**CIGB-247。以血管内皮生长因子（VEGF）作为抗原的治疗肿瘤的疫苗**

**古巴基因工程用户生物技术中心**

**治疗领域：癌症**

|  |
| --- |
| 目标 |
| 应用研究项目旨在获得具有知识产权的新产品。可主要使用候选产品治疗实体瘤，并且候选产品可能在治疗对男性十分重要的慢性病（包括年龄相关性黄斑变性）方面产生影响。 |
| 商业建议：寻求合作伙伴，进行对外许可和联合开发。对其潜在的抗肿瘤特征进行研究，以开发不同的疫苗配方。并评估其他可能的佐剂，及与其他抗肿瘤介质结合的可能性。通过动物模型和人类临床试验进行相关研究。评估其是否可用于其他非肿瘤类血管生成类疾病和血管内皮生长因子过分生长类疾病的治疗。  说明 |
| CIGB-247是一种基于代表人血管内皮生长因子A（VEGF-A）的细菌重组抗原的新型候选抗癌疫苗，是合适的辅药。在小鼠和非人灵长类动物进行的临床前试验表明在铝磷酸盐（CIGB-247 A）或VSSP（CIGB-247 V）等辅药中使用CIGB-247提高了抗血管内皮生长因子IgG的滴度，其中抗血管内皮生长因子IgG阻断能够中和连至血管内皮生长因子受体的血管内皮生长因子的抗体。在免疫程序之后，仍然实现了针对血管内皮生长因子的相关细胞毒性反应，这种血管内皮生长因子表达了包括肿瘤细胞和肿瘤间质细胞等细胞。一些肿瘤模型具有抗肿瘤和抗转移效果。在所有测试物种身上获得了免疫效果，并且不影响深层皮肤损伤愈合或不产生市场上血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体中和药物所致常见副作用。  本项目2012年完成了第一期临床试验，2014年完成了第一期B临床试验。通过临床试验及四年的连续给药很好的证明了其安全性和免疫原性。临床试验的获益与临床试验期间产生的免疫应答相关（详见图1）。特别是30个患者中有8名患者仍然存活，三个产生了完全的应答，一个产生了部分应答，其他的病情稳定。所有这些病人在接受一个月的加强给药后均保持应答，表现为血管内皮生长因子的特定效价升高。血管内皮生长因子受体出现了中和，或分泌gamma干扰素。    图1： 存活和每名病人主动免疫应答的次数。符号表示个体患者。  X轴根据不同的免疫应答检测对患者进行分类，分类为主动应答。接种期间的任何一时间点：(0+) 消极应答的患者；(1+) 在一次检测中出现积极应答的患者；(2+) 在两次免疫应答检测中出现积极应答的患者；(3+) 在三次检测中均为积极应答的患者。  疫苗的优势：  由于对自体抗原免疫应答的可控性，对疫苗应答的程度应是中等的，包括以下三种结果：  接种本品是安全的。与典型的抗血管生产药品相比，因抗体和/或T细胞而产生的毒性应是轻微的或温和的。  接种可产生特定免疫球蛋白G抗体，可阻止血管内皮生长因子/激酶插入区受体的反应。并可阻止g干扰素分泌T细胞。增加抗原剂量可产生积极的效果，表现为出现特异免疫应答的患者数量增加。    使用不同的佐剂/给药剂量可产生不同的免疫应答。  与其他抗肿瘤或抗生成血管介质联合用药是可行的，不会产生叠加毒性。  接种加强针看似可维持免疫应答和临床获益。 |
| 专利状况 |
| CU 2002/0076; PCT/CU 03/00004。已在古巴、伊朗、欧洲专利公约、美国、俄罗斯、加拿大、澳大利亚、日本、印度、南非和韩国获得专利权。 |
| PUBLICATIONS 发表的学术论文  1.给小鼠接种无修饰DNA疫苗人血管内皮生长因子同种型121诱导细胞毒性可调节抗肿瘤应答  2.将人重组血管内皮生长因子蛋白作为抗原和其他三种不相关的化学佐剂给小鼠接种可产生抗肿瘤效果。  3.血管内皮生长因子的突变可作为抗癌疫苗使用。  4.对小鼠、兔子和其他非人灵长类动物接种基于血管内皮生长因子的抗癌疫苗的一些免疫原性和安全性数据。  5.对小鼠接种基于血管内皮生长因子的抗癌疫苗可减少实验性和自发性肺肿瘤转移。  6.  CIGB247可打破血管内皮生长因子的免疫耐受而不打断生理性血管生成。  7.通过非人灵长类动物进行基于血管内皮生长因子癌症疫苗抗原剂量的升级研究。  8.对晚期固体瘤患者进行血管内皮生长很自的特定积极免疫治疗。第一期增大剂量研究。  9.对晚期固体瘤患者进行抗血管内皮生长因子治疗疫苗给药治疗。  10. 将重组人血管内皮生长因子和磷酸铝作为抗原的疫苗的研究。 |