

Формула изобретения

1 Иммуноцитокин для стимулирования активации и/или пролиферации IL-15R β /гамма-положительных клеток, включающий гетеродимерный белковый комплекс на основе IL-15 и IL-15R α , содержащий:

1) IL-15R α , который связан с
а) константным доменом легкой цепи антитела или
б) константными доменами тяжелой цепи антитела, включающими первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи;

2) IL-15, который связан с
а) константными доменами тяжелой цепи антитела, включающими первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи, или

б) константным доменом легкой цепи антитела;

при этом первый константный домен тяжелой цепи антитела и константный домен легкой цепи антитела в составе гетеродимерного комплекса имеют или не имеют ковалентную ассоциацию через природный S-S мостик и,

где, если IL-15 или IL-15R α связан с константным доменом легкой цепи антитела, то другая часть гетеродимерного белкового комплекса, выбранная из IL-15R α или IL-15, связана с константными доменами тяжелой цепи антитела.

2 Иммуноцитокин по п.1, где константный домен легкой цепи антитела выбирают из CK или CL.

3 Иммуноцитокин по п.1, где IL-15R α имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:9 или любой известный вариант IL-15R α , содержащий мутации, с аналогичной биологической активностью.

4 Иммуноцитокин по п.1, где IL-15 имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:10 или любой известный вариант IL-15, содержащий мутации, с аналогичной биологической активностью.

5 Иммуноцитокин по п.1, где IL-15R α связан с константным доменом легкой цепи антитела.

6 Иммуноцитокин по п.5, где IL-15R α , связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:19.

7 Иммуноцитокин по п.1, где IL-15 связан с константным доменом легкой цепи антитела.

8 Иммуноцитокин по п.7, где IL-15, связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:21.

9 Иммуноцитокин по п.1, где первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи, соединены через шарнир.

- 10 Иммуноцитокин по п.1, где IL-15 или IL-15R α связан с константными доменами тяжелой цепи антитела, идущими в следующем порядке CH1-шарнир-CH2-CH3.
- 11 Иммуноцитокин по п.10, где IL-15R α связан с константными доменами тяжелой цепи антитела.
- 12 Иммуноцитокин по п.11, где IL-15R α , связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:22.
- 13 Иммуноцитокин по п.10, где IL-15 связан с константными доменами тяжелой цепи антитела.
- 14 Иммуноцитокин по п.13, где IL-15, связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:20.
- 15 Иммуноцитокин по п.1, где
IL-15R α , связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:19, а
IL-15, связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:2 или SEQ ID NO:20.
- 16 Иммуноцитокин по п.1, где
IL-15R α , связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:4 или SEQ ID NO:22, а
IL-15, связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:21.
- 17 Иммуноцитокин по п.1, имеющий мутации в мономере Fc-фрагмента, приводящие к отсутствию ADCC, CDC и/или ADCP свойств у указанного иммуноцитокина.
- 18 Иммуноцитокин по п.1, где Fc-фрагмент относится к IgG.
- 19 Иммуноцитокин по п.18, где изотип Fc-фрагмента выбирают из группы: IgG1, IgG2, или IgG4 человека.
- 20 Иммуноцитокин по любому из вышеуказанных пп.1-19, включающий два вышеуказанных гетеродимерных белковых комплекса на основе IL-15 и IL-15R α .
- 21 Иммуноцитокин по п.20 для применения в качестве терапевтического средства для терапии рака или аутоиммунного заболевания.
- 22 Иммуноцитокин для стимулирования активации и/или пролиферации IL-15R β гамма-положительных клеток, включающий гетеродимерный белковый комплекс на основе IL-15 и IL-15R α и иммуномодулирующее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически ингибируют PD-1 путь,
где гетеродимерный белковый комплекс на основе IL-15 и IL-15R α содержит:
1) IL-15R α , который связан с
а) константным доменом легкой цепи антитела или

б) константными доменами тяжелой цепи антитела, включающими первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи;

2) IL-15, который связан с

а) константными доменами тяжелой цепи антитела, включающими первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи, или

б) константным доменом легкой цепи антитела;

при этом первый константный домен тяжелой цепи антитела и константный домен легкой цепи антитела в составе гетеродимерного комплекса имеют или не имеют ковалентную ассоциацию через природный S-S мостик и,

где, если IL-15 или IL-15R α связан с константным доменом легкой цепи антитела, то другая часть гетеродимерного белкового комплекса, выбранная из IL-15R α или IL-15, связана с константными доменами тяжелой цепи антитела.

23 Иммуноцитокин по п.22, где константный домен легкой цепи антитела выбирают из CK или CL.

24 Иммуноцитокин по п.22, где IL-15R α имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 9 или любой известный вариант IL-15R α , содержащий мутации, с аналогичной биологической активностью.

25 Иммуноцитокин по п.22, где IL-15 имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 10 или любой известный вариант IL-15, содержащий мутации, с аналогичной биологической активностью.

26 Иммуноцитокин по п.22, где IL-15R α связан с константным доменом легкой цепи антитела.

27 Иммуноцитокин по п. 26, где IL-15R α , связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:19.

28 Иммуноцитокин по п. 22, где IL-15 связан с константным доменом легкой цепи антитела.

29 Иммуноцитокин по п. 28, где IL-15, связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:21.

30 Иммуноцитокин по п. 22, где первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи, соединены через шарнир.

31 Иммуноцитокин по п. 22, где IL-15 или IL-15R α связан с константными доменами тяжелой цепи антитела, идущими в следующем порядке CH1-шарнир-CH2-CH3.

32 Иммуноцитокин по п. 31, где IL-15R α связан с константными доменами тяжелой цепи антитела.

33 Иммуноцитокин по п. 32, где IL-15R α , связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную

последовательность, которая представлена SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:24.

34 Иммуноцитокин по п. 31, где IL-15 связан с константными доменами тяжелой цепи антитела.

35 Иммуноцитокин по п. 34, где IL-15, связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:23.

36 Иммуноцитокин по п. 22, где иммуномодулирующее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически ингибируют PD-1 путь, представляет собой антитело, которые специфически связываются с PD-1.

37 Иммуноцитокин по п. 36, где иммуномодулирующее антитело включает:

а) легкую цепь, содержащую переменный домен легкой цепи и константный домен легкой цепи;

б) тяжелую цепь, содержащую переменный домен тяжелой цепи и константные домены тяжелой цепи антитела, включающие первый (CH1) константный домен тяжелой цепи и мономер Fc-фрагмента, содержащий второй (CH2) и третий (CH3) константные домены тяжелой цепи.

38 Иммуноцитокин по п. 37, где переменный домен легкой цепи, включает LCDR 1, 2 и 3 (гиперпеременные участки 1, 2 и 3), которые, соответственно представлены аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16.

39 Иммуноцитокин по п. 38, где переменный домен легкой цепи, включает аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 18.

40 Иммуноцитокин по п. 37, где переменный домен тяжелой цепи, включает HCDR 1, 2 и 3 (гиперпеременные участки 1, 2 и 3), которые, соответственно представлены аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

41 Иммуноцитокин по п. 40, где переменный домен тяжелой цепи, включает аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 17.

42 Иммуноцитокин по п. 37, где

1) переменный домен легкой цепи, включает LCDR 1, 2 и 3 (гиперпеременные участки 1, 2 и 3), которые, соответственно представлены аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15 и SEQ ID NO: 16;

2) переменный домен тяжелой цепи, включает HCDR 1, 2 и 3 (гиперпеременные участки 1, 2 и 3), которые, соответственно представлены аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 13.

43 Иммуноцитокин по п. 42, где

1) переменный домен легкой цепи, включает аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 18;

2) переменный домен тяжелой цепи, включает аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO: 17.

44 Иммуноцитокин по п. 37, где иммуномодулирующее антитело включает легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 8.

45 Иммуноцитокин по п. 37, где иммуномодулирующее антитело включает тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 7.

46 Иммуноцитокин по п. 37, где иммуномодулирующее антитело включает:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 7;

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 8.

47 Иммуноцитокин по п. 22, где иммуномодулирующее антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически ингибируют PD-1 путь, представляет собой антитело, которое специфически связывается с PD-L1.

48 Иммуноцитокин по п.22, где

а) гетеродимерный белковый комплекс на основе IL-15 и IL-15R α содержит:

IL-15R α , связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:19, а

IL-15, связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:5 или SEQ ID NO:23;

б) иммуномодулирующее антитело включает:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 7;

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 8.

49 Иммуноцитокин по п.22, где

а) IL-15R α , связанный с константными доменами тяжелой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:6 или SEQ ID NO:24, а

IL-15, связанный с константным доменом легкой цепи антитела, имеет аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO:3 или SEQ ID NO:21;

б) иммуномодулирующее антитело включает:

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 7;

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, которая представлена SEQ ID NO 8.

50 Иммуноцитокин по любому из пп. 22 или 37, имеющий мутации в константных доменах антитела, обуславливающие гетеродимеризацию двух разных частей, одна из которых включает ковалентно или нековалентно ассоциированные IL-15R α , связанный с константными доменами антитела, и IL-15, связанный с константным доменом антитела, а другая включает ковалентно или нековалентно ассоциированные легкую и тяжелую цепи антитела.

51 Иммуноцитокин по любому из пп. 22 или 37, где первый мономер Fc и второй мономер Fc выбраны из группы: первый мономер Fc представляет собой Fc, модифицированный с образованием Knob, а второй мономер Fc представляет собой Fc, модифицированный с образованием Hole, или когда второй мономер Fc представляет собой

Fc, модифицированный с образованием Knob, а первый мономер Fc представляет собой Fc, модифицированный с образованием Hole.

52 Иммуноцитокин по п. 51, где

а) первый мономер Fc имеет аминокислотные замены S354C/T366W, а второй мономер Fc имеет аминокислотные замены Y349C/T366S/L368A/Y407V; или

б) первый мономер Fc имеет аминокислотные замены Y349C/T366S/L368A/Y407, а второй мономер Fc имеет аминокислотные замены S354C/T366W.

53 Иммуноцитокин по любому из пп. 22 или 37, где Fc-фрагмент относится к IgG.

54 Иммуноцитокин по п.53, где изотип Fc-фрагмента выбирают из группы: IgG1, IgG2, или IgG4 человека.

55 Иммуноцитокин по любому из пп. 22 или 37, имеющий мутации в мономере Fc-фрагмента, приводящие к отсутствию ADCC, CDC и/или ADCP свойств у указанного иммуноцитокина.

56 Иммуноцитокин по любому из пп. 22-55, для лечения онкологического или аутоиммунного заболевания.

57 Выделенная нуклеиновая кислота, которая кодирует иммуноцитокин по любому из пп. 1-20 или 22-55.

58 Нуклеиновая кислота по п. 57, где нуклеиновая кислота представляет собой ДНК.

59 Экспрессионный вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 57-58.

60 Способ получения клетки-хозяина для получения иммуноцитокина по любому из пп. 1-20 или 22-55, включающий трансформирование клетки вектором по п. 59.

61 Клетка-хозяин для получения иммуноцитокина по любому из пп. 1-20 или 22 -55, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из пп. 57-58.

62 Способ получения препарата, содержащего иммуноцитокин по любому из пп. 1-20 или 22-55, заключающийся в культивировании клетки-хозяина по п. 61 в культуральной среде в условиях, достаточных для получения указанного иммуноцитокина, при необходимости, с последующим выделением и очисткой полученного иммуноцитокина.

63 Фармацевтическая композиция для стимулирования активации и/или пролиферации IL-15Rбета/гамма-положительных клеток, содержащая иммуноцитокин по любому из пп. 1-20 или 22 -55 в терапевтически эффективном количестве, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

64 Фармацевтическая композиция по п. 63 для лечения онкологического или аутоиммунного заболевания.

65 Фармацевтическая композиция по п. 64, где онкологическое заболевание выбирают из группы: ПРГШ (плоскоклеточный рак головы и шеи), рак шейки матки, рак без выявленного первоисточника, глиобластома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, ТНРМЖ (трижды негативный рак молочной железы), КРР (колоректальный рак), гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, НМРЛ (Немелкоклеточный рак легкого), рак почки, рак яичника, MSI КРР (колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью), лейкоз (острый или

миелобластный), лимфома, множественная миелома, меланома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, саркома, гепатоцеллюлярная карцинома, глиобластома, лимфома Ходжкина, Т- и В-клеточном острый лимфобластный лейкоз, мелкоклеточный рак лёгкого, острый миелобластный лейкоз, рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, крупноклеточная В-клеточной диффузная лимфома, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак яичника, острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром высокого риска.

66 Способ лечения онкологического заболевания, включающий введение субъекту иммуноцитокина по любому из пп. 1-20 или 22 - 55, или фармацевтической композиции по п. 63, нуждающемуся в таком лечении, в терапевтически эффективном количестве.

67 Способ лечения по п.66, где онкологическое заболевание выбрано из группы: ПРГШ (плоскоклеточный рак головы и шеи), рак шейки матки, рак без выявленного первоисточника, глиобластома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, ТНРМЖ (трижды негативный рак молочной железы), КРР (колоректальный рак), гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, НМРЛ (Немелкоклеточный рак легкого), рак почки, рак яичника, MSI КРР (колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью), лейкоз (острый или миелобластный), лимфома, множественная миелома, меланома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, саркома, гепатоцеллюлярная карцинома, глиобластома, лимфома Ходжкина, Т- и В-клеточном острый лимфобластный лейкоз, мелкоклеточный рак лёгкого, острый миелобластный лейкоз, рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, крупноклеточная В-клеточной диффузная лимфома, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак яичника, острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром высокого риска.

68 Способ активации биологической активности Т клеточной популяции или NK клеточной популяции у субъекта, нуждающегося в такой активации, включающий введение субъекту эффективного количества иммуноцитокина по любому из пп. 1-20 или 22-55, или фармацевтической композиции по п. 63.

69 Применение иммуноцитокина по любому из пп. 1-20 или 22 -55, или фармацевтической композиции по п. 63, для лечения у субъекта, нуждающегося в таком лечении, онкологического заболевания.

70 Применение по п. 69, где онкологическое заболевание выбрано из группы: ПРГШ (плоскоклеточный рак головы и шеи), рак шейки матки, рак без выявленного первоисточника, глиобластома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, ТНРМЖ (трижды негативный рак молочной железы), КРР (колоректальный рак), гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, НМРЛ (Немелкоклеточный рак легкого), рак почки, рак яичника, MSI КРР (колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью), лейкоз (острый или миелобластный), лимфома, множественная миелома, меланома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы,

рак мочевого пузыря, саркома, гепатоцеллюлярная карцинома, глиобластома, лимфома Ходжкина, Т- и В-клеточном острый лимфобластный лейкоз, мелкоклеточный рак лёгкого, острый миелобластный лейкоз, рефрактерная В-клеточная неходжкинская лимфома, фолликулярная лимфома, В-клеточная лимфома маргинальной зоны, крупноклеточная В-клеточной диффузная лимфома, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак поджелудочной железы, рак яичника, острый миелобластный лейкоз и миелодиспластический синдром высокого риска.