

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016127327, 09.12.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.12.2013 EP 13196333.2

(43) Дата публикации заявки: 23.01.2018 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.07.2016(86) Заявка РСТ:
EP 2014/077033 (09.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/086590 (18.06.2015)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ТАРГОВАКС АСА (NO)

(72) Автор(ы):

ЭРИКСЕН Йон Амунд (NO)

(54) **СМЕСЬ ПЕПТИДОВ**

(57) Формула изобретения

1. Смесь пептидов, пригодная для стимуляции иммунного ответа, содержащая первый и второй пептиды, где каждый соответствует фрагменту белка RAS, где:

каждый из первого и второго пептидов содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 13 белка RAS,

каждая из указанных областей первого и второго пептидов независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 13, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

каждый из первого и второго пептидов содержит точечную мутацию по аминокислоте, соответствующей указанному положению 13, и

точечная мутация первого пептида отличается от точечной мутации второго пептида.

2. Смесь пептидов по п. 1, где каждая из точечных мутаций независимо выбрана из мутаций G13A, G13C, G13D, G13R, G13S или G13V.

3. Смесь пептидов по п. 1 или 2, где смесь пептидов дополнительно содержит:

по меньшей мере один дополнительный пептид, соответствующий фрагменту белка RAS, содержащий область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 12 белка RAS, где каждая из указанных областей дополнительных пептидов в количестве по меньшей мере один независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 12, которые идентичны соответствующей области белка RAS, и где присутствует точечная мутация по

аминокислоте, соответствующей положению 12 белка RAS; и/или

по меньшей мере один дополнительный пептид, соответствующий фрагменту белка RAS, содержащий область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 61 белка RAS, где каждая из указанных областей дополнительных пептидов в количестве по меньшей мере один независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 61, которые идентичны соответствующей области белка RAS, и где присутствует точечная мутация по аминокислоте, соответствующей положению 61 белка RAS.

4. Смесь пептидов по п. 3, где точечная мутация по аминокислоте, соответствующей положению 12 белка RAS, выбрана из мутаций G12A, G12C, G12D, G12R, G12S или G12V, и/или где точечная мутация по аминокислоте, соответствующей положению 61 белка RAS, выбрана из мутаций Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P или Q61R.

5. Смесь пептидов по п. 3, где первый пептид представляет собой пептид с мутацией G13C, а второй пептид представляет собой пептид с мутацией G13D, и где по меньшей мере один дополнительный пептид включает:

- пептид с мутацией G12A,
- пептид с мутацией G12C,
- пептид с мутацией G12D,
- пептид с мутацией G12R,
- пептид с мутацией G12S, и
- пептид с мутацией G12V.

6. Смесь пептидов по п. 3, где первый пептид представляет собой пептид с мутацией G13R, а второй пептид представляет собой пептид с мутацией G13V, и где по меньшей мере один дополнительный пептид включает:

- пептид с мутацией Q61H,
- пептид с мутацией Q61K,
- пептид с мутацией Q61L, и
- пептид с мутацией Q61R.

7. Смесь пептидов, пригодная для стимуляции иммунного ответа, содержащая по меньшей мере пять пептидов, где каждый соответствует фрагменту белка RAS, где: каждый по меньшей мере из пяти пептидов содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот и содержит положение 13 белка RAS,

каждая из указанных областей по меньшей мере пяти пептидов независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 13, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

каждый из пептидов содержит точечную мутацию по аминокислоте, соответствующей указанному положению 13, выбранную из мутаций G13A, G13C, G13D, G13R, G13S или G13V, и

точечная мутация каждого пептида отличается от точечной мутации других пептидов.

8. Смесь пептидов, пригодная для стимуляции иммунного ответа, состоящая из шести пептидов, где каждый соответствует фрагменту белка RAS, где:

каждый пептид содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 12 белка RAS,

каждая из указанных областей пептидов независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 12, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

каждый из пептидов содержит точечную мутацию по аминокислоте, соответствующей указанному положению 12, выбранную из мутаций G12A, G12C, G12D, G12R, G12S или G12V, и

точечная мутация каждого пептида отличается от точечной мутации других пептидов.

9. Смесь пептидов, пригодная для стимуляции иммунного ответа, состоящая из шести пептидов, где каждый соответствует фрагменту белка RAS, где:

каждый пептид содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 61 белка RAS,

каждая из указанных областей пептидов независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 61, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

каждый из пептидов содержит точечную мутацию по аминокислоте, соответствующей указанному положению 61, выбранную из мутаций Q61E, Q61H, Q61K, Q61L, Q61P или Q61R, и

точечная мутация каждого пептида отличается от точечной мутации других пептидов.

10. Смесь пептидов, пригодная для стимуляции иммунного ответа, состоящая из первого, второго, третьего и четвертого пептидов, где каждый соответствует фрагменту белка RAS, где:

каждый из первого, второго и третьего пептидов содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 12 белка RAS,

четвертый пептид содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 13 белка RAS,

каждая из указанных областей каждого из первого, второго, третьего и четвертого пептидов независимо содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 12 или 13 соответственно, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

каждый из первого, второго, третьего и четвертого пептидов содержит точечную мутацию по аминокислоте, соответствующей указанному положению 12 или 13 соответственно, и

первый пептид представляет собой пептид с мутацией G12A,

второй пептид представляет собой пептид с мутацией G12R,

третий пептид представляет собой пептид с мутацией G12S, и

четвертый пептид представляет собой пептид с мутацией G13C.

11. Пептид для применения в качестве вакцины или лекарственного средства и соответствующий фрагменту белка RAS, где:

пептид содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 13 белка RAS,

указанная область содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 13, которые идентичны соответствующей области белка RAS, и

пептид содержит точечные мутации G13C или G13R по аминокислоте, соответствующей указанному положению 13.

12. Пептид, подходящий для вызова иммунного ответа и соответствующий фрагменту белка RAS, где:

пептид содержит область по меньшей мере из 8 аминокислот, которая содержит положение 13 белка RAS,

указанная область содержит по меньшей мере 6 аминокислотных остатков, отличных от указанного положения 13, которые идентичны соответствующей области белка RAS,

пептид содержит не более 30 аминокислотных остатков, и

пептид содержит точечные мутации G13C или G13R по аминокислоте, соответствующей указанному положению 13.

13. Смесь Т-клеток, содержащая Т-клетки, специфичные к каждому из пептидов в одной из смесей пептидов по любому из пп. 1-10, или препарат Т-клеток, содержащий Т-клетки, специфичные к одному из пептидов для применения по п. 11, или к одному

из пептидов по п. 12, при презентации на молекуле МНС.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая смесь пептидов по любому из пп. 1-10, пептид для применения по п. 11, пептид по п. 12 или смесь Т-клеток или препарат Т-клеток по п. 13 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или эксципиент.

15. Смесь пептидов по любому из пп. 1-10, пептид для применения по п. 11, пептид по п. 12, смесь Т-клеток или препарат Т-клеток по п. 13 или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения при профилактике и/или лечении злокачественных опухолей.

16. Смесь пептидов по п. 5 или смесь Т-клеток по п. 13, как указано в п. 5, для применения при профилактике и/или лечении злокачественных опухолей, предпочтительно, где злокачественная опухоль представляет собой колоректальный рак, рак легких и/или рак поджелудочной железы.

17. Смесь пептидов по п. 6 или смесь Т-клеток по п. 13, как указано в п. 6, для применения при профилактике и/или лечении злокачественной меланомы.

18. Смесь пептидов, пептид для применения в качестве вакцины или лекарственного средства, пептид, смесь Т-клеток, препарат Т-клеток или фармацевтическая композиция для применения в способе, включающем:

i) идентификацию мутаций белка RAS, присутствующих в образце, полученном у пациента;

ii) выбор смеси пептидов по любому из пп. 1-10, содержащей пептид, содержащий точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце; или выбор пептида для применения по п. 11, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце; или выбор пептида по п. 12, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце; или выбор смеси Т-клеток или препарата Т-клеток по п. 13, содержащих Т-клетки, специфичные в отношении пептида, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, при презентации на молекуле МНС; или выбор фармацевтической композиции по п. 14, содержащей смесь пептидов, пептид для применения в качестве вакцины или лекарственного средства или пептид, содержащий точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, или смесь Т-клеток или препарат Т-клеток, содержащие Т-клетки, специфичные в отношении пептида, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, при презентации на молекуле МНС, и

iii) введение смеси пептидов, пептида для применения в качестве вакцины или лекарственного средства, пептида, смеси Т-клеток или препарата Т-клеток пациенту.

19. Способ выбора смеси пептидов, пептида для применения в качестве вакцины или лекарственного средства, пептида, препарата Т-клеток, смеси Т-клеток или фармацевтической композиции для введения пациенту, включающий:

i) идентификацию мутаций белка RAS, присутствующих в образце, полученном у пациента; и

ii) выбор смеси пептидов по любому из пп. 1-10, содержащей пептид, содержащий точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце; или выбор пептида для применения по п. 11, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце; или выбор пептида по п. 12, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS,

идентифицированных в образце; или выбор смеси Т-клеток или препарата Т-клеток по п. 13, содержащих Т-клетки, специфичные в отношении пептида, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, при презентации на молекуле МНС; или выбор фармацевтической композиции по п. 14, содержащей смесь пептидов, пептид для применения в качестве вакцины или лекарственного средства или пептид, содержащий точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, или смесь Т-клеток или препарат Т-клеток, содержащий Т-клетки, специфичные в отношении пептида, содержащего точечную мутацию, соответствующую по меньшей мере одной из мутаций белка RAS, идентифицированных в образце, при презентации на молекуле МНС.

RU 2016127327 A

RU 2016127327 A