

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490687 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.10

(51) Int. Cl. A61K 39/09 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.09

(54) ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ ВАКЦИНЫ

(31) 63/242,487; 63/353,014

(32) 2021.09.09; 2022.06.16

(33) US

(86) PCT/US2022/043156

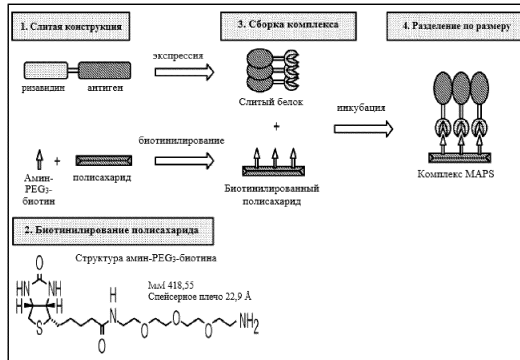
(87) WO 2023/039223 2023.03.16

(71) Заявитель:
АФФИНИВАКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Безен Жиль Р., Броуэринг Тереза
Дж., Берк Хейди, Лу Инцзе, Малли
Ричард, Маккомбс Джанет И.,
Пуванесараджах Велупиллаи,
Себастиан Шайт, Шарма Онкар,
Стивенсон Тэйлор С., Яо Ган, Чжан
Фань (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Технологии предотвращения и/или лечения пневмококковых инфекций.



202490687
A1

202490687
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580777EA/030

ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ ПНЕВМОКОККОВЫЕ ВАКЦИНЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/242487, поданной 9 сентября 2021 г., и предварительной заявке США № 63/353014, поданной 16 июня 2022 г., содержание каждой из которых включено в данный документ во всей своей полноте.

Уровень техники

[0002] *Streptococcus pneumoniae* остается основной причиной серьезных заболеваний, включая бактериемию, сепсис, менингит и пневмонию, среди детей и взрослых во всем мире. Заболеваемость и смертность среди младенцев, маленьких детей, пожилых людей и лиц с определенными основными заболеваниями высоки.

[0003] *S. pneumoniae* представляет собой грамположительный инкапсулированный кокк, который колонизирует носоглотку примерно у 5-10% здоровых взрослых и 20-40% здоровых детей. Нормальная колонизация становится инфекционной, когда *S. pneumoniae* попадает в евстахиевы трубы, носовые пазухи, легкие, кровоток, оболочки головного мозга, суставные щели, кости и брюшную полость. Инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, является наиболее частой причиной бактериемии, пневмонии, менингита, синусита и острого среднего отита [CDC, 2010].

[0004] Пневмококковая инфекция может быть инвазивной или неинвазивной. Наиболее частая форма неинвазивного заболевания, небактериемическая пневмококковая пневмония, остается одной из наиболее частых причин госпитализации с пневмонией. Инвазивное пневмококковое заболевание (ИПЗ) определяют по *S. pneumoniae*, выделенной из обычно стерильного места (*например*, спинномозговой жидкости, крови, суставной жидкости, плевральной жидкости или перитонеальной жидкости). Самая высокая частота ИПЗ наблюдается в крайнем возрасте - у пожилых людей и у детей младше 2 лет. В США до появления первой пневмококковой вакцины *S. pneumoniae* ежегодно вызывала приблизительно 17000 случаев инвазивных заболеваний среди детей младше 5 лет, включая 700 случаев менингита и 200 случаев смерти [CDC, 2000]. Самые высокие показатели заболеваемости и смертности зарегистрированы в развивающихся странах, но бремя болезней также велико в промышленно развитых странах.

[0005] *S. pneumoniae* имеет несколько факторов вирулентности, которые позволяют организму уклоняться от иммунной системы. Примеры включают полисахаридную капсулу, которая предотвращает фагоцитоз иммунными клетками хозяина, протеазы, которые ингибируют опсонизацию, опосредованную комплементом, и белки, вызывающие лизис клеток хозяина. В полисахаридной капсуле наличие сложных полисахаридов является основой для разделения пневмококков на разные серотипы. На сегодняшний день идентифицировано около 100 серотипов *S. pneumoniae*.

[0006] В настоящее время в США доступны две вакцины против *S. pneumoniae*;

PCV13 и PPSV23. PCV13 не может обеспечить защиту от большинства известных серотипов *S. pneumoniae*. Хотя PPSV23 содержит полисахаридные компоненты большего количества серотипов *S. pneumoniae*, чем PCV13, она индуцирует иммунный ответ, который не является ни длительным, ни анамнестическим при последующем заражении. PPSV23 защищает взрослых и пожилых людей от инвазивного пневмококкового заболевания; однако устойчивого эффекта в предотвращении пневмонии не наблюдалось [Gruber et al, 2008].

[0007] Таким образом, существует медицинская потребность в вакцине, которая обеспечивает Т-клеточный иммунитет против широкого спектра серотипов *S. pneumoniae*.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящем изобретении рассматривается отсутствие подходящих технологий для предотвращения и/или лечения пневмококковой инфекции. Среди прочего, в настоящем изобретении рассматриваются проблемы, связанные с обеспечением вакцин с достаточной иммуногенностью для защиты от инвазивного пневмококкового заболевания и пневмонии путем индукции Т- и В-клеточного ответа, обеспечивающего иммунитет против широкого спектра серотипов *S. pneumoniae*, включая те серотипы, которые не включены в вакцине.

[0009] Заявитель настоящего изобретения ранее описал, что поливалентные пневмококковые вакцины MAPS (например, в некоторых вариантах осуществления, содержащие полисахариды 24 серотипов пневмококков; см., например, WO2020/056202) могут быть чрезвычайно полезны для предотвращения и/или лечения пневмококковой инфекции, когда вводят субъектам. Характеристики таких поливалентных вакцин MAPS позволяют решить определенные проблемы, связанные со стандартными вакцинами против *S. pneumoniae*, такими как PCV13 и PPSV23. Например, в некоторых вариантах осуществления платформа MAPS обеспечивает различные преимущества, включая, например, высокую аффинность (константа диссоциации [KD] $\approx 10^{-15}$ М), нековалентное связывание между биотином и ризавидином, биотинсвязывающим белком, который не имеет значительной предсказанной гомологии с человеческими белками. Среди прочего, такая поливалентная пневмококковая вакцина MAPS может индуцировать Т- и В-клеточный иммунный ответ против широкого спектра серотипов *S. pneumoniae*; среди прочего, такая поливалентная пневмококковая вакцина MAPS может индуцировать иммунный ответ против серотипов *S. pneumoniae*, которые не включены в вакцину.

[0010] Среди прочего, в настоящем изобретении предложены композиции и способы предотвращения и/или лечения пневмококковых инфекций у групп пациентов, которые в этом нуждаются. В некоторых вариантах осуществления набор полисахаридов серотипов пневмококков, которые должны быть включены в композиции, описанные в данном документе, курируются и выбираются на основе множества соображений, включая, например, характеристики заболеваний (например, эпидемиологию, распространенность, охват во всем мире и т. д.) и/или совместимость и иммуногенность различных компонентов в одной композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение дает

дополнительную неожиданную информацию о том, что определенные полисахариды пневмококковых серотипов могут вызывать более сильный иммунный ответ, когда они нековалентно связаны с определенным полипептидным антигеном. Например, в некоторых вариантах осуществления было продемонстрировано, что некоторые полисахариды пневмококковых серотипов (например, серотипов 1, 6В, 9V, 15В, 22F, 23А, 23В, 23F и 33F) индуцируют более сильный иммунный ответ, когда они нековалентно связаны со слитым белком SPP2, как описано в данном документе, по сравнению с иммунным ответом, наблюдаемым, когда эти серотипы были нековалентно связаны со слитым белком CP1, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления было продемонстрировано, что некоторые полисахариды пневмококковых серотипов (например, серотипов 2, 6А, 10А, 18С и 20В) индуцируют более сильный иммунный ответ, когда они нековалентно связаны со слитым белком CP1, как описано в данном документе, по сравнению с иммунным ответом, наблюдаемым, когда эти серотипы были нековалентно связаны со слитым белком SPP2, как описано в данном документе.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение, среди прочего, относится к композициям слитых полипептидов SPP2, содержащих биотинсвязывающий белок и полипептидные антигены *S. pneumoniae*, которые не индуцируют гемолиз и гемагглютинацию на определяемом уровне. В частности, настоящее изобретение обеспечивает неожиданное понимание того, что относительное положение полипептидных антигенов SP0435 и PdT(G294P) *S. pneumoniae* в слитом белке может неожиданно влиять на активность слитого белка. Изменение порядка SP0435 и PdT(G294P) в слитом белке, т. е. размещение SP0435 на С-конце PdT(G294P) в слитом белке, неожиданно устраняло как гемолиз, так и гемагглютинацию.

[0012] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение, среди прочего, дает представление о том, что иммунизация слитым белком SPP2 и капсульным полисахаридом *S. pneumoniae* (CPS) серотипа может синергически способствовать защите от инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ) того же серотипа. В некоторых вариантах осуществления серотип представляет собой серотип 3. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 находится в комплексе MAPS. В некоторых вариантах осуществления CPS находится в комплексе MAPS или в гликоконъюгате (например, PCV13). В некоторых вариантах осуществления иммунизация комбинацией слитого белка SPP2 и CPS серотипа может повысить защиту (например, измеряемую процентом выживаемости) от ИПЗ данного серотипа по сравнению с эталоном без комбинации слитого белка SPP2 и CPS данного серотипа. В некоторых вариантах осуществления защита увеличивается в по меньшей мере 2 раза, по меньшей мере 3 раза, по меньшей мере 4 раза, по меньшей мере 5 раз, по меньшей мере 6 раз, по меньшей мере 7 раз, по меньшей мере 8 раз, по меньшей мере 9 раз или в по меньшей мере в 10 раз относительно эталона. В некоторых вариантах осуществления таким эталоном является слитый белок SPP2 без CPS данного серотипа. В некоторых вариантах осуществления таким эталоном является CPS указанного серотипа (например, в комплексе MAPS или гликоконъюгате (например,

PCV13)) без слитого белка SPP2.

[0013] Один аспект настоящего изобретения относится к поливалентной пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцине). В некоторых вариантах осуществления такая иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит один или более видов иммуногенных комплексов, причем иммуногенный комплекс по меньшей мере одного из видов содержит: (a) биотинилированный полисахаридный антиген; и (b) слитый белок, содержащий: (i) биотинсвязывающий фрагмент; и (ii) по меньшей мере один полипептидный антиген; где биотинилированный полисахаридный антиген нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка с образованием иммуногенного комплекса.

[0014] В некоторых вариантах осуществления, когда в иммуногенную композицию (например, вакцину) включено более одного вида иммуногенного комплекса, можно использовать один или более полипептидных антигенов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полипептидный антиген в иммуногенном комплексе содержит: полипептид пневмолизина (Ply) или его вариант или антигенный фрагмент; или полипептид SP0435, или его вариант, или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полипептидный антиген в иммуногенном комплексе содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий полипептид Ply или его вариант, или его антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий полипептид SP0435 или его вариант, или антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полипептидный антиген в иммуногенном комплексе содержит: полипептид SP1500 или его вариант, или антигенный фрагмент; или полипептид SP0785, или его вариант, или антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один полипептидный антиген в иммуногенном комплексе содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий полипептид SP1500 или его вариант, или антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий полипептид SP0785 или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, когда в иммуногенную композицию (например, вакцину) включено более одного вида иммуногенного комплекса, можно использовать один или более биотинилированных полисахаридных антигенов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из следующих: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

[0016] В некоторых вариантах осуществления биотинилированный полисахаридный

антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, или 34) серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0017] В некоторых вариантах осуществления биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, или 33) серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0018] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих: (a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем это множество содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48; и (b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, имеющий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса. Дополнительно или альтернативно, в некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы в иммуногенной композиции (например, вакцине), описанной в данном документе, содержат (a) множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13,

14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48; и (b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

[0019] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих: (a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса. Дополнительно или альтернативно, в некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы в иммуногенной композиции (например, вакцине), описанной в данном документе, содержат (a) множество вторых

биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

[0020] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих: (a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса. Дополнительно или альтернативно, в некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы в иммуногенной композиции (например, вакцине), описанной в данном документе, содержат (a) множество вторых

биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

[0021] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих: (a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса. Дополнительно или альтернативно, в некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы в иммуногенной композиции (например, вакцине), описанной в данном документе, содержат (a) множество вторых

биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены одного или более из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

[0022] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих: (a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, при этом множество содержит полисахаридные антигены каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса. Дополнительно или альтернативно, в некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы в иммуногенной композиции (например, вакцине), описанной в данном документе, содержат (a) множество вторых

биотинилированных полисахаридных антигенов, причем это множество содержит полисахаридные антигены каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38; и (b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит (i) биотинсвязывающий фрагмент; (ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; при этом каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

[0023] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит биотинсвязывающий фрагмент, причем биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, который имеет или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1 или его биотинсвязывающий фрагмент; или полипептид, который имеет или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% по меньшей мере на 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит слитый белок, который представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит слитый белок CP1, как описано в данном документе.

[0024] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция

(например, вакцина) содержит биотинсвязывающий фрагмент, причем биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, который имеет или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или полипептид, который имеет или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит слитый белок, который представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит слитый белок SPP2, как описано в данном документе.

[0025] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих один или более видов иммуногенных комплексов, причем вид относится к комплексам, содержащим полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, описанных в данном документе). В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих два или более видов иммуногенных комплексов, причем вид относится к комплексам, содержащим полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе). В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих один или более видов иммуногенных комплексов, причем вид относится к комплексам, содержащим полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе). В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих тридцать один или более видов иммуногенных комплексов, причем вид относится к комплексам, содержащим полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе). В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих тридцать два или более видов иммуногенных комплексов, причем вид

относится к комплексам, содержащим полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе).

[0026] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих тридцать или более видов иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления каждый вид представляет собой популяцию комплексов, содержащих полисахаридный антиген отдельного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе).

[0027] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих тридцать три или более видов иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления каждый вид представляет собой популяцию комплексов, содержащих полисахаридный антиген отдельного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе).

[0028] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих тридцать четыре или более видов иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления каждый вид представляет собой популяцию комплексов, содержащих полисахаридный антиген отдельного серотипа *Streptococcus pneumoniae* (например, которые описаны в данном документе).

[0029] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих: первый вид иммуногенного комплекса, содержащий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка, причем каждый первый слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 15А, нековалентно связанный в

комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; четвертый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 16F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; пятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 23A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; шестой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 23B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; седьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; восьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; девятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 35B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; десятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; одиннадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка, где каждый второй слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; двенадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тринадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; четырнадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в

Streptococcus pneumoniae серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; двадцать девятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать первый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 20В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и тридцать четвертый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

[0030] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих: первый вид иммуногенного комплекса, содержащий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка, причем каждый первый слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; четвертый вид иммуногенного

комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 6B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; пятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; шестой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 15B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; седьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 18C, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; восьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 19A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; девятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; десятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; одиннадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка, где каждый второй слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; двенадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тринадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; четырнадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6C, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; пятнадцатый вид

биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; двадцать девятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать первый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и тридцать четвертый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

[0031] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих: первый вид иммуногенного комплекса, содержащий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка, причем каждый первый слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент; второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; четвертый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus*

pneumoniae 6B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; пятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; шестой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 15B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; седьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 18C, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; восьмой вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 19A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; девятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; десятый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; одиннадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка, где каждый второй слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент; двенадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тринадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; четырнадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6C, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; пятнадцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген

иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцатый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать первый вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; тридцать второй вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и тридцать третий вид иммуногенного комплекса, включающий биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

[0032] В некоторых вариантах иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих два или более видов иммуногенных комплексов, при этом каждый вид иммуногенных комплексов вносит стехиометрически равное по массе соотношение полисахаридного антигена.

[0033] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих два или более видов иммуногенных комплексов, причем по меньшей мере один вид иммуногенного комплекса вносит стехиометрически различное соотношение по массе полисахаридного антигена.

[0034] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих два или более видов иммуногенных комплексов, причем разные виды иммуногенных комплексов вносят стехиометрически различное соотношение по массе полисахаридного антигена.

[0035] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит слитый белок, содержащий биотинсвязывающий фрагмент, причем биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

[0036] Другой аспект настоящего изобретения относится к иммуногенному комплексу, включающему слитый белок, содержащий биотинсвязывающий фрагмент ризавидина и один или более полипептидных антигенов *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

[0037] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae*, нековалентно связанный со слитым белком, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген, причем биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

[0038] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген, причем биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0039] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген, причем биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0040] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит полипептид пневмолизина (Ply) или его вариант, или антигенный фрагмент; полипептид SP0435 или его вариант, или антигенный фрагмент; или

их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген *Streptococcus pneumoniae*, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий полипептид пневмолизина (Ply) или его вариант, или антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий полипептид SP0435 или его вариант, или антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5%, или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент.

[0041] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит полипептид SP1500 или его вариант, или антигенный фрагмент; полипептид SP0785 или его вариант, или антигенный фрагмент; или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий полипептид SP1500 или его вариант, или антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий полипептид SP0785 или его вариант, или антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит по меньшей мере один полипептидный антиген, причем по меньшей мере один полипептидный антиген содержит: (a) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 99,5% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (b) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0042] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный со слитым белком, при этом слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0043] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0044] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант,

или антигенный фрагмент.

[0045] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0046] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0047] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере

мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0048] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23B, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (a) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0049] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (a) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0050] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный со слитым белком, причем слитый белок содержит (a) биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его вариант, или антигенный фрагмент; и (c) второй полипептидный антиген, содержащий

аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его вариант, или антигенный фрагмент.

[0051] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит биотинсвязывающий фрагмент, причем биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

[0052] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит слитый белок (например, описанный в данном документе) и полисахаридный антиген (например, описанный в данном документе), причем соотношение слитого белка к полисахаридному антигену в комплексе составляет около 1:1, около 2:1, около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 6:1, около 7:1, около 8:1, около 9:1 или около 10:1 по массе. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит один или более иммуногенных комплексов, описанных в данном документе.

[0053] Некоторые аспекты относятся к фармацевтическим композициям, содержащим композиции из иммуногенных композиций (например, вакцин). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит иммуногенную композицию (например, вакцину) или композицию из иммуногенных композиций (например, вакцину), описанную в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит иммуногенный комплекс, описанный в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит один или более адъювантов. В некоторых вариантах осуществления один или более адъювантов представляют собой или содержат фактор стимуляции.

[0054] В некоторых вариантах осуществления один или более адъювантов выбраны из группы, состоящей из фосфата алюминия, гидроксида алюминия и фосфатированного гидроксида алюминия. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более адъювантов представляют собой или содержат фосфат алюминия. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе фармацевтическая композиция составлена

для инъекции.

[0055] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, индуцирует иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает образование антител или ответ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает Т-клеточный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает ответ CD4⁺ Т-клеток (например, ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток и (ii) ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток, (ii) ответ Т-клеток и (iii) врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен на по меньшей мере один полисахаридный антиген или на по меньшей мере один полипептидный антиген слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) ответ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) ответ CD4⁺ Т-клеток (например, T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток и ответ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток и ответ CD4⁺ Т-клеток, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17, ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка.

[0056] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует опсонический/бактерицидный ответ против одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В

некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, при этом фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления опсонический/бактерицидный ответ может включать продукцию антител, опсонизирующих один или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к уничтожению такого серотипа(-ов) одним или более иммунными путями. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ можно определить с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (ОПА) или анализа опсонофагоцитирующей активности в концентрированной смеси (СОРА), известные в данной области техники и/или описанные в данном документе.

[0057] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует трансмиссию одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0058] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту

фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает или ингибирует размножение или снижает бактериальную нагрузку одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование размножения или снижение бактериальной нагрузки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование размножения или снижение бактериальной нагрузки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование размножения или снижение бактериальной нагрузки может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0059] В некоторых вариантах осуществления изобретения при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование ИПЗ или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование ИПЗ или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование ИПЗ или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0060] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против двух

или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени частоты бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0061] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения поражения органов, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения поражения органов может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения поражения органов может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения поражения органов может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести поражения органа, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести поражения органов может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести поражения органов может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести поражения органа может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0062] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе

фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0063] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения среднего отита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против одного или более (*например*,

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести среднего отита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0064] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, ингибирует или снижает частоту возникновения синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых

вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает степень тяжести синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0065] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, при введении субъекту снижает или ингибирует колонизацию одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В

некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0066] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает или ингибирует колонизацию поверхности(-ей) слизистой оболочки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0067] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, снижает или ингибирует колонизацию носоглотки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе

фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0068] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, при введении субъекту ингибирует или снижает бессимптомную инфекцию, вызываемую одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции может быть направлено против одного или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции может быть направлено против двух или более (*например*, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем описанная в данном документе фармацевтическая композиция (i) содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0069] Некоторые аспекты настоящего изобретения относятся к способу получения иммуногенной композиции (*например*, вакцины), причем способ включает нековалентное образование комплекса множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством первых слитых белков, содержащих по меньшей мере один полипептидный антиген, выбранный из: полипептида пневмолизина или его варианта, или антигенного

фрагмента; полипептида SP0435 или его антигенного фрагмента; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает нековалентное образование комплекса множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством вторых слитых белков, содержащих по меньшей мере один полипептидный антиген, выбранный из: полипептида SP1500 или его антигенного фрагмента; полипептида SP0785 или его антигенного фрагмента; или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из следующих: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B,

6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0070] В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, имеющий серотип, выбранный из каждого из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 16F, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 16F, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из каждого из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*

pneumoniae, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов включает полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

[0071] Некоторые варианты осуществления относятся к способу иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, при этом способ включает введение субъекту иммунологически эффективного количества иммуногенной композиции (например, вакцины), описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* включает введение субъекту иммунологически эффективного количества иммуногенного комплекса, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* включает введение субъекту иммунологически эффективного количества фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[0072] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции индуцирует иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает образование антител или ответ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает Т-клеточный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает ответ CD4⁺ Т-клеток (например, ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток и (ii) ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток, (ii) ответ Т-клеток и (iii) врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен на по меньшей мере один полисахаридный антиген или на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) ответ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) ответ CD4⁺ Т-клеток (например, T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование

антител или ответ В-клеток на по меньшей мере один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток и ответ Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток на по меньшей мере на один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток и ответ CD4+ Т-клеток, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17, или ответ CD8+ Т-клеток, ответ CD4+ и CD8+ Т-клеток, или ответ CD4-/CD8- Т-клеток на по меньшей мере один полипептид слитого белка.

[0073] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, которые описаны и/или используются в данном документе) индуцирует опсонический/бактерицидный ответ против одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такой опсонический/бактерицидный ответ может быть направлен против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует трансмиссию одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких

серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование трансмиссии может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0074] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), ассоциированного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения ИПЗ может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i), включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение

иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает тяжесть инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), ассоциированного или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести ИПЗ может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0075] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита, которые связаны с или индуцированы одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в

данном документе, не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипы *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, (i) включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает степень тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита, ассоциированного или индуцированного одним из или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипы *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипы *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, (i) включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0076] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения повреждения органов, ассоциированного с или индуцированного

одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения повреждения органов может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения повреждения органов может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения повреждения органов может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i), включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает степень тяжести повреждения органов, ассоциированного или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести поражения органов может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести повреждения органов может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести повреждения органов может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0077] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения пневмонии, ассоциированной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения пневмонии может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i), включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает степень тяжести пневмонии, ассоциированной или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает

полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести пневмонии может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0078] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения среднего отита, ассоциированного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения среднего отита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i), включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы),

присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает степень тяжести среднего отита, ассоциированного или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести среднего отита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0079] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) ингибирует или снижает частоту возникновения синусита, ассоциированного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция

(например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое ингибирование или снижение частоты возникновения синусита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i), включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает степень тяжести синусита, ассоциированного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, причем иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение степени тяжести синусита может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0080] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает или ингибирует колонизацию одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации может быть

направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает или ингибирует колонизацию поверхности(-ей) слизистой оболочки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации поверхности(-ей) слизистой оболочки может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном

документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), иммуногенного комплекса или фармацевтической композиции (например, описанных и/или используемых в данном документе) снижает или ингибирует колонизацию носоглотки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки может быть направлено против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, не включают полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такое снижение или ингибирование колонизации носоглотки может быть направлено против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция (например, вакцина), иммуногенный комплекс или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе (i) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0081] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48. В некоторых вариантах осуществления *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A,

19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0082] В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* одной дозой иммуногенной композиции (например, вакцины). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* двумя дозами иммуногенной композиции (например, вакцины). В некоторых вариантах осуществления субъекта подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* тремя дозами иммуногенной композиции (например, вакцины). В некоторых вариантах осуществления субъект подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* четырьмя дозами иммуногенной композиции (например, вакцины).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0083] Настоящие идеи, описанные в данном документе, будут более полно понятны из следующего описания различных иллюстративных вариантов осуществления при чтении вместе с сопроводительными графическими материалами. Следует понимать, что графические материалы, описанные ниже, предназначены только для целей иллюстрации и никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящих идей.

[0084] На Фиг. 1 представлено схематическое изображение иллюстративной системы презентации множественных антигенов (MAPS). В показанном иллюстративном варианте осуществления иммуногенные комплексы MAPS содержат один или более полипептидных антигенов, слитых с биотинсвязывающим белком ризавидином, или его биотинсвязывающим доменом или биотинсвязывающим фрагментом, и биотинилированный антигенный полисахарид. На этой фигуре каждый комплекс MAPS образуется между одним или более слитыми белками и биотинилированным полисахаридом путем нековалентного связывания усеченного ризавидина с биотином.

[0085] На Фиг. 2А представлена схема иллюстративного мутантного полипептида пневмолизина (Ply). Такой иллюстративный мутантный полипептид Ply содержит полипептид Ply (например, аминокислоты 2-470 полноразмерного полипептида Ply *S. pneumoniae*), содержащий мутации G294P, D385N, C428G и W433F, обозначенный как PdT(G294P). В некоторых вариантах осуществления мутантный полипептид Ply (например, полипептид PdT(G294P)) может дополнительно содержать метку для обнаружения или очистки (например, His-метку).

[0086] На Фиг. 2В представлена схема иллюстративного слитого белка SPP2. Такой иллюстративный слитый белок SPP2 содержит биотинсвязывающий белок, такой как, например, укороченный белок ризавидин (например, аминокислоты 45-179 белка ризавидина дикого типа, обозначаемого как Rhavi), первый линкер (например, линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30)), полипептид пневмолизина (Ply) (например, аминокислоты 2-470 полноразмерного полипептида Ply *S. pneumoniae*, содержащего мутации G294P, D385N, C428G и W433F, обозначенный как PdT(G294P)), второй линкер (например, линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30)) и полипептид SP0435 (например, аминокислоты 62-185

полноразмерного полипептида SP0435 *S. pneumoniae*). В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 может дополнительно содержать метку для обнаружения или очистки (например, His-метку). Для линкера GGGGSSS (SEQ ID NO: 30), аминокислотная последовательность SSS может быть получена из сайта Sac I в плазмиде pET21/24 с аминокислотной последовательностью GGGG (SEQ ID NO: 54), добавленной для получения гибкого линкера с минимальными стерическими затруднениями. Альтернативно, линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30) может быть синтезирован.

[0087] На Фиг. 3 представлена схема плазмидной конструкции, состоящей из вектора pET-24a(+), содержащей последовательность, кодирующую иллюстративный слитый белок SPP2.

[0088] На Фиг. 4 представлена модель, изображающая третичную структуру иллюстративного полипептида пневмолизина, содержащего мутации G294P, D385N, C428G и W433F (обозначен как PdT(G294P)).

[0089] На Фиг. 5А показана гемолитическая активность пневмолизина, пневмолизина со слитым белком SPP2, полипептида PdT(G294P) и слитых белков (предшественника 1, предшественника 2 и SPP2), измеренная с использованием анализа гемолиза эритроцитов кролика. Никакого гемолиза не наблюдали для PdT(G294P), предшественника 2 или SPP2.

[0090] На Фиг. 5В показана гемолитическая активность, измеренная с использованием анализа гемолиза эритроцитов кролика, слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом SP1 *Streptococcus pneumoniae* (1.SPP2 MAPS), а также пневмолизина, полученного из стандартного исходного раствора 0,5 мг/мл (Пневмолизина-1), пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл (Пневмолизина-2), и пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл, затем подвергнутого одному циклу замораживания-оттаивания (Пневмолизин-2-F/T). Для 1.SPP2 MAPS гемолиза не наблюдали.

[0091] На Фиг. 6А показана гемагглютинационная активность слитых белков (предшественник 1, предшественник 2 и SPP2), измеренная с использованием анализа эритроцитов кролика. Лунки с предшественником 2, обозначенные пунктирной линией, демонстрируют признаки гемагглютинации. В лунках с предшественником 1 или SPP2 гемагглютинации не наблюдали.

[0092] На Фиг. 6В показана гемагглютинационная активность пневмолизина, пневмолизина со слитым белком SPP2, полипептида PdT(G294P) и слитых белков (предшественник 1, предшественник 2 и SPP2), измеренная с использованием анализа эритроцитов кролика. Лунки с предшественником 2, обозначенные пунктирных линий, демонстрируют признаки гемагглютинации. В этом эксперименте в лунках с предшественником 1 может наблюдаться небольшая гемагглютинация. В лунках с PdT(G294P) или SPP2 гемагглютинации не наблюдали.

[0093] На Фиг. 6С показана гемагглютинационная активность, измеренная с использованием анализа эритроцитов кролика, слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с

полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae* (1.SPP2 MAPS), а также пневмолизина, полученного из стандартного исходного раствора 0,5 мг/мл (Пневмолизина-1), пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл (Пневмолизина-2), и пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл, затем подвергнутого одному циклу замораживания-оттаивания (Пневмолизин-2-F/T). В лунках с MAPS 1.SPP2 гемагглютинации не наблюдали.

[0094] На Фиг. 7 представлена схема иллюстративного слитого белка CP1. Такой иллюстративный слитый белок CP1 содержит биотинсвязывающий белок, такой как, например, усеченный белок ризавидин (например, аминокислоты 45-179 белка ризавидина дикого типа), первый линкер (например, линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 31)), полипептид SP1500 (например, аминокислоты 27-278 полноразмерного полипептида SP1500 *S. pneumoniae*), второй линкер (например, аминокислотную последовательность AAA (SEQ ID NO: 31)) и полипептид SP0785 (например, аминокислоты 33-399 полноразмерного полипептида *S. pneumoniae* SP0785). В некоторых вариантах осуществления слитый белок CP1 может дополнительно содержать детектируемую метку или метку для очистки (например, His-метку). Аминокислотная последовательность AAA может быть получена из сайта Not I плазмиды pET21/24 или может быть синтезированной. Для линкера GGGGSSS (SEQ ID NO: 30), аминокислотная последовательность SSS может быть получена из сайта Sac I в плазмиде pET21/24 с аминокислотной последовательностью GGGG (SEQ ID NO: 54), добавленной для получения гибкого линкера с минимальными стерическими затруднениями. Альтернативно, линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30) может быть синтезирован.

[0095] На Фиг. 8 представлены блок-схемы, изображающие иллюстративный производственный процесс синтеза (верхняя панель), и выделения и очистки (нижняя панель) слитых белков, как описано в данном документе (например, CP1 и SPP2). Иллюстративный полипептид SPP2 представляет собой слитый белок, содержащий укороченный ризавидин [аминокислоты 45-179 полноразмерного белка ризавидина], первый линкер (например, линкер GGGGSSS), полипептид пневмолизина (Ply), второй линкер (например, линкер GGGGSSS) и полипептид SP0435. Иллюстративный полипептид CP1 представляет собой слитый белок, содержащий усеченный ризавидин [аминокислоты 45-179 полноразмерного белка ризавидина], первый линкер (например, линкер GGGGSSS), полипептид SP1500, второй линкер (например, аминокислотную последовательность AAA) и полипептид SP0785. ДСН-ПААГ-электрофорез: электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия; TFF: фильтрация в тангенциальном потоке; ЛС: лекарственная субстанция.

[0096] На Фиг. 9 представлена таблица, демонстрирующая иллюстративные структуры антигенных полисахаридов *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, и 35B.

[0097] На Фиг. 10 представлена блок-схема, изображающая иллюстративный

процесс производства иммуногенных комплексов MAPS, включающий биотинилирование антигенных полисахаридов и сборку слитого белка(-ов), как описано в данном документе (например, CP1 или SPP2). MAPS: Система презентации множественных антигенов.

[0098] На Фиг. 11 представлена блок-схема, изображающая иллюстративные процессы производства вакцины MAPS. Например, такие иллюстративные процессы могут быть использованы для производства вакцины MAPS34, содержащей иммуногенные комплексы MAPS, которые содержат капсульные полисахариды из 34 различных серотипов *S. pneumoniae*. DMAP: 4-диметиламинопиридин; MAPS: система презентации множественных антигенов; PS: полисахарид. † производственные анализы

[0099] На Фиг. 12 представлена схема, изображающая различные кандидатные поливалентные вакцины с различными комбинациями полисахаридов *S. pneumoniae* (серотипов) с антигенными слитыми белками CP1 и SPP2. Указана группа иммунизации (А-Н), соответствующая каждой кандидатной вакцины. Хотя на фигуре показаны некоторые кандидатные поливалентные вакцины в формате MAPS, как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления такие кандидаты на поливалентные вакцины могут быть предоставлены в конъюгированном формате, где полисахарид *S. pneumoniae* ковалентно конъюгирован с антигенным полипептидом и/или слитым белком, как описано в данном документе (например, CP1 и/или SPP2).

[0100] На Фиг. 13 показаны репрезентативные уровни IgG против слитого белка CP1 в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации кроликов А-Н. Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены в мкг/мл с 95% доверительным интервалом на графике и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (мкг/мл) под графиком.

[0101] На Фиг. 14 показаны репрезентативные уровни IgG против компонента PdT(G294P) слитого белка SPP2 в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации А-Н. Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены в мкг/мл с 95% доверительным интервалом на графике и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (мкг/мл) под графиком.

[0102] На Фиг. 15 показаны репрезентативные уровни IgG против компонента SP0435 белка SPP2 в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации А-Н. Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены в мкг/мл с 95% доверительным интервалом на графике и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (мкг/мл) под графиком.

[0103] На Фиг. 16 показаны репрезентативные полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC50) нейтрализующих антител против гемолитической активности нативного пневмолизина в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации С-Г. Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены на графике в виде IC50 (разведение сыворотки) с 95% доверительным интервалом и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (IC50) под графиком.

[0104] На Фиг. 17А показаны репрезентативные уровни IgG против капсульного полисахарида (CPS) 20 серотипов в сыворотке кроликов P2 из каждой из групп иммунизации А-Е и G. Результаты выражены в виде уровня IgG в произвольных единицах (AU) для сравнения между группами иммунизации.

[0105] На Фиг. 17В показаны репрезентативные уровни функциональных антител (OPA) против капсульных полисахаридов (CPS) 20 серотипов в сыворотке кроликов P2 из каждой из групп иммунизации А-Е и G. Результаты выражаются в виде титров OPA для сравнения между группами иммунизации.

[0106] На Фиг. 18 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов как для MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации В, серая точка), так и для MAPS-34 «все на SPP2» (группа иммунизации F, черная точка) по сравнению с исходным уровнем MAPS-23 «все на CP1» (группа иммунизации А, пунктирная линия) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты для 13 серотипов, общих для MAPS-23, MAPS-34 и PCV13. На нижнем графике показаны результаты для 10 дополнительных серотипов, общих для MAPS-23 и MAPS-34. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на каждом графике.

[0107] На Фиг. 19 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов для MAPS-34 «все на SPP2» (группа иммунизации F) по сравнению с исходным уровнем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации В, пунктирная линия) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты для первых 17 серотипов MAPS-34, а на нижнем графике показаны результаты для следующих 17 серотипов, как показано на Фиг. 12. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике.

[0108] На Фиг. 20 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов для MAPS-34 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации С) по сравнению с исходным уровнем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации В, пунктирная линия) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты для первых 17 серотипов MAPS-34, а на нижнем графике показаны результаты для следующих 17 серотипов, как показано на Фиг. 12. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике. Для MAPS-34 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации С) подгруппа полисахаридов в рамке присутствует в комплексах MAPS на SPP2.

[0109] На Фиг. 21 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов как для MAPS-34 на CP1, так и для SPP2 (Комбинация № 1, группа иммунизации D, серая точка) и для MAPS-34 на SPP2 и CP1 (Комбинация № 2, группа иммунизации E, черная точка) по сравнению с исходным уровнем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации В, пунктирная линия) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты для первых 17 серотипов MAPS-34, а на нижнем графике показаны результаты для следующих 17 серотипов, как показано на Фиг. 12. Соотношение

средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике.

[0110] На Фиг. 22 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов для MAPS-34 на CP1 и SPP2 (комбинация № 1, группа иммунизации D) по сравнению с MAPS-34 на SPP2 и CP1 (комбинация № 2, группа иммунизации E) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты сравнения комбинации № 2 (на SPP2) с комбинацией № 1 (на CP1) для первых 17 серотипов MAPS-34, как показано на Фиг. 12. На нижнем графике показаны результаты сравнения комбинации № 1 (на SPP2) с комбинацией № 2 (на CP1) для следующих 17 серотипов MAPS-34, как показано на Фиг. 12. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике.

[0111] На Фиг. 23 показаны относительные титры антител против капсульных полисахаридов различных серотипов для MAPS-34 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации C), MAPS-34 на CP1 и SPP2 (комбинация № 1, группа иммунизации D), MAPS-34 на SPP2 и CP1 (комбинация № 2, группа иммунизации E) и MAPS-33 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации G) по сравнению с исходным уровнем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации B). На верхнем графике показаны результаты для первых 17 серотипов MAPS-34, а на нижнем графике показаны результаты для следующих 17 серотипов. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике.

[0112] Фиг. 24 основан на тех же данных, что и Фиг. 23, но показывает только сравнение MAPS-34 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации C) и MAPS-33 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации G) по сравнению с исходным уровнем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации B) в сыворотке кроликов P2. На верхнем графике показаны результаты для первых 17 серотипов MAPS-34, а на нижнем графике показаны результаты для следующих 17 серотипов. Соотношение средних геометрических титров (GMT) и 95% доверительные интервалы показаны на графике. Звездочка обозначает полисахариды, которые представлены в комплексах MAPS, содержащих SPP2, для группы иммунизации C (ниже графика) или группы иммунизации G (над графиком).

[0113] На Фиг. 25 показаны общие уровни IgG против SP1500-SP0785 и PdT(G294P) для мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими выделенные белки SPP2 или SPP2 с CP1, или вакцинами, содержащими SPP2 с CP1, в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae* (PPS1). В качестве контроля показаны мыши, иммунизированные полипептидом ризавидина (Rhavi) и PCV13. Каждая точка на графике представляет отдельную мышь. На графике показаны геометрический средний титр и 95% доверительные интервалы.

[0114] На Фиг. 26 показан процент выживаемости в указанные моменты времени для групп мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими выделенные белки SPP2 или SPP2 с CP1, или вакцинами, содержащими SPP2 с CP1, в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae*, и зараженных штаммом *S. pneumoniae*

AR003. Мыши, иммунизированные Rhavi и Prevnar 13 (PCV13), показаны как отрицательный и положительный контроль, соответственно.

[0115] На Фиг. 27 показаны общие уровни IgG против SP1500-SP0785 и PdT(G294P) для мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими CP1, SPP2 или CP1 с SPP2, все в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae* (PPS1). Мыши, иммунизированные Rhavi и PCV13, показаны в качестве контроля. Каждая точка на графике представляет отдельную мышь. На графике показаны геометрический средний титр и 95% доверительные интервалы.

[0116] На Фиг. 28А показан процент выживаемости в указанные моменты времени для групп мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими CP1, SPP2 или CP1 с SPP2, все в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae*, и зараженных штаммом *S. pneumoniae* AR003. Мыши, иммунизированные Rhavi и Prevnar 13 (PCV13), показаны как отрицательный и положительный контроль, соответственно.

[0117] На Фиг. 28В показаны те же результаты, что и на Фиг. 28А, но кривые выживаемости для групп иммунизации разделены на разные графики.

[0118] На Фиг. 29 показан процент выживаемости в указанные моменты времени для групп мышей, пассивно иммунизированных сывороткой P2 от кроликов, иммунизированных вакцинами MAPS34, и зараженных высокими дозами штамма *S. pneumoniae* AR003. В качестве контроля показаны мыши, пассивно иммунизированные солевым раствором или сывороткой P2 от кроликов, иммунизированных Prevnar 13 (PCV13).

[0119] На Фиг. 30 показана активность уничтожения для репрезентативных сывороток P2 кроликов, иммунизированных MAPS-34 на CP1 и SPP2 (комбинация № 1, группа иммунизации D), MAPS-34 на SPP2 и CP1 (комбинация № 2, группа иммунизации E) и PCV13 (группа иммунизации H). Активность уничтожения измеряли с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (OPA) против *S. pneumoniae* AR003. Результаты выражены в виде % активности уничтожения относительно разведения сыворотки.

[0120] На Фиг. 31 показаны репрезентативные полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC50) пневмолизин-нейтрализующих антител (нейтрализация Ply (IC50)) в сыворотках P2 кроликов, иммунизированных слитым белком SPP2, графически отображенные в зависимости от титров IgG к PdT (G294P) (мкг/мл). Результаты двух исследований объединяли (n=5 и n=3).

[0121] На Фиг. 32 показан процент выживаемости в указанные моменты времени для указанных групп иммунизированных мышей, зараженных $1,0 \times 10^7$ КОЕ штамма *S. pneumoniae* AR003 (серотип 3) на мышь. Rhavi: вводили праймирующую и бустерную дозу Rhavi. PCV13: вводили праймирующую Prevnar 13 (PCV13). SPP2: вводили праймирующую и бустерную дозу слитого белка SPP2. 1.SPP2+PCV13: вводили праймирующую и бустерную дозу слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 1 *S. pneumoniae* (CPS1) (обозначен «1.SPP2») и повторно вводили бустерную дозу PCV13.

[0122] На Фиг. 33 показан процент выживаемости в указанные моменты времени для указанных групп иммунизированных мышей, зараженных $6,7 \times 10^6$ КОЕ штамма *S. pneumoniae* AR003 (серотип 3). Rhavi: вводили праймирующую и бустерную дозу Rhavi. PCV13: вводили праймирующую дозу Prevnar 13 (PCV13). 1.SPP2+3.CP1: вводили праймирующую и бустерную дозу слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 1 *S. pneumoniae* (CPS1) (обозначен «1.SPP2») и повторно вводили бустерную дозу слитого белка CP1 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 3 *S. pneumoniae* (CPS3) (обозначен «3.CP1»).

[0123] На Фиг. 34А-34С показаны иммуногенность и образование функциональных антител против антигенов, относящихся к модели сепсиса на основе штамма *S. pneumoniae* AR003 (серотип 3). На Фиг. 34А показаны репрезентативные результаты для титров IgG против капсульного полисахарида серотипа 3 (CPS3) в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 групп иммунизации D и E, приведенных на Фиг. 12 как комбинация № 1 и комбинация № 2, соответственно. Каждая точка на графике представляет собой сыворотку одного кролика. Горизонтальные столбцы представляют собой среднюю геометрическую концентрацию для групп, а планки погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы. Результаты выражены в произвольных единицах (AU) IgG к CPS3. Представленные данные включают подмножество данных об иммуногенности против капсульных полисахаридов (CPS) серотипов, представленных на Фиг. 17А. На Фиг. 34В показаны репрезентативные титры IgG, связывающего токсин PdT (анти-PdT(G294P)) в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 групп иммунизации D и E, показанных на Фиг. 12 как комбинация № 1 и комбинация № 2, соответственно. Каждая точка на графике представляет собой сыворотку одного кролика. Горизонтальные столбцы представляют собой среднюю геометрическую концентрацию для групп, а планки погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы. Результаты выражены в мкг/мл IgG к PdT(G294P). Представленные данные представляют собой подмножество данных по иммуногенности против PdT(G294P), представленных на Фиг. 14. На Фиг. 34С показана репрезентативная полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC50) пневмолизин-нейтрализующих антител против гемолитической активности нативного пневмолизина в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 групп иммунизации D и E, показанных на Фиг. 12 как комбинация № 1 и комбинация № 2, соответственно. Каждая точка на графике представляет собой сыворотку одного кролика. Горизонтальные столбцы представляют собой среднее геометрическое IC50 для групп, а планки погрешностей представляют собой 95% доверительные интервалы. Результаты выражены как IC50 (разведение сыворотки). Представленные данные представляют собой подмножество данных по образованию функциональных антител против PdT(G294P), представленных на Фиг. 16.

[0124] На Фиг. 35А и 35В показаны репрезентативные полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC50) пневмолизин-нейтрализующих антител против гемолитической активности нативного пневмолизина в сыворотке кроликов, иммунизированных SPP2, которые не метили His, (Фиг. 35А) или PdT(G294P) (Фиг. 35В).

Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены в виде IC50 (разведение сыворотки) с 95% доверительными интервалами на графиках и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (IC50) под каждым графиком.

[0125] На Фиг. 36А и 36В показаны репрезентативные кривые выживаемости до 24 часов после дозирования для групп мышей, получавших указанные количества пневмолизина (Ply), только слитого белка SPP2 или слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом SP1 *Streptococcus pneumoniae* (1. SPP2 MAPS) путем интраназальной инокуляции. На Фиг. 36А показаны репрезентативные результаты для групп, инокулированных His-меченными SPP2 и 1.SPP2 MAPS. На Фиг. 36В показаны репрезентативные результаты для групп, инокулированных не меченными His SPP2 и 1.SPP2 MAPS.

[0126] На Фиг. 37 представлена схема, изображающая различные иллюстративные кандидатные поливалентные вакцины с различными комбинациями полисахаридов *S. pneumoniae* (серотипов) с антигенными слитыми белками CP1 и SPP2. Указана группа иммунизации (А, В, С и S), соответствующая каждой кандидатной вакцине. Хотя на фигуре показаны эти кандидатные поливалентные вакцины в формате MAPS, как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления такие кандидаты на поливалентные вакцины могут быть предоставлены в конъюгированном формате, где полисахарид *S. pneumoniae* конъюгирован с антигенным полипептидом или слитым белком, как описано в данном документе (например, CP1 и/или SPP2).

Некоторые определения

[0127] В этой заявке, если иное не ясно из контекста, (i) термин в единственном числе может быть подразумеваться «по меньшей мере один»; (ii) под термином «или» может подразумеваться «и/или»; (iii) термины «содержащий» и «включающий» можно понимать как включающие перечисленные компоненты или этапы, представленные сами по себе или вместе с одним или более дополнительными компонентами или этапами; и (iv) термины «около» и «приблизительно» можно понимать как допускающие стандартное отклонение, которое понятно специалистам в данной области; и (v) в случае приведения диапазонов, в них включены конечные точки.

[0128] **Около:** термин «около», когда он используется в данном документе по отношению к значению, относится к значению, которое в контексте аналогично значению, на которое имеется ссылка. В общем, специалисты в данной области техники, знакомые с контекстом, оценят соответствующую степень вариации, заключенную в слове «около» в этом контексте. Например, в некоторых вариантах осуществления термин «около» может охватывать диапазон значений, который находится в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше указанного значения.

[0129] **Введение:** Используемый в данном документе термин «введение» обычно относится к введению композиции субъекту или к системе для достижения доставки агента, который является или включен в композицию. Специалистам в данной области техники

известно множество путей, которые при соответствующих обстоятельствах могут быть использованы для введения субъекту, например, человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть офтальмологическим, пероральным, парентеральным, местным и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем инстилляции в бронхи), буккальным, кожным (что может быть или включать, например, один или более из местного для дермы, внутрикожного, межкожного, трансдермального и т. д.), энтеральным, внутриаитериальным, внутрикожным, внутривентриальным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутривентральным, интратекальным, внутривенным, внутривентриальным, введением в конкретный орган (например, внутривентриальным), слизистым, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подъязычным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным введением и т. д. В некоторых вариантах осуществления введение может включать только разовую дозу. В некоторых вариантах осуществления введение может включать применение фиксированного количества доз. В некоторых вариантах осуществления введение может включать прерывистое (*например*, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (*например*, отдельные дозы, разделенные общим периодом времени) дозирование. В некоторых вариантах осуществления введение может включать непрерывное дозирование (*например*, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

[0130] **Агент:** В общем, термин «агент», используемый в данном документе, может использоваться для обозначения соединения или объекта любого химического класса, включая, например, полипептид, нуклеиновую кислоту, сахарид, липид, небольшую молекулу, металл или комбинацию или их комплекс. В соответствующих обстоятельствах, как будет ясно из контекста специалистам в данной области техники, этот термин может использоваться для обозначения объекта, который представляет собой или включает клетку или организм, или их фракцию, экстракт или компонент. Альтернативно или дополнительно, как станет ясно из контекста, этот термин может использоваться для обозначения продукта природного происхождения в том смысле, что он обнаружен в природе и/или получен из природы. В некоторых случаях, опять же, как будет ясно из контекста, этот термин может использоваться для обозначения одного или более объектов, созданных человеком в том смысле, что он разработан, сконструирован и/или произведен посредством действий человека и/или не встречается в природе. В некоторых вариантах осуществления агент можно использовать в выделенном или чистом виде; в некоторых вариантах осуществления агент можно использовать в исходной форме. В некоторых вариантах осуществления потенциальные агенты могут быть предложены в виде коллекций или библиотек, например, которые могут быть подвергнуты скринингу для идентификации или характеристики активных агентов в них. В некоторых случаях термин «агент» может относиться к соединению или объекту, который является или включает полимер; в некоторых случаях термин может относиться к соединению или объекту, который содержит

один или более полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин «агент» может относиться к соединению или объекту, который не является полимером и/или практически не содержит какого-либо полимера и/или одного или более конкретных полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления термин может относиться к соединению или объекту, в котором отсутствует или практически отсутствует какой-либо полимерный фрагмент.

[0131] **Аминокислота:** в самом широком смысле термин «аминокислота» в контексте данного документа относится к любому соединению и/или субстанции, которые могут быть включены в полипептидную цепь, например, посредством образования одной или более пептидных связей. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислота имеет общую структуру $H_2N-C(H)(R)-COOH$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения аминокислота представляет собой встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой неприродную аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой D-аминокислоту; в некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. «Стандартная аминокислота» относится к любой из двадцати стандартных L-аминокислот, обычно встречающихся в природных пептидах. «Нестандартная аминокислота» относится к любой аминокислоте, отличной от стандартных аминокислот, независимо от того, получена ли она синтетическим путем или из природного источника. В некоторых вариантах осуществления аминокислота, включая C- и/или N-концевую аминокислоту в полипептиде, может содержать структурную модификацию по сравнению с общей структурой, приведенной выше. Например, в некоторых вариантах осуществления аминокислота может быть модифицирована метилированием, амидированием, ацетилированием, пегилированием, гликозилированием, фосфорилированием и/или замещением (*например*, аминогруппы, группы карбоновой кислоты, одного или более протонов и/или гидроксильная группа) по сравнению с общей структурой. В некоторых вариантах осуществления такая модификация может, например, изменить период полужизни в кровотоке полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с полипептидом, содержащим в остальном идентичную немодифицированную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления такая модификация существенно не изменяет релевантную активность полипептида, содержащего модифицированную аминокислоту, по сравнению с полипептидом, содержащим в остальном идентичную немодифицированную аминокислоту. Как будет понятно из контекста, в некоторых вариантах осуществления термин «аминокислота» может использоваться для обозначения свободной аминокислоты; в некоторых вариантах осуществления термин «аминокислота» может использоваться для обозначения аминокислотного остатка полипептида.

[0132] **Антитело:** Используемый в данном документе термин «антитело» относится к полипептиду, который включает элементы канонических последовательностей иммуноглобулина, достаточные для обеспечения специфического связывания с

конкретным антигеном-мишенью. Как известно в данной области техники, интактные антитела, продуцируемые в природе, представляют собой тетрамерные агенты приблизительно 150 кДа, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелой цепи (приблизительно 50 кДа каждый) и двух идентичных полипептидов легкой цепи (приблизительно 25 кДа каждый), которые связываются друг с другом в то, что обычно называют «Y-образной» структурой. Каждая тяжелая цепь состоит по меньшей мере из четырех доменов (каждый длиной около 110 аминокислот) - N-концевого варибельного (VH) домена (расположенного на концах структуры Y), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и C-концевой CH3 (расположенный в основании стержня Y'). Короткая область, известная как «переключатель», соединяет варибельную и константную области тяжелой цепи. «Шарнир» соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой шарнирной области соединяют два полипептида тяжелой цепи друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов - N-концевого варибельного (VL) домена, за которым следует C-концевой константный (CL) домен, отделенных друг от друга другим «переключателем». Тетрамеры интактных антител состоят из двух димеров тяжелая цепь-легкая цепь, в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют шарнирные области тяжелой цепи друг с другом, так что димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Антитела, продуцируемые естественным путем, также гликозилируются, как правило, по домену CH2. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся «иммуноглобулиновой складкой», образованной двумя бета-складками (*например*, 3-, 4- или 5-цепочечными складками), упакованными друг против друга в сжатую антипараллельную бета-бочку. Каждый варибельный домен содержит три гиперварибельные петли, известные как «определяющие комплемент области» (CDR1, CDR2 и CDR3), и четыре в некоторой степени инвариантные «каркасные» области (FR1, FR2, FR3 и FR4). Когда натуральные антитела складываются, области FR образуют бета-складки, которые обеспечивают структурную основу для доменов, а петлевые области CDR как тяжелой, так и легкой цепей объединяются в трехмерном пространстве, так что они создают единый гиперварибельный антигенсвязывающий сайт, расположенный на вершине Y-структуры. Область Fc природных антител связывается с элементами системы комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, включая, например, эффекторные клетки, которые опосредуют цитотоксичность. Как известно в данной области техники, аффинность и/или другие атрибуты связывания областей Fc с рецепторами Fc можно модулировать посредством гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах осуществления антитела, полученные и/или применяемые в соответствии с данным изобретением, включают гликозилированные домены Fc, включая домены Fc с модифицированным или сконструированным таким профилем гликозилирования. Для целей настоящего изобретения в определенных вариантах осуществления любой полипептид или комплекс полипептидов, который включает в себя

достаточные последовательности иммуноглобулиновых доменов, которые обнаруживаются в природных антителах, можно назвать и/или использовать как «антитело», независимо от того, продуцируется ли такой полипептид в естественных условиях (например, образуется организмом, реагирующим на антиген), или получен путем рекомбинантной инженерии, химического синтеза или при помощи другой искусственной системы или методологии. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным; в некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательности константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, приматов или человека. В некоторых вариантах осуществления элементы последовательности антител являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т. д., как известно в данной области техники. Кроме того, термин «антитело» в контексте данного документа, может относиться в соответствующих вариантах осуществления (если не указано иное или не ясно из контекста) к любой из известных в данной области техники или разработанных конструкций или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антитела в альтернативном представлении. Например, в вариантах осуществления антитело, используемое в соответствии с настоящим изобретением, находится в формате, выбранном, но не ограничиваясь, из следующего: интактные антитела IgA, IgG, IgE или IgM; би- или полиспецифические антитела (например, Zybodyes[®] и т. д.); фрагменты антител, такие как фрагменты Fab, фрагменты Fab', фрагменты F(ab')₂, фрагменты Fd', фрагменты Fd и выделенные CDR или их наборы; одноцепочечные Fv; слитые молекулы полипептид-Fc; однодоменные антитела (например, однодоменные антитела акулы, такие как IgNAR или его фрагменты); верблюжьих антитела; замаскированные антитела (например, Probody[®]); малые модульные иммунофармацевтические средства («SMIPTM»); одноцепочечные или тандемные диатела (TandAb[®]); VHH; Антикалины[®]; Наноантитела[®], миниантитела; BiTE[®]; белки с анкириновыми повторами или DARPIN[®]; Авимеры[®]; DART; TCR-подобные антитела; Аднектины[®]; Аффилины[®]; Trans-bodies[®]; Аффитела[®]; TrimerX[®]; микропротеины; Финомеры[®], Центирины[®]; и KALBITOR[®]s. В некоторых вариантах осуществления антитело может не иметь ковалентную модификацию (*например*, присоединение гликана), которую оно имело бы, если бы было получено естественным образом. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (*например*, присоединение гликана, полезную нагрузку [*например*, детектируемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т.д.] или другую боковую группу [*например*, полиэтиленгликоль и др.]).

[0133] **Антиген:** Используемый в данном документе термин «антиген» относится к (i) агенту, который индуцирует иммунный ответ; и/или (ii) агент, который связывается с Т-клеточным рецептором (*например*, когда он презентован молекулой ГКГС) или с антителом. В некоторых вариантах осуществления антиген индуцирует гуморальный ответ (*например*, включая продукцию антигенспецифических антител); в некоторых вариантах

осуществления антиген индуцирует клеточный ответ (*например*, с участием Т-клеток, рецепторы которых специфически взаимодействуют с антигеном). В некоторых вариантах осуществления антиген индуцирует гуморальный ответ и клеточный ответ. В некоторых вариантах осуществления антиген связывается с антителом и может индуцировать или не индуцировать конкретный физиологический ответ в организме. В общем, антиген может представлять собой или включать любое химическое соединение, такое как, например, малая молекула, нуклеиновая кислота, полипептид, углевод, липид, полимер (в некоторых вариантах осуществления, отличный от биологического полимера (например, отличный от полимера нуклеиновой кислоты или аминокислотного полимера)) и т. д. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой или содержит полипептид. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой полисахарид или содержит его. Специалисты в данной области техники поймут, что, как правило, антиген может быть предоставлен в выделенной или чистой форме или, альтернативно, может быть предоставлен в неочищенной форме (*например*, вместе с другими материалами, например, в экстракте, таком как клеточный экстракт или другой относительно неочищенный препарат антигенсодержащего источника). В некоторых вариантах осуществления антигены, используемые в соответствии с настоящим изобретением, представлены в неочищенной форме. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой рекомбинантный антиген. В некоторых вариантах осуществления антиген представляет собой полипептид или полисахарид, который при введении субъекту индуцирует специфический и/или клинически значимый иммунный ответ на такой полипептид или полисахарид. В некоторых вариантах осуществления антиген выбран для индукции специфического и/или клинически значимого иммунного ответа на такой полипептид или полисахарид.

[0134] **Связаны с:** два объекта «связаны» друг с другом, как этот термин используется в данном документе, если присутствие, уровень и/или форма одного коррелируют с таковым другого. В некоторых вариантах осуществления два или более объекта физически «связаны» друг с другом, если они взаимодействуют, прямо или косвенно, так что они находятся и/или остаются в физической близости друг с другом. В некоторых вариантах осуществления два или более объекта, которые физически связаны друг с другом, ковалентно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления два или более объекта, которые физически связаны друг с другом, не связаны друг с другом ковалентно, но нековалентно связаны, например, посредством аффинных взаимодействий, электростатических взаимодействий, водородных связей, взаимодействия Ван-дер-Ваальса, гидрофобных взаимодействий, магнетизма и их комбинации.

[0135] **Связывание:** следует понимать, что используемый в данном документе термин «связывание» обычно относится к нековалентной ассоциации между двумя или более объектами или между ними. «Прямое» связывание включает физический контакт между объектами или группами; косвенное связывание включает физическое взаимодействие посредством физического контакта с одним или более промежуточными

объектами. Связывание между двумя или более объектами, как правило, можно оценить в любом из множества контекстов, в том числе в тех случаях, когда взаимодействующие объекты или группы изучаются по отдельности или в контексте более сложных систем (*например*, будучи ковалентно или иным образом связаны с субъектом-носителем и/или в биологической системе или клетке).

[0136] **Белок-носитель**: используемый в данном документе термин «белок-носитель» относится к белку или пептиду, который связан, образует комплекс или иным образом связан с гаптенем (*например*, небольшой пептид или липид) или менее иммуногенным антигеном (*например*, полисахаридом) и который индуцирует или улучшает иммунный ответ на такой связанный, или комплексный, или иным образом связанный гаптен (*например*, небольшой пептид или липид) или менее иммуногенный антиген (*например*, полисахарид). В некоторых вариантах осуществления такой иммунный ответ представляет собой или включает ответ на гаптен или менее иммуногенный антиген, который связан, входит в комплекс или иным образом связан с таким белком-носителем. В некоторых вариантах осуществления такой иммунный ответ представляет собой или включает ответ как на белок-носитель, так и на гаптен или менее иммуногенный антиген, который связан, входит в комплекс или иным образом связан с таким белком-носителем. В некоторых вариантах осуществления не возникает значительного иммунного ответа на сам белок-носитель. В некоторых вариантах осуществления может быть обнаружен иммунный ответ на белок-носитель; в некоторых вариантах осуществления иммунный ответ на такой белок-носитель является сильным. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель связан, образует комплекс или иным образом связан с одной или более другими молекулами.

[0137] **Колонизация**: используемый в данном документе термин «колонизация», как правило, относится к способности микроба расти на целевом участке или на поверхности. Например, термин «колонизация» относится к способности микроба (*например*, бактерии) расти на анатомическом участке (*например*, слизистой оболочке, желудочно-кишечном тракте, участке поражения, органе и т. д.) хозяина.

[0138] **Комбинированная терапия**: используемый в данном документе термин «комбинированная терапия» относится к тем ситуациям, в которых субъект подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (*например*, двух или более терапевтических агентов). В некоторых вариантах осуществления две или более схемы можно применять одновременно; в некоторых вариантах осуществления такие схемы можно применять последовательно (*например*, все «дозы» первой схемы вводятся до введения любых доз второй схемы); в некоторых вариантах осуществления такие агенты вводят в перекрывающихся схемах дозирования. В некоторых вариантах осуществления «введение» комбинированной терапии может включать применение одного или более агентов или методов субъекту, применяющему другой(-ие) агент(-ы) или метод(-ы) в комбинации. Для ясности, комбинированная терапия не требует введения отдельных агентов вместе в одной композиции (или даже обязательно в одно время), хотя в некоторых

вариантах осуществления два или более активных агентов, или их активных фрагментов можно вводить вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (*например*, в виде части одного химического комплекса или ковалентного соединения).

[0139] **Производное:** используемый в данном документе термин «производное» или его грамматические эквиваленты относятся к структурному аналогу эталонной субстанции. То есть «производное» представляет собой субстанцию, которое демонстрирует значительное структурное сходство с эталонной субстанцией, например, разделяет основную или консенсусную структуру, но также отличается некоторыми дискретными способами. О такой субстанции можно сказать, что оно «получено из» указанной эталонной субстанции. В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой субстанцию, которое может быть получено из эталонной субстанции с помощью химических манипуляций. **В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой субстанцию, которая может быть получена путем выполнения синтетического процесса, по существу аналогичного (например, совпадающего с множеством стадий) процесса, в результате которого образуется эталонная субстанция.**

[0140] **Домен:** используемый в данном документе термин «домен» относится к участку или части объекта. В некоторых вариантах осуществления «домен» связан с конкретным структурным и/или функциональным признаком объекта, так что, когда домен физически отделен от остальной части его исходного объекта, он по существу или полностью сохраняет конкретный структурный и/или функциональный признак. Альтернативно или дополнительно, домен может быть или включать в себя часть объекта, который, будучи отделенным от этого (исходного) объекта и связан с другим (получателем) объектом, по существу сохраняет и/или передает объекту-получателю один или более структурных и/или функциональных признаков, которые характеризовали его в исходном объекте. В некоторых вариантах осуществления домен представляет собой участок или часть молекулы (*например*, небольшую молекулу, углевод, липид, нуклеиновую кислоту или полипептид). В некоторых вариантах осуществления домен представляет собой часть полипептида; в некоторых таких вариантах осуществления домен характеризуется конкретным структурным элементом (*например*, конкретной аминокислотной последовательностью или мотивом последовательности, α -спиралью, β -складкой, суперспиралью, случайной спиралью и т. д.) и/или конкретным функциональным признаком (*например*, связывающей активностью, ферментативной активностью, активностью фолдинга, сигнальной активностью и т.д.).

[0141] **Дозированная форма или единичная дозированная форма:** Специалисты в данной области техники поймут, что термин «дозированная форма» может использоваться для обозначения физически дискретной единицы активного агента (*например*, терапевтического или диагностического агента) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит predetermined количество активного агента.

В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой единичное дозированное количество (или его целую долю), подходящее для введения в соответствии со схемой дозирования, которая согласно предварительному определению коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении релевантной популяции (*т. е.* с терапевтической схемой дозирования). Для специалистов в данной области техники очевидно, что общее количество терапевтической композиции или агента, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может включать введение нескольких дозированных форм.

[0142] **Схема дозирования:** специалисты в данной области техники поймут, что термин «схема дозирования» может использоваться для обозначения набора стандартных доз (обычно более одной), которые вводятся индивидуально субъекту, как правило, через определенные периоды времени. В некоторых вариантах осуществления заданный терапевтический агент имеет рекомендуемую схему дозирования, которая может включать применение одной или более доз. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение некоторого количества доз, при этом каждая из них отделена по времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления приемы отдельных доз отделены друг от друга периодом времени одинаковой длины; в некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение некоторого количества доз и по меньшей мере два разных периода времени, разделяющих прием отдельных доз. В некоторых вариантах осуществления все дозы в рамках схемы дозирования составляют одинаковое количество однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в рамках схемы дозирования составляют разное количество. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение первой дозы в количестве первой дозы с последующим применением одной или более дополнительных доз в количестве второй дозы, отличном от количества первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования включает применение первой дозы в количестве первой дозы с последующим применением одной или более дополнительных доз в количестве второй дозы, таком же, как и количество первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования коррелирует с желаемым или благоприятным результатом при введении в рамках релевантной популяции (*т. е.* представляет собой терапевтическую схему дозирования).

[0143] **Фрагмент:** «Фрагмент» материала или объекта, как описано в данном документе, имеет структуру, которая включает дискретную часть целого, но не имеет одной или более составляющих, встречающихся в целом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент состоит из такой дискретной части. В некоторых вариантах осуществления фрагмент включает дискретную часть целого, причем эта дискретная часть имеет одну или более функциональных характеристик, присущих целому. В некоторых вариантах осуществления фрагмент состоит из такой дискретной части. В некоторых вариантах осуществления фрагмент состоит из или включает характерный структурный элемент или фрагмент, присутствующий в целом. В некоторых вариантах осуществления фрагмент

полимера, *например*, полипептид или полисахарид, содержит или состоит из по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 или более мономерных единиц (*например*, остатков), обнаруженных во всем полимере. В некоторых вариантах осуществления фрагмент полимера содержит или состоит из, по меньшей мере, около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более мономерных единиц (*например*, остатков), присутствующих во всем полимере. В некоторых вариантах осуществления весь материал или объект может называться «исходным» для целого.

[0144] **Гомология:** Используемые в данном документе термин «гомология» относится к общему сходству между полимерными молекулами, *например*, между молекулами нуклеиновой кислоты (*например*, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности имеют по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или на по меньшей мере 99% сходны (*например*, содержащими остатки со сходными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, как хорошо известно специалистам в данной области техники, определенные аминокислоты обычно классифицируют как сходные друг с другом как «гидрофобные» или «гидрофильные» аминокислоты и/или как имеющие «полярные» или «неполярные» боковые цепи. Замена одной аминокислоты на другую того же типа часто может считаться «гомологичной» заменой.

[0145] **Идентичность:** Используемые в данном документе термин «гомология» относится к общему сходству между полимерными молекулами, *например*, между молекулами нуклеиновой кислоты (*например*, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются «по существу идентичными» друг другу, если их последовательности имеют по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере

55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности. Например, вычисление процента идентичности двух последовательностей нуклеиновой кислоты или полипептида может быть выполнено путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй последовательностей для оптимального выравнивания и неидентичные последовательности могут игнорироваться с целью сравнения). В определенных вариантах осуществления длина последовательности, выровненной с целью сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по существу 100% длины эталонной последовательности. Затем в соответствующих положениях сравнивают нуклеотиды. Когда положение в первой последовательности занято тем же остатком (*например*, аминокислотным или нуклеотидным), что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией от числа совпадающих положений в последовательностях с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо вносить для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществлять с помощью математического алгоритма. Например, процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Майерса и Миллера, 1989, который был включен в программу ALIGN (версия 2.0). В некоторых иллюстративных вариантах осуществления сравнения последовательностей нуклеиновых кислот, выполненные с помощью программы ALIGN, используют таблицу весов замен остатков PAM120, штраф за продолжение гэпа, равный 12, и штраф за открытие гэпа, равный 4. Процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями, в качестве альтернативы, может быть определен с использованием программы GAP из пакета программного обеспечения GCG с использованием матрицы NWSgapdna.CMP.

[0146] **Улучшить, увеличить, ингибировать** или **уменьшить**: используемые в данном документе термины «улучшить», «увеличить», «ингибировать», «уменьшить» или их грамматические эквиваленты указывают на значения, которые относятся к базовому уровню или другому эталонному измерению. В некоторых вариантах осуществления соответствующее сравнительное измерение может представлять собой или включать измерение в конкретной системе (*например*, у одного субъекта) в других сопоставимых условиях при отсутствии (*например*, до и/или после) конкретного агента или лечения, или в присутствии соответствующего сопоставимого эталонного агента. В некоторых вариантах осуществления подходящее сравнительное измерение может представлять собой или

включать измерение в сопоставимой системе, о которой известно или ожидается, что она будет реагировать определенным образом в присутствии соответствующего агента или лечения.

[0147] **Иммунологически эффективное количество** или **иммунологически эффективная доза**: используемый в данном документе термин «иммунологически эффективное количество» или «иммунологически эффективная доза» относится к количеству антигенного или иммуногенного вещества, например, антигена, иммуногена, иммуногенного комплекса, иммуногенной композиции, вакцины или фармацевтической композиции, которую при введении субъекту либо в виде разовой дозы, либо в составе серии доз достаточно для усиления собственного иммунного ответа субъекта против последующего воздействия патогена. В некоторых вариантах патоген представляет собой *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против одного или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против двух или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против девяти или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против тринадцати или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против пятнадцати или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против двадцати трех или более различных серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ направлен против двадцати четырех или более различных серотипов *S. pneumoniae*. Иммунологически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, вида субъекта, степени иммунного ответа, который желательно вызвать, и т. д. В некоторых вариантах осуществления иммунологически эффективное количество достаточно для лечения или защиты субъекта, страдающего от болезни или имеющего риск заболеть. В некоторых вариантах осуществления иммунологически эффективное количество относится к нетоксичному, но достаточному количеству, которое может представлять собой количество для лечения, ослабления или предотвращения инфекции и/или заболевания (*например*, бактериальной инфекции, пневмококковой инфекции, бактериальной колонизации, пневмококковой колонизации, осложнений, связанных с бактериальной инфекцией, осложнений, связанных с пневмококковой инфекцией и т. д.) у любого субъекта. В некоторых вариантах осуществления иммунологически эффективное количество достаточно для индукции иммунопротективного ответа при введении субъекту.

[0148] **Иммунопротективный ответ** или **защитный ответ**: используемый в данном документе «иммунопротективный ответ» или «защитный ответ» относится к иммунному ответу, который опосредует антиген- или иммуноген-индуцированную иммунологическую память. В некоторых вариантах осуществления иммунопротективный ответ индуцируется введением субъекту субстанции, *например*, антигена, иммуногена, иммуногенного

комплекса, иммуногенной композиции, вакцины или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления иммунная защита включает одно или более из следующего: активный иммунный надзор, более быстрый и эффективный ответ на активацию иммунной системы по сравнению с ответом, наблюдаемым у не получавшего лечения субъекта, эффективный клиренс активирующего агента или патогена с последующим быстрым исчезновением воспаления. В некоторых вариантах осуществления иммунопротективный ответ представляет собой адаптивный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунопротективный ответ достаточен для защиты иммунизированного субъекта от продуктивной инфекции конкретным патогеном или патогенами, на которые направлена вакцина (*например*, инфекция, вызванная *S. pneumoniae*).

[0149] **Иммунизация:** используемый в данном документе термин «иммунизация» или его грамматические эквиваленты относится к процессу индукции иммунного ответа на инфекционный организм или агент у субъекта («активная иммунизация») или, альтернативно, обеспечения компонентов иммунной системы против инфекционного организма или агента субъекту («пассивная иммунизация»). В некоторых вариантах осуществления иммунизация включает введение субъекту одного или более антигенов, иммуногенов, иммуногенных комплексов, вакцин, иммунных молекул, таких как антитела, иммунные сыворотки, иммунные клетки, такие как Т-клетки или В-клетки, или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления иммунизацию проводят путем введения субъекту иммунологически эффективного количества вещества, *например*, антигена, иммуногена, иммуногенного комплекса, иммуногенной композиции, вакцины, иммунной молекулы, такой как антитело, иммунной сыворотки, иммунной клетки, такой как Т-клетка или В-клетка, или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления иммунизация приводит к иммунопротективному ответу у субъекта. В некоторых вариантах осуществления активную иммунизацию проводят путем введения субъекту антигенной или иммуногенной субстанции, *например*, антигена, иммуногена, иммуногенного комплекса, вакцины или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления пассивную иммунизацию проводят путем введения субъекту компонента иммунной системы, *например*, иммунной молекулы, такой как антитело, иммунной сыворотки, или иммунной клетки, такой как Т-клетка или В-клетка.

[0150] **Выделенный:** Используемый в данном документе термин «выделенный» или его грамматические эквиваленты относится к субстанции и/или объекту, который (1) отделен по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми он был связан при первоначальной выработке (природе и/или в экспериментальных условиях), и/или (2) разработан, приготовлен, подготовлен и/или изготовлен вручную. Выделенные вещества и/или объекты могут быть отделены от около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или более чем около 99% других компонентов, с которыми они были первоначально связаны. В некоторых

вариантах осуществления изобретения выделенные агенты имеют чистоту около 80%, около 85%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98%, около 99% или более чем около 99%. Как используется в данном документе, субстанция является «чистым», если оно по существу не содержит других компонентов. В некоторых вариантах осуществления, как будет понятно специалистам в данной области техники, субстанция может все еще считаться «выделенным» или даже «чистым» после объединения с некоторыми другими компонентами, такими как, например, один или более носителей или наполнителей (например, буфер, растворитель, вода и т. д.); в таких вариантах осуществления процент выделения или чистоты вещества рассчитывают без учета таких носителей или эксципиентов. Например, в некоторых вариантах осуществления биологический полимер, такой как полипептид или полисахарид, который встречается в природе, считается «выделенным», когда: а) в силу своего происхождения или источника деривации не связан с некоторыми или всеми из компонентов, которые сопровождают его в его естественном состоянии в природе; б) он по существу не содержит других полипептидов или нуклеиновых кислот того же вида из видов, которые его вырабатывают в природе; с) экспрессируется или иным образом ассоциируется с компонентами клетки или другой системы экспрессии, которая не относится к виду, производящему его в природе. Так, например, в некоторых вариантах осуществления полипептид или полисахарид, который синтезируется химически или синтезируется в клеточной системе, отличной от той, которая вырабатывает его в природе считается «выделенным» полипептидом или полисахаридом. Альтернативно или дополнительно, в некоторых вариантах осуществления полипептид или полисахарид, который был подвергнут одному или более способам очистки, может рассматриваться как «выделенный» полипептид или полисахарид в той степени, в которой он был отделен от других компонентов: а) с которыми он связан в природе; и/или б) с которым он был связан при первоначальной выработке.

[0151] **Линкер**: Используемый в данном документе термин «линкер» используется для обозначения объекта, который соединяет два или более элементов, чтобы сформировать многоэлементный агент. Например, специалисты в данной области техники понимают, что полипептид, структура которого включает два или более функциональных или организационных домена, часто включает участок аминокислот между такими доменами, который связывает их друг с другом. В некоторых вариантах осуществления полипептид, содержащий линкерный элемент, имеет общую структуру общей формы S1-L-S2, где S1 и S2 могут быть одинаковыми или разными и представлять два домена, связанные друг с другом линкером (L). В некоторых вариантах осуществления полипептидный линкер представляет собой по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более аминокислот в длину. В некоторых вариантах осуществления линкер отличается тем, что он не принимает жесткую трехмерную структуру, а, скорее, обеспечивает гибкость полипептида. В данной области техники известен ряд различных линкерных элементов,

которые можно соответствующим образом использовать при конструировании полипептидов (*например*, слитых полипептидов) (Holliger et al, 1993; Poljak, 1994).

[0152] **Не меньший, не уступающий**: используемые в данном документе термины «не меньший, не уступающий» в контексте оценки тестируемой фармацевтической композиции относится к тестируемой фармацевтической композиции, которая (*например*, с точки зрения иммуногенности и/или функционального титра антител, генерируемых тестируемой композицией) по меньшей мере так же эффективен, как эталонная композиция. В некоторых вариантах осуществления не меньшая эффективность демонстрируется, когда нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) исследуемой фармацевтической композиции к контрольной композиции, по меньшей мере, больше или равна 0,4 или выше, включая, *например*, по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 0,6, по меньшей мере 0,7, по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 0,9, по меньшей мере 0,95, по меньшей мере 0,98, по меньшей мере 1,0 или выше. Например, в некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (*например*, вакцина), описанная в данном документе, не уступает эталонной вакцине (*например*, PCV13, PCV20 или PPSV23), когда нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) для иммуногенной композиции (*например*, вакцины) по сравнению с эталонной вакциной по меньшей мере больше или равно 0,4 или выше, включая, *например*, по меньшей мере 0,5, по меньшей мере 0,6, по меньшей мере 0,7, по меньшей мере 0,8, по меньшей мере 0,9, по меньшей мере 0,95, по меньшей мере 0,98, по меньшей мере 1,0 или выше. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (*например*, вакцина), описанная в данном документе, не уступает эталонной вакцине (*например*, PCV13, PCV20 или PPSV23), когда нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) для иммуногенной композиции (*например*, вакцины) по сравнению с эталонной вакциной по меньшей мере больше или равна 0,95 или выше, включая, *например*, по меньшей мере 0,96, по меньшей мере 0,97, по меньшей мере 0,98, по меньшей мере 0,99, по меньшей мере 1,0, по меньшей мере 1,1, по меньшей мере 1,3, по меньшей мере 1,5 или выше. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (*например*, вакцина), описанная в данном документе, не уступает эталонной вакцине (*например*, PCV13, PCV20 или PPSV23), когда показатели сероконверсии или процент реципиентов вакцины с иммунными ответами выше предопределенного порога, *например*, нижней границы 95% доверительного интервала для разницы между процентом субъектов, у которых произошла сероконверсия после иммунизации иммуногенной композицией (*например*, вакциной), описанной в данном документе, или иммунизации эталонной вакциной (*например*, PCV13, PCV20 или PPSV23), превышает -0,10.

[0153] **Фармацевтическая композиция**: Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, в которой активный агент составлен вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В

некоторых вариантах осуществления активный агент присутствует в количестве однократной дозы, подходящем для введения в терапевтической схеме, которая демонстрирует статистически значимую вероятность достижения заданного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, включая те, которые адаптированы для следующего: пероральное введение, *например*, вливания (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, *например*, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентеральное введение, *например*, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, *например*, стерильного раствора или суспензии, или состава с замедленным высвобождением; местное применение, *например*, в виде крема, мази или пластыря, или спрея с контролируемым высвобождением, наносимых на кожу, легкие или полость рта; интравагинально или интаректально, *например*, в виде пессария, крема или пены; сублингвально; окулярно; трансдермально; или интраназально, ингаляционно и наносимых на другие поверхности слизистой оболочки.

[0154] **Фармацевтически приемлемый:** Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый», применяемый к носителю, разбавителю или эксципиенту, используемому для составления композиции, как раскрыто в данном документе, означает, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не вредны для реципиента.

[0155] **Полисахарид:** используемый в данном документе термин «полисахарид» относится к полимерной углеводной молекуле, состоящей из длинных цепей моносахаридных звеньев, связанных вместе гликозидными, фосфодиэфирными или другими связями, и при гидролизе образующей моносахариды или олигосахариды. Структура полисахаридов варьируется от линейной до сильно разветвленной. Примеры включают запасные полисахариды, такие как крахмал и гликоген, структурные полисахариды, такие как целлюлоза и хитин, и микробные полисахариды, и антигенные полисахариды, обнаруженные в микроорганизмах, включая, помимо прочего, капсульные полисахариды (CPS), O-полисахариды (OPS), основные O-полисахариды (COPS) и липополисахариды (LPS).

[0156] **Полипептид:** используемый в данном документе термин «полипептид», как правило, имеет общепризнанное значение полимера, состоящего по меньшей мере из трех аминокислот, *например*, связанных друг с другом пептидными связями. Специалисты в данной области техники поймут, что термин «полипептид» предназначен для того, чтобы быть достаточно общим, чтобы охватывать не только полипептиды, имеющие полную последовательность, приведенную в данном документе, но также охватывать полипептиды, которые представляют собой функциональные фрагменты (*т. е.* фрагменты, сохраняющие по меньшей мере одну активность) таких полных полипептидов. Более того, специалисты в

данной области техники понимают, что белковые последовательности, как правило, допускают некоторую замену без нарушения активности. Таким образом, любой полипептид, который сохраняет активность и имеет по меньшей мере около 30-40% общей идентичности последовательностей, часто более около 50%, 60%, 70% или 80% и, кроме того, как правило, содержащий по меньшей мере одну область с гораздо более высокой идентичностью, часто более 90% или даже 95%, 96%, 97%, 98% или 99% в одной или более высококонсервативных областях, как правило, содержащих по меньшей мере 3-4, а часто до 20 или более аминокислот с другим полипептидом того же класса, охватывается соответствующим термином «полипептид», используемым в данном документе. Полипептиды могут содержать L-аминокислоты, D-аминокислоты или и то, и другое и могут содержать любые из множества модификаций аминокислот или аналогов, известных в данной области техники. Полезные модификации включают, например, концевое ацелирование, амидирование, метилирование и т. д. В некоторых вариантах осуществления белки могут содержать природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, синтетические аминокислоты и их комбинации.

[0157] **Предотвращение:** Термин «предотвращать» или «предотвращение», используемые в данном документе в связи с заболеванием, расстройством и/или медицинским состоянием, относится к снижению риска развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния и/или отсрочке начала заболевания, и/или снижения частоты и/или тяжести одной или более характеристик или симптомов конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления предотвращение оценивается на основе популяции, так что считается, что агент «предотвращает» конкретное заболевание, расстройство или патологическое состояние, если статистически значимое снижение развития, частоты и/или интенсивности одного или более симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния наблюдается в популяции, предрасположенной к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. В некоторых вариантах осуществления профилактика может считаться завершенной, если начало заболевания, расстройства или патологического состояния было отложено на predetermined период времени.

[0158] **Белок:** Используемый в данном документе термин «белок» включает полипептид. Белки могут включать фрагменты, отличные от аминокислот (*например*, могут быть гликопротеины, протеогликаны и т. д.), и/или могут быть процессированы или модифицированы иным образом. Специалисты в данной области техники поймут, что «белок» может быть полной полипептидной цепью, продуцируемой клеткой (с сигнальной последовательностью или без нее), или может быть ее характерной частью. Обычным специалистам будет понятно, что белок иногда может включать более одной полипептидной цепи, например, связанных одной или более дисульфидными связями или связанных другими способами. Полипептиды могут содержать L-аминокислоты, D-аминокислоты или и то, и другое и могут содержать любые из множества модификаций аминокислот или аналогов, известных в данной области техники. Полезные модификации

включают, например, концевое ацетилирование, амидирование, метилирование и т. д. В некоторых вариантах осуществления белки могут содержать природные аминокислоты, неприродные аминокислоты, синтетические аминокислоты и их комбинации. Термин «пептид» обычно используется для обозначения полипептида, имеющего длину менее около 100 аминокислот, менее около 50 аминокислот, менее 20 аминокислот или менее 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления белки представляют собой антитела, фрагменты антител, их биологически активные части и/или их характерные части.

[0159] **Рекомбинантный:** Используемый в данном документе термин «рекомбинантный» предназначен для обозначения полипептидов, которые разработаны, сконструированы, получены, экспрессированы, созданы, произведены и/или выделены с помощью рекомбинантных способов, таких как полипептиды, экспрессируемые с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяин; полипептиды, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки полипептидов человека; полипептиды, выделенные из животного (*например*, мыши, кролика, овцы, рыбы и т. д.), которое является трансгенным или иным образом подвергается манипуляциям для экспрессии гена или генов или компонентов гена, которые кодируют и/или направляют экспрессию полипептида или одного или более компонентов, частей, элементов или доменов из них; и/или полипептиды, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают сплайсинг или лигирование выбранных элементов последовательности нуклеиновых кислот друг с другом, химический синтез выбранных элементов последовательности и/или получение иным образом нуклеиновой кислоты, которая кодирует и/или направляет экспрессию полипептида или одного или более его компонентов, частей, элементов или доменов. В некоторых вариантах осуществления один или более таких выбранных элементов последовательности встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления один или более таких выбранных элементов последовательности сконструированы *in silico*. В некоторых вариантах осуществления один или более таких выбранных элементов последовательности являются результатом мутагенеза (*например*, *in vivo* или *in vitro*) известного элемента последовательности, например, из природного или синтетического источника, такого как, *например*, в зародышевой линии представляющего интереса исходного организма (*например*, человека, мыши и т. д.).

[0160] **Эталон:** Используемый в данном документе термин «эталон» описывает стандарт или контроль, относительно которого выполняется сравнение. Например, в некоторых вариантах осуществления представляющие интерес агент, животное, субъект, популяцию, образец, последовательность или значение сравнивают с эталонными или контрольными агентом, животным, субъектом, популяцией, образцом, последовательностью или значением. В некоторых вариантах осуществления исследование и/или определение для эталона или контроля проводят практически одновременно с представляющим интерес исследованием или определением. В некоторых вариантах осуществления эталон или контроль представляет собой ретроспективный эталон или

контроль, необязательно, отображенный на материальном носителе. Как правило, как очевидно для специалистов в данной области техники, определение или получение характеристик эталона или контроля проводят в условиях или при обстоятельствах, сравнимых с теми, для которых проводится оценка. Для специалистов в данной области техники очевиден факт присутствия достаточного сходства для подтверждения достоверности и/или сравнения с конкретным возможным эталоном или контролем.

[0161] **Ответ:** используемый в данном документе термин «ответ» на лечение может относиться к любому полезному изменению патологического состояния у субъекта, которое происходит в результате лечения или коррелирует с ним. Такое изменение может включать стабилизацию патологического состояния (например, предотвращение ухудшения, которое произошло бы в отсутствие лечения), снижение интенсивности симптомов патологического состояния и/или улучшение перспектив излечения патологического состояния и т. д. Это может относиться к ответу субъекта или к ответу опухоли на лечение. Ответ субъекта или опухоли можно измерить в соответствии с широким спектром критериев, включая клинические критерии и объективные критерии. Методы оценки ответа включают, помимо прочего, клиническое обследование, позитронно-эмиссионную томографию, рентгеновскую компьютерную томографию грудной клетки, МРТ, ультразвук, эндоскопию, лапароскопию, наличие или уровень биомаркеров в образце, полученном от субъекта, цитологию и/или гистологию. Точные критерии ответа могут быть выбраны любым подходящим способом при условии, что при сравнении групп субъектов и/или опухолей сравниваемые группы оцениваются на основе тех же или сопоставимых критериев для определения частоты ответа. Специалист в данной области техники сможет выбрать подходящие критерии.

[0162] **Риск:** Как будет понятно из контекста, «риск» заболевания, расстройства и/или патологического состояния относится к вероятности того, что у конкретного субъекта разовьется заболевание, расстройство и/или патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления риск выражается в процентах. В некоторых вариантах осуществления составляет от 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 и вплоть до 100%. В некоторых вариантах осуществления риск выражается как риск относительно риска, связанного с эталонным образцом или группой эталонных образцов. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец или группа эталонных образцов имеют известный риск заболевания, расстройства, патологического состояния и/или явления. В некоторых вариантах осуществления эталонный образец или группа эталонных образцов взяты от субъектов, сравнимых с конкретным субъектом. В некоторых вариантах осуществления относительный риск составляет 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более.

[0163] **Серотип:** Используемый в данном документе термин «серотип», также называемый сероваром, относится к отдельной вариации внутри одного вида бактерий или вируса или среди иммунных клеток разных субъектов. Эти микроорганизмы, вирусы или клетки классифицируются вместе на основе антигенов их клеточной поверхности, что позволяет проводить эпидемиологическую классификацию организмов на уровне

подвидов. Группа сероваров с общими антигенами может называться серогруппой или иногда серокомплексом.

[0164] **Вид:** используемый в данном документе термин «вид» относится к отдельному иммуногенному комплексу, включающему (i) биотинилированный полисахаридный антиген и (ii) слитый белок, содержащий биотинсвязывающий фрагмент и один или более полипептидных антигенов *Streptococcus pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления отдельные виды могут отличаться по одному или более из (i) биотинилированного полисахаридного антигена и (ii) слитого белка, содержащего биотинсвязывающий фрагмент и один или более полипептидных антигенов *Streptococcus pneumoniae*.

[0165] **Субъект:** используемый в данном документе термин «субъект» относится к организму, обычно млекопитающему (например, человеку, в некоторых вариантах осуществления, включая пренатальные человеческие формы). В некоторых вариантах осуществления субъект страдает соответствующим заболеванием, расстройством или патологическим состоянием. В некоторых вариантах осуществления субъект предрасположен к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию. В некоторых вариантах осуществления у субъекта проявляется один или более симптомов или характеристик заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект не проявляет никаких симптомов или характеристик заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъекта с одной или более признаками, характерными для предрасположенности к или риска развития заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой субъект, которому поставлен диагноз и/или назначена терапия.

[0166] **Превосходящая:** Используемый в данном документе термин «превосходящая» в контексте оценки исследуемой фармацевтической композиции относится к исследуемой фармацевтической композиции, которая работает (например, с точки зрения иммуногенности и/или функционального титра антител, генерируемых исследуемой композицией) лучше, чем эталонная композиция. В некоторых вариантах осуществления большая эффективность демонстрируется, когда верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) для исследуемой фармацевтической композиции к контрольной композиции составляет по меньшей мере 1,3 или выше, включая, *например*, по меньшей мере 1,4, по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 2, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или выше. Например, в некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, превосходит эталонную вакцину (например, PCV13, PCV20 или PPSV23), когда верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) для иммуногенной композиции (например, вакцины) по сравнению с эталонной вакциной

составляет по меньшей мере 1,3 или выше, включая, например, по меньшей мере 1,4, по меньшей мере 1,5, по меньшей мере 2, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4 или выше. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, превосходит эталонную вакцину (например, PCV13, PCV20 или PPSV23), когда двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для соотношения средних геометрических титров (GMT) для иммуногенной композиции (например, вакцины) по сравнению с эталонной вакциной исключает ноль.

[0167] **Предрасположенность к:** Субъект, который «предрасположен к» заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, находится в группе риска развития заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект, который является предрасположенным к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, не проявляет никаких симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, который является предрасположенным к заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, не диагностировано заболевание, расстройство и/или патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления субъект, который предрасположен заболеванию, расстройству или патологическому состоянию, представляет собой субъекта, который подвергался воздействию условий, связанных с развитием заболевания, расстройства или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления риск развития заболевания, расстройства и/или патологического состояния представляет собой популяционный риск (*например*, члены семей субъектов, страдающих этим заболеванием, расстройством или патологическим состоянием).

[0168] **Симптомы уменьшаются:** в данном контексте «симптомы уменьшаются», когда один или более симптомов конкретного заболевания, расстройства или патологического состояния уменьшаются по величине (например, интенсивности, степени тяжести и т. д.) и/или частоте, например, до статистически значимого и/или клинически значимого или релевантного уровня. Для ясности, задержка появления определенного симптома считается одной из форм уменьшения частоты этого симптома.

[0169] **Лечение:** Используемый в данном документе термин «лечение» (также «лечить» или «процесс лечения») относится к любому применению терапии, которая частично или полностью снимает, уменьшает интенсивность, облегчает, ингибирует, задерживает начало, снижает степень тяжести и/или уменьшает частоту возникновения одного или более симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может проводиться для субъекта, который не проявляет признаков соответствующего заболевания, расстройства и/или патологического состояния, и/или субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или патологического состояния. Альтернативно или дополнительно, такое лечение может относиться к субъекту, у которого проявляется один или более установленных признаков

соответствующего заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться для субъекта, которому был поставлен диагноз соответствующего заболевания, расстройства и/или патологического состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может проводиться у субъекта, о котором известно, что он имеет один или более факторов предрасположенности, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, расстройства и/или патологического состояния.

[0170] **Вакцинация:** Используемый в данном документе термин «вакцинация» относится к введению композиции, предназначенной для генерации иммунного ответа, например, против болезнетворного агента. Для целей настоящего изобретения вакцинацию можно проводить до, во время и/или после воздействия болезнетворного агента, а в некоторых вариантах осуществления до, во время и/или вскоре после воздействия агента. В некоторых вариантах осуществления вакцинация включает многократные введения вакцинной композиции через соответствующие промежутки времени. В некоторых вариантах осуществления вакцинация инициирует иммунизацию.

[0171] **Вариант:** при использовании в данном документе в контексте молекул, например нуклеиновых кислот, белков или небольших молекул, термин «вариант» относится к молекуле, которая демонстрирует значительную структурную идентичность с эталонной молекулой, но структурно отличается от эталонной молекулы, например, в присутствии или отсутствии, или на уровне одного или более химических фрагментов по сравнению с эталонным объектом. В некоторых вариантах осуществления вариант также функционально отличается от своей эталонной молекулы. В общем, вопрос о том, следует ли считать конкретную молекулу «вариантом» эталонной молекулы, зависит от степени ее структурной идентичности с эталонной молекулой. Как будет понятно специалистам в данной области, любая биологическая или химическая эталонная молекула имеет определенные характерные структурные элементы. Вариант по определению представляет собой отдельную молекулу, которая разделяет один или более таких характерных структурных элементов, но отличается по меньшей мере в одном аспекте от эталонной молекулы. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты может отличаться от эталонного полипептида или нуклеиновой кислоты в результате одного или более различий в аминокислотной или нуклеотидной последовательности и/или одного или более различий в химических фрагментах (*например*, углеводы, липиды, фосфатные группы), которые являются ковалентно связанными компонентами полипептида или нуклеиновой кислоты (*например*, присоединены к остову полипептида или нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты демонстрирует общую идентичность последовательности с эталонным полипептидом или нуклеиновой кислотой, которая составляет по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% или 99%. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты не разделяют по меньшей мере один характерный элемент

последовательности с эталонным полипептидом или нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид или нуклеиновая кислота обладает одной или более биологическими активностями. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты обладает одной или несколькими биологическими активностями эталонного полипептида или нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты лишен одной или более биологических активностей эталонного полипептида или нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты демонстрирует пониженный уровень одной или более биологических активностей по сравнению с эталонным полипептидом или нуклеиновой кислотой. В некоторых вариантах осуществления представляющий интерес полипептид или нуклеиновая кислота считается «вариантом» эталонного полипептида или нуклеиновой кислоты, если он/она имеет аминокислотную или нуклеотидную последовательность, идентичную эталонной, но для небольшого количества изменений последовательностей в определенных положениях. Как правило, менее около 20%, около 15%, около 10%, около 9%, около 8%, около 7%, около 6%, около 5%, около 4%, около 3% или около 2% остатков в варианте заменены, вставлены или удалены по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты включает около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1 замещенного остатка по сравнению с эталоном. Часто вариант полипептида или нуклеиновой кислоты включает очень небольшое количество (*например*, менее около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1) замещенных, вставленных или удаленных функциональных остатков (*т. е.* остатков, которые задействованы в определенной биологической активности) относительно эталона. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты содержит не более около 5, около 4, около 3, около 2 или около 1 добавления или делеции, а в некоторых вариантах осуществления не содержит добавлений или делеций по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты содержит менее около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6 и обычно менее около 5, около 4, около 3 или около 2 добавлений или делеций по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты содержит менее около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6, а обычно менее около 5, около 4, около 3 или около 2 модификаций (*например*, замен, добавлений или делеций) в N-концевой части по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления вариант полипептида или нуклеиновой кислоты содержит менее около 25, около 20, около 19, около 18, около 17, около 16, около 15, около 14, около 13, около 10, около 9, около 8, около 7, около 6 и обычно менее около 5, около 4, около 3 или около 2 модификаций (*например*, замен, добавлений или делеций) в C-концевой части по сравнению с эталоном. В некоторых вариантах осуществления эталонный полипептид или нуклеиновая кислота

встречается в природе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0172] Настоящее изобретение в целом относится к композициям, системам и способам, которые включают новые комплексные белки и полисахариды, например, иммуногенные композиции (например, вакцины) комплексных белков и полисахаридов. Такие комплексы можно использовать, *например*, для индукции и/или повышения иммунопротективного ответа у субъектов, подверженных риску пневмококковой инфекции или страдающих от нее.

[0173] Предыдущие попытки создания вакцины для защиты от пневмококковой инфекции имели ограниченную эффективность.

[0174] Первая поливалентная полисахаридная конъюгированная вакцина Prevnar 7 (PCV7) от Wyeth была лицензирована в 2000 году в США и Европе. 10-валентная полисахаридная конъюгированная вакцина Synflorix (PCV10) от GlaxoSmithKline была лицензирована в Европе, но не в США, в 2009 году. Synflorix не был лицензирован в Соединенных Штатах Америки, потому что клинические исследования не продемонстрировали не меньшей эффективности у младенцев по сравнению с Prevnar 7; кроме того, несмотря на охват трех дополнительных серотипов по сравнению с Prevnar 7, Synflorix формально не охватывал клинически важный *S. pneumoniae* серотипа 19A. Кроме того, Synflorix изначально был разработан как 11-валентная полисахаридная конъюгированная вакцина (PCV11), но один серотип *S. pneumoniae* (серотип 3) был удален, когда клинические исследования показали отсутствие эффективности против этого серотипа, несмотря на иммуногенность.

[0175] Поливалентная полисахаридная конъюгированная вакцина PCV-15 от Merck все еще проходит клинические исследования. PCV15 прошел клиническую оценку у взрослых, причем, по-видимому, она не уступает Prevnar 13 у взрослых. PCV15 также оказался не менее эффективной у детей раннего возраста, но затем не смогла соответствовать уровню полноценности у младенцев, поэтому был возвращен в состав. Новый состав PCV15 в настоящее время исследуется у взрослых и младенцев.

[0176] Компания Sanofi Pasteur провела оценку первой белковой вакцины на основе PspA. Раннее клиническое испытание (опубликованное в 2000 г., PMID: 10699322) представляло собой исследование фазы 1 с 5-125 мкг рекомбинантного PspA (rPspA), которое было связано с явным повышением уровней антител, которые были реактивными с гетерологичными молекулами rPspA, и повышенное связывание постиммунных сывороток с 37 штаммами пневмококков, экспрессирующими различные клады PspA, и капсульными серотипами. Некоторые опасения были высказаны по поводу области PspA, которая имеет гомологию с сердечным миозином, и программа была прекращена Sanofi Pasteur.

[0177] Еще одну белковую вакцину, основанную на комбинации трех белков, PhtD, пневмолизоида и PspA, оценивала компания Sanofi Pasteur с 2011 по 2014 год. Вакцина прошла фазу 1 с участием взрослых, а затем была протестирована с участием детей раннего

возраста (12-13 месяцев) и младенцев (6 недель). Исследование в Бангладеш показало иммуногенность; однако не было зарегистрировано никаких доказательств воздействия на носительство *S. pneumoniae* (представлено на ISPPD 2014; исследование не позволяло выявить небольшую разницу в распространенности носительства). Программа была прекращена компаний Sanofi Pasteur.

[0178] Белковую вакцину на основе комбинации PhtD и пневмолизоида оценивали компанией GlaxoSmithKline с 2012 по 2016 год. Вакцина была признана безопасной и иммуногенной для всех возрастов (взрослые, дети раннего возраста, младенцы). Однако в двух дальнейших исследованиях младенцев, проведенных в Гамбии и нации навахо в Соединенных Штатах Америки, не было доказательств клинической эффективности (отсутствие воздействия на носительство *S. pneumoniae* в Гамбии или на средний отит в нации навахо). Программа была прекращена GlaxoSmithKline.

[0179] Белковая вакцина GEN-004, основанная на комбинации трех белков, SP0148, SP1912 и SP2108 с адьювантом гидроксидом алюминия, была разработана и оценена компанией Genosea Biosciences. Было показано, что GEN-004 безопасен и иммуногенен у взрослых в фазе 1. Однако исследование фазы 2 преднамеренной пневмококковой инфекции, проведенное в Великобритании, не показало значительного влияния на носительство *S. pneumoniae*. Программа разработки GEN-004 была приостановлена в 2015 году.

[0180] Живая аттенуированная сконструированная вакцина против *Salmonella* была разработана в Университете штата Аризона. Мутантные штаммы *Salmonella typhi*, сконструированные для экспрессии PspA, оценивались в клинических исследованиях фазе 1 у взрослых (PMID: 23916987) с 2009 по 2011 годы. Оценивали три разных штамма. О серьезных нежелательных явлениях не сообщали, но у одного пациента посев крови на *Salmonella typhi* был положительным. Ни один субъект не выделял вакцину с калом. Различий в результатах ИФА или ELISPOT между группами до и после вакцинации между группами не было. Вакцина была признана безопасной, но неиммуногенной, поэтому неэффективной, и разработка была остановлена.

[0181] В настоящее время в США доступны две вакцины против *S. pneumoniae*. Вторая поливалентная полисахаридная конъюгированная вакцина компании Wyeth-Pfizer, Prevnar 13 (PCV13), была лицензирована в 2010 году в США и Европе. PCV13 был одобрен для предотвращения ИПЗ, вызванного 13 серотипами, содержащимися в вакцине, у детей, а также для профилактики пневмонии и ИПЗ у взрослых. В этой вакцине ковалентная конъюгация сахаридов из 13 серотипов пневмококка с белком мутантного дифтерийного анатоксина (CRM197) образует конъюгаты сахарид-белок, которые способны индуцировать Т-клеточный иммунный ответ против одного или более из 13 серотипов пневмококка, представленных сахаридами. [PREVNAR 13, инструкция по применению препарата, 2017].

[0182] PCV13 формально не отвечала критериям «не меньшей эффективности» по сравнению с PCV7 и не была иммуногенной против нескольких серотипов. Однако

включение *S. pneumoniae* серотипа 19А способствовало лицензированию PCV13, поскольку серотип 19А возник в период с 2000 по 2010 год как основная причина заболеваемости и смертности и был связан с устойчивостью к антибиотикам. В то время как инфекции, вызванные *S. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью серотипов, содержащихся в PCV13, по-видимому, уменьшились после утверждения этой вакцины, было отмечено увеличение числа инфекций, вызванных серотипами 35В, 23А, 23В и 15В с множественной лекарственной устойчивостью, которые являются лишь некоторыми из почти 100 известных серотипов *S. pneumoniae*, не включенных в PCV13. Также сообщалось, что PCV13 обладает минимальной активностью в отношении серотипа 3, поскольку его распространенность сохраняется в популяции [Richter et al, 2014].

[0183] Вторая вакцина, PPSV23, представляет собой 23-валентную полисахаридную вакцину, разработанную Merck, и показана для предотвращения пневмококковой инфекции у взрослых старше 50 лет или у лиц старше 2 лет с повышенным риском пневмококковой инфекции. Он состоит из очищенных капсульных полисахаридов 23 серотипов пневмококков. Хотя эта вакцина обладает потенциалом защиты от большего числа серотипов по сравнению с PCV13, она не обеспечивает защиты от новых серотипов 35В, 23А и 23В. Кроме того, PPSV23 вызывает Т-независимый полисахаридный иммунный ответ, который стимулирует зрелые В-лимфоциты, но не Т-лимфоциты. Таким образом, эта вакцина индуцирует иммунный ответ, который не является ни длительным, ни анамнестическим при последующем заражении. PPSV23 не эффективен против колонизации. Кроме того, вакцины полисахаридного типа не используются у младенцев и детей младше 2 лет, потому что эти дети плохо реагируют на Т-независимые антигены [PNEUMOVAX 23, инструкция по применению препарата, 2017; CDC, 2010]. Данные демонстрируют, что PPSV23 может защищать взрослых и пожилых людей от ИПЗ; однако устойчивого эффекта в предотвращении пневмонии не наблюдалось [Gruber et al, 2008].

[0184] Описанные в настоящее время новые комплексные белки и полисахариды, например, иммуногенные композиции (например, вакцины) из комплексных белков и полисахаридов и их комбинации, отражают существенный прогресс по сравнению с предыдущими попытками разработки вакцины против *S. pneumoniae* и по сравнению с доступными в настоящее время вариантами иммунизации пациентов против пневмококковой инфекции. Такие новые комплексы и иммуногенные композиции (например, вакцины) можно использовать, например, для индукции и/или усиления иммунопротективного ответа у субъектов, например, у субъектов, подверженных риску развития пневмококковой инфекции или страдающих от нее.

Иммуногенные комплексы

[0185] Настоящее изобретение охватывает иммуногенные комплексы, которые содержат один или более полисахаридов и/или полипептидов *S. pneumoniae*.

[0186] В некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы представляют собой системы презентации множественных антигенов (MAPS) или основаны на них. Аспекты платформы MAPS были ранее описаны в WO2012/155007,

содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки и схематически показано на Фиг. 1. См. также Zhang *et al.*, 2013.

[0187] Как описано в данном документе, иммуногенные комплексы по изобретению включают один или более антигенных полипептидов, нековалентно связанных в комплекс с одним или более антигенными полисахаридами. В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полипептидов образуют комплекс посредством аффинного взаимодействия с одним или более антигенными полисахаридами. В некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы по изобретению содержат один или более антигенных полипептидов, нековалентно связанных с одним или более антигенными полисахаридами с использованием одной или более пар аффинная молекула/комплементарная аффинная молекула. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит (i) первую аффинную молекулу, описанную в данном документе, конъюгированную с одним или более антигенными полисахаридами, и (ii) слитый белок, который представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе, и полипептид. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс включает (i) множество первых аффинных молекул, описанных в данном документе, конъюгированных с одним или более антигенными полисахаридами, и (ii) слитый белок, который представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе, и полипептид. После ассоциации первой аффинной молекулы и комплементарной аффинной молекулы один или более антигенных полипептидов нековалентно связываются в комплекс с одним или более антигенными полисахаридами.

[0188] В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полипептидов образуют комплекс посредством аффинного взаимодействия с одним антигенным полисахаридом. В некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы по изобретению содержат один или более антигенных полипептидов, нековалентно связанных в комплекс с одним антигенным полисахаридом с использованием одной пары аффинная молекула/комплементарная аффинная молекула. В некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы по изобретению содержат один или более антигенных полипептидов, нековалентно связанных в комплекс с одним антигенным полисахаридом с использованием одной или более пар аффинная молекула/комплементарная аффинная молекула. В некоторых вариантах осуществления каждая из пар аффинная молекула/комплементарная аффинная молекула является одинаковой, *например*, пары биотин/биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит (i) первую аффинную молекулу, описанную в данном документе, конъюгированную с одним антигенным полисахаридом, и (ii) слитый белок, который представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе, и полипептид. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит (i) множество первых аффинных молекул, описанных в данном документе, конъюгированных с одним

антигенным полисахаридом, и (ii) слитый белок, который представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе, и полипептид. После ассоциации первой аффинной молекулы и комплементарной аффинной молекулы один или более антигенных полипептидов нековалентно связываются в комплекс с одним антигенным полисахаридом.

[0189] В некоторых вариантах осуществления пара аффинная молекула/комплементарная аффинная молекула выбрана из одного или более из следующих: биотин/биотинсвязывающий фрагмент, антитело/антиген, фермент/субстрат, рецептор/лиганд, металл/металлсвязывающий белок, углевод/углеводсвязывающий белок, липид/липидсвязывающий белок и His-метка/связывающая His-метка молекула.

[0190] В некоторых вариантах осуществления первая аффинная молекула представляет собой биотин (или его производное или фрагмент), а комплементарная аффинная молекула представляет собой фрагмент, *например*, биотинсвязывающий белок, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой ризавидин, авидин, стрептавидин, брадавидин, тамавидин, лентиавидин, зебавидин, нейтравидин, CaptAvidin™, или биотинсвязывающий домен, или их биотинсвязывающий фрагмент, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой димер, например, нековалентный димер. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой ризавидин, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80% (включая, например, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% и на 100%) идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид, который содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80% (включая, например, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, 100%) идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент.

[0191] В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов представляют собой или получены из грамотрицательных бактерий и/или грамположительных бактерий. В некоторых вариантах осуществления один или более

бактериальных антигенных полисахаридов представляют собой или получены из *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов представляют собой или получены из одного или более патогенов. В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов представляют собой или получены из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 серотипов или штаммов патогена. В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов представляют собой или получены из более чем 35 серотипов или штаммов патогена, *например*, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, или 60 серотипов или штаммов. В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов представляют собой или получены из более чем 70, 80, 90 или 100 серотипов или штаммов патогена.

[0192] В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полисахаридов содержат одну или более аффинных молекул, конъюгированных с антигенными полисахаридами. В некоторых вариантах осуществления одна или более аффинных молекул содержат биотин или производные биотина.

[0193] В некоторых вариантах осуществления антигенные полисахариды содержат множество аффинных молекул, конъюгированных с антигенными полисахаридами. В некоторых вариантах осуществления аффинные молекулы содержат биотин или производные биотина.

[0194] В некоторых вариантах осуществления один или более антигенных полипептидов ковалентно связаны (*например*, слиты) с комплементарной аффинной молекулой, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит один или более антигенных полипептидов и комплементарную аффинную молекулу, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления комплементарная аффинная молекула представляет собой или содержит биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой димер, *например*, нековалентный димер. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент содержит ризавидин или его биотинсвязывающую часть.

[0195] В некоторых вариантах осуществления антигенные полисахариды и/или антигенные полипептиды, которые могут быть включены в иммуногенные комплексы, получают рекомбинантно или синтетически. В некоторых вариантах осуществления антигенные полисахариды и/или антигенные полипептиды, которые могут быть включены в иммуногенные комплексы, выделены и/или получены из природных источников. В некоторых вариантах осуществления антигенные полисахариды и/или антигенные полипептиды, которые могут быть включены в иммуногенные комплексы, выделены из бактериальных клеток. Иллюстративные полисахариды и/или полипептиды описаны ниже.

Антигенные полипептиды

[0196] В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе

иммуногенный комплекс содержит один или более полипептидных антигенов. В некоторых вариантах осуществления полипептидный антиген представляет собой бактериальный полипептид, грибной полипептид и/или вирусный полипептид. В некоторых вариантах осуществления полипептидный антиген представляет собой полипептид *S. pneumoniae* или полученный из него. В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидных антигенов представляют собой полипептид патогена, отличного от *S. pneumoniae*, или полученный из него. В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидных антигенов содержат (i) полипептид *S. pneumoniae* или полученный из него, и (ii) полипептид патогена, отличного от *S. pneumoniae*, или полученный из него. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс содержит один или более из следующих антигенных полипептидов *S. pneumoniae* или их частей.

Полипептиды пневмолизина

[0197] Пневмолизин (Ply) представляет собой белковый токсин *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления полипептид Ply представляет собой холестерин-зависимый токсин семейства тиол-активируемых цитолизин. В некоторых вариантах осуществления полипептид Ply представляет собой или содержит полноразмерный полипептид Ply. Например, в некоторых вариантах осуществления полноразмерный полипептид Ply содержит 470 аминокислот (53 кДа) и представлен аминокислотной последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид Ply включает часть полипептида Ply (например, часть полипептида Ply с SEQ ID NO: 3, причем эта часть включает по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более смежных аминокислот SEQ ID NO: 3). В некоторых вариантах осуществления часть полипептида Ply соответствует белку, имеющему аминокислоты 2-470 аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления полипептид Ply содержит одно или более аминокислотных изменений (например, удаление, замена и/или вставка) из неприродной полипептидной последовательности Ply дикого типа. Например, полипептид Ply может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 60% или более (например, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 3 или ее части (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более последовательных аминокислот последовательности, указанной в SEQ ID NO: 3). Альтернативно, полипептид Ply может содержать часть (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более последовательных аминокислот) последовательности, имеющей по меньшей мере 60% или более (например, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 3. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид Ply, представлена в данном документе как SEQ ID NO: 13.

[0198] Пневмолизины представляют собой экзотоксины, продуцируемые бактериями, которые могут вызывать гемолитическую активность и активацию комплемента. Несмотря на высокую иммуногенность, их применение в вакцинах ограничено, поскольку они вызывают лизис эритроцитов. Соответственно, в другом аспекте в данном документе предложены варианты пневмолизина *S. pneumoniae* (Ply), его слитая конструкция с биотинсвязывающим белком и способы его применения. В некоторых вариантах осуществления такие варианты, обозначенные в данном документе как мутантный Ply или «mPly», по существу негемолитические. Используемая в данном документе фраза «по существу негемолитический» означает снижение способности лизировать эритроциты на по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или выше до 100% по сравнению с эквивалентной концентрацией эталонного Ply (например, Ply дикого типа). В некоторых вариантах осуществления гемолитическая активность по существу негемолитического Ply на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% ниже, чем для эквивалентной концентрации эталонного Ply (например, Ply дикого типа). В некоторых вариантах осуществления по существу негемолитический Ply не обладает обнаруживаемой гемолитической активностью. Термину «Ply дикого типа» соответствует обычное определение, связанное с такой фразой, например, в некоторых вариантах осуществления, Ply природного происхождения (например, Ply, который естественным образом секретруется способным бактериальным источником). В некоторых вариантах осуществления белок Ply дикого типа представлен аминокислотной последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 3.

[0199] В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) содержит аминокислотную последовательность Ply дикого типа (например, аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 3), или его антигенный фрагмент, с одной или более аминокислотными заменами. В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) содержит аминокислотную последовательность Ply дикого типа (например, аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 3), или его антигенный фрагмент, с одной или более дополнительными аминокислотными заменами: остаток D385 заменен N; остаток C428 заменен на G, а остаток W433 заменен на F. См., например, Berry et al., “Effect of defined point mutations in the pneumolysin gene on the virulence of *Streptococcus pneumoniae*”. Infect Immune 1995 63(5):1969-1974). В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply

(например, негемолитический Ply), имеющий аминокислотные замены D385N, C428G и W433F, называется PdT. В некоторых вариантах осуществления PdT представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 4.

[0200] В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) содержит аминокислотную последовательность Ply дикого типа (например, аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 3) или ее антигенный фрагмент с G294, замещенным P, (см., например, Oloo *et al.*, “Structure-guided antigen engineering yields pneumolysin mutants suitable for vaccination against pneumococcal disease”. *J Biol Chem.* 2011 286(14):12133-12140). В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) содержит аминокислотную последовательность Ply дикого типа (например, аминокислотную последовательность, как указано в SEQ ID NO: 3), или его антигенный фрагмент, со всеми следующими аминокислотными заменами: остаток D385, замещенный N; остаток C428, замещенный G; остаток W433, замещенный F; и G294, замещенный P. В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply), имеющий аминокислотные замены G294P, D385N, C428G и W433F, называется PdT(G294P). В некоторых вариантах осуществления PdT(G294P) представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, указанную в SEQ ID NO: 5.

[0201] В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) представляет собой часть полипептида PdT(G294P) (например, часть полипептида PdT(G294P) с SEQ ID NO: 5), причем эта часть включает по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более смежных аминокислот SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления такая часть полипептида PdT(G294P) включает четыре аминокислотные замены, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления часть полипептида PdT(G294P) соответствует белку, имеющему аминокислоты 2-470 аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) содержит одно или более аминокислотных изменений (например, удаление, замену и/или вставку) в полипептидной последовательности PdT(G294P) SEQ ID NO: 5. Например, мутантный Ply (например, негемолитический Ply) может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 60% или более (например, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 5 или ее части (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более последовательных аминокислот последовательности, указанной в SEQ ID NO: 5). Альтернативно, мутантный Ply (например, негемолитический Ply) может содержать часть (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или более последовательных аминокислот) последовательности, которая имеет по меньшей мере 60%

или более (например, по меньшей мере на 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности SEQ ID NO: 5. В некоторых вариантах осуществления мутантный Ply (например, негемолитический Ply) может содержать не более 25 (включая, например, не более 20, не более 15, не более 10, не более 9, не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2) модификаций аминокислот (например, удаление, замена и/или вставка) в последовательности SEQ ID NO: 5 или ее части, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие модификации аминокислот могут присутствовать в N-концевой части и/или C-концевой части.

Полипептиды SP0435

[0202] SP0435 представляет собой белок *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435 представляет собой фактор элонгации P. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435 представляет собой или содержит полноразмерный полипептид SP0435. Например, в некоторых вариантах осуществления полноразмерный полипептид SP0435 имеет 186 аминокислот (20 кДа) и представлен аминокислотной последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 7. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, предполагается, что аминокислоты 1-61 SEQ ID NO: 7 представляют собой домен димеризации полипептида SP0435 (аминокислоты 1-61 полноразмерного белка). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435 может исключать такой домен димеризации, например, в некоторых вариантах осуществления, чтобы свести к минимуму или избежать возможности перекрестного сшивания или взаимодействия с фрагментом в виде ризавидина. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435 содержит часть полипептида SP0435 (например, часть полипептида SP0435 SEQ ID NO: 7, которая содержит по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, или более смежных аминокислот SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах осуществления часть полипептида SP0435 соответствует белку, имеющему аминокислоты 62-185 аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435 содержит одно или более аминокислотных изменений (*например*, делецию, замену и/или вставку) из природной последовательности полипептида SP0435 дикого типа. Например, полипептид SP0435 может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 60% или более (например, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 7 или ее частью (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150 или более последовательных аминокислот последовательности, указанной в SEQ ID NO: 7). В качестве альтернативы полипептид SP0435 может содержать часть (*например*, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, или более последовательных аминокислот) последовательности, которая на по меньшей мере 60% или более (*например*, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентична SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления

нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид SP0435, представлена в данном документе как SEQ ID NO: 16. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0434 может содержать не более 25 (включая, например, не более 20, не более 15, не более 10, не более 9, не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2) модификации аминокислот (например, удаление, замена и/или вставка) в последовательности SEQ ID NO: 7 или ее части, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие модификации аминокислот могут присутствовать в N-концевой части и/или C-концевой части. В некоторых вариантах осуществления полипептид SPN0435 описан в WO 2011/112906, все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки для описанных в данном документе целей.

Полипептиды SP0785

[0203] SP0785 представляет собой консервативный гипотетический белок *S. pneumoniae*, например, в некоторых вариантах осуществления, как описано в WO 2014/124228, все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки для описанных в данном документе целей. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 представляет собой эффлюксный белок-транспортер, консервативный в штаммах *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 представляет собой или содержит полноразмерный полипептид SP0785. Например, в некоторых вариантах осуществления полноразмерный полипептид SP0785 имеет 399 аминокислот (38 кДа) и представлен аминокислотной последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 9. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, предполагается, что аминокислоты 1-32 SEQ ID NO: 9 представляют собой сигнальную последовательность и трансмембранный домен полипептида SP0785 (аминокислоты 1-32 полноразмерного белка). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 может исключать такую сигнальную последовательность и трансмембранный домен. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 включает часть полипептида SP0785 (например, часть полипептида SP0785 с SEQ ID NO: 9, которая содержит по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 или более смежных аминокислот SEQ ID NO: 10). В некоторых вариантах осуществления часть полипептида SP0785 соответствует белку, имеющему аминокислоты 33-399 аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 содержит одно или более аминокислотных изменений (*например*, делецию, замену и/или вставку) из природной последовательности полипептида SP0785 дикого типа. Например, полипептид SP0785 может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 60% или более (например, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 9 или ее частью (например, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 или более последовательных аминокислот последовательности,

указанной в SEQ ID NO: 9). В качестве альтернативы полипептид SP0785 может содержать часть (*например*, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 или 400 последовательных аминокислот) последовательности, которая на по меньшей мере 60% или более (*например*, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентична SEQ ID NO: 9. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид SP0785, представлена в данном документе как SEQ ID NO: 17. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785 может содержать не более 25 (включая, *например*, не более 20, не более 15, не более 10, не более 9, не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2) модификации аминокислот (*например*, удаление, замена и/или вставка) в последовательности SEQ ID NO: 9 или ее части, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие модификации аминокислот могут присутствовать в N-концевой части и/или C-концевой части.

Полипептиды SP1500

[0204] SP1500 представляет собой белок *S. pneumoniae*, *например*, в некоторых вариантах осуществления, как описано в WO 2014/124228, все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки для описанных в данном документе целей. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 представляет собой аминокислотный ABC-транспортер, полипептид, связывающий аминокислоты, консервативный во всех штаммах *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 представляет собой или содержит полноразмерный полипептид SP1500. *Например*, в некоторых вариантах осуществления полноразмерный полипептид SP1500 имеет 278 аминокислот (28 кДа) и представлен аминокислотной последовательностью, указанной в SEQ ID NO: 11. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, предполагается, что аминокислоты 1-26 SEQ ID NO: 11 представляют собой сигнальную последовательность полипептида SP1500 (аминокислоты 1-26 полноразмерного белка). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 может исключать такую сигнальную последовательность. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 включает часть полипептида SP1500 (*например*, часть полипептида SP1500 с SEQ ID NO: 11, которая содержит по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 или более смежных аминокислот SEQ ID NO: 11). В некоторых вариантах осуществления часть полипептида SP1500 соответствует белку, имеющему аминокислоты 27-278 аминокислотной последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 содержит одно или более аминокислотных изменений (*например*, делецию, замену и/или вставку) из природной последовательности полипептида SP1500 дикого типа. *Например*, полипептид SP1500 может содержать аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 60% или более (*например*, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентичности с SEQ ID NO: 11 или ее частью (*например*, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 или более последовательных аминокислот последовательности, указанной в SEQ ID NO: 11). В качестве альтернативы полипептид SP1500 может содержать часть (*например*, по меньшей мере 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 или более последовательных аминокислот) последовательности, которая на по меньшей мере 60% или более (*например*, по меньшей мере 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%) идентична SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность, кодирующая полипептид SP1500, представлена в данном документе как SEQ ID NO: 18. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500 может содержать не более 25 (включая, например, не более 20, не более 15, не более 10, не более 9, не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2) модификации аминокислот (*например*, удаление, замена и/или вставка) в последовательности SEQ ID NO: 11 или ее части, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие модификации аминокислот могут присутствовать в N-концевой части и/или C-концевой части.

[0205] В некоторых вариантах осуществления последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептид пневмолизина (SEQ ID NO: 3), полипептид SP0435 (SEQ ID NO: 7) и полипептид SPP2 (SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58), представлены как SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 27 и SEQ ID NO: 62, соответственно. В некоторых вариантах осуществления последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептид SP0785 (SEQ ID NO: 9), полипептид SP1500 (SEQ ID NO: 11) и полипептид CP1 (SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61), представлены как SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 29 и SEQ ID NO: 64, соответственно. Из-за вырожденности генетического кода специалисты в данной области техники поймут, что другие последовательности ДНК (включая последовательности с оптимизированными кодонами) могут кодировать эти полипептиды, а также другие, описанные в данном документе.

Слитые белки, содержащие антигенные полипептиды

[0206] Описанные в данном документе антигенные полипептиды могут быть частью слитого белка. Например, в некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе иммуногенный комплекс содержит слитый белок, который представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу и один или более антигенных полипептидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит два антигенных полипептида, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит три антигенных полипептида, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит четыре антигенных полипептида, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит один или более антигенных полипептидов, кодируемых нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, кодирующую антигенный полипептид, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса обладает свойствами

носителя. В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса обладает антигенными свойствами. В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса обладает свойствами носителя и антигенными свойствами.

[0207] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит один или более антигенных полипептидов *S. pneumoniae*, имеющих аминокислотную последовательность, содержащую любую из SEQ ID NO: 3-12, или их антигенных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит два антигенных полипептида, аминокислотная последовательность которых содержит любую из SEQ ID NO: 3-12, или их антигенные фрагменты. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит (i) два антигенных полипептида, имеющих аминокислотную последовательность, содержащую любую из SEQ ID NO: 3-12, или их антигенные фрагменты, и (ii) биотинсвязывающий фрагмент, содержащий SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или их биотинсвязывающие фрагменты. В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один антигенный полипептид представляет собой или содержит полипептид Ply (например, любую из SEQ ID NO: 3-6). В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один антигенный полипептид представляет собой или содержит полипептид SP0435 (например, SEQ ID NO: 7 или 8). В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один антигенный полипептид представляет собой или содержит полипептид SP0785 (например, SEQ ID NO: 9 или 10). В некоторых таких вариантах осуществления по меньшей мере один антигенный полипептид представляет собой или содержит полипептид SP1500 (например, SEQ ID NO: 11 и 12).

[0208] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит один или более полипептидов, гомологичных полипептидам *S. pneumoniae*, описанным в данном документе, например, полипептид Ply, полипептид SP0435, полипептид SP0785 или полипептид SP1500, которые выделены из различных серотипов *S. pneumoniae*. Отдельные серотипы *S. pneumoniae* содержат множество мутаций по отношению друг к другу, и некоторые из них приводят к образованию различных белковых последовательностей у разных серотипов. Специалист в данной области техники может легко заменить аминокислотную последовательность или ее часть гомологичной аминокислотной последовательностью из другого серотипа *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления антигенные полипептиды имеют по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с полипептидами любой из SEQ ID NO: 3-12 или их антигенными фрагментами. Серотипические вариации можно использовать для создания таких вариантов антигенных полипептидов, описанных в данном документе.

[0209] В некоторых вариантах осуществления слитые белки, описанные в данном документе, содержат один или более фрагментов одного или более полипептидов, описанных в данном документе, например, биотинсвязывающие фрагменты в виде ризавидина, полипептид Ply или его антигенные фрагменты, полипептид SP0435 или его

антигенные фрагменты, полипептид SP0785 или его антигенные фрагменты (например, с сигнальной последовательностью или без нее) или полипептид SP1500 или его антигенные фрагменты (например, с сигнальной последовательностью или без нее). В некоторых вариантах осуществления слитые белки, описанные в данном документе, содержат укороченные мутанты, которые по размеру близки к полипептидам с аминокислотными последовательностями SEQ ID NO: 1-12 и 57. Например, они могут быть лишены максимум одной, двух, трех, четырех, пяти, десяти или двадцати аминокислот на одном или обоих концах (имеется в виду компонент полипептидов в слитом белке). В некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой укороченный фрагмент любой из SEQ ID NO: 1-12 и 57, в которых отсутствует 1-5, 1-10 или 1-20 аминокислотных остатков на N-конце, С-конце или на обоих любой из SEQ ID NO: 1-12 и 57. В некоторых вариантах осуществления фрагмент представляет собой укороченный фрагмент любой из SEQ ID NO: 1-12 и 57, в которых отсутствует 1-10 аминокислотных остатков на N-конце, С-конце или на обоих любой из SEQ ID NO: 1-12 и 57. Например, во фрагменте может отсутствовать 10 аминокислотных остатков как на N-конце, так и на С-конце любой из SEQ ID NO: 1-12 и 57, в результате чего в белке отсутствуют 20 аминокислотных остатков. Также предполагаются внутренние удаления, например, 1-10, 11-20, 21-30 или 31-40 аминокислот.

[0210] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит N-концевой полипептид и С-концевой полипептид. В некоторых вариантах осуществления один или оба из N-концевого полипептида и С-концевого полипептида представляют собой антигенный полипептид, например, полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую одну или более SEQ ID NO: 3-12, или его антигенный фрагмент или вариант. В некоторых вариантах осуществления один или оба из N-концевого полипептида и С-концевого полипептида представляют собой биотинсвязывающий фрагмент, например, полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления один из N-концевого полипептида или С-концевого полипептида представляет собой биотинсвязывающий фрагмент, например, полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент, а другой концевой полипептид представляет собой антигенный полипептид, например, полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую одну или более SEQ ID NO: 3-12, или его антигенный фрагмент или вариант.

[0211] В некоторых вариантах осуществления N-концевой полипептид и С-концевой полипептид непосредственно связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления N-концевой полипептид и С-концевой полипептид связаны через линкерный пептид. Длину и/или аминокислоты линкера, если он присутствует, можно регулировать для получения более гибкого, полужесткого или жесткого линкера. В некоторых вариантах осуществления линкер может представлять собой обогащенный GS линкер. В некоторых вариантах осуществления линкер может представлять собой

обогащенный А линкер. Линкер обычно может иметь длину от 1 до 40, например 3-10 или 10-30, а конкретно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 аминокислот. Иллюстративные гибкие пептидные линкеры показаны как SEQ ID NO: 30-33. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит один линкер. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит два линкера. В некоторых вариантах осуществления один или два линкера имеют SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS). В некоторых вариантах осуществления один или два линкера выбраны из SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS) и SEQ ID NO: 31 (AAA). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит линкер с SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS) и SEQ ID NO: 31 (AAA). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность AAA, которая остается после сайта рестрикции Not I. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит линкер с SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS) и аминокислотную последовательность AAA (SEQ ID NO: 31), которая остается после сайта рестрикции Not I.

[0212] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к слитым белкам, которые имеют по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью слитого белка, имеющего аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 19-26 и 58-61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SPP2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с CP1.

[0213] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит антигенный фрагмент слитого белка, имеющий аминокислотную последовательность любой из SEQ ID NO: 19-26 и 58-61. Например, в слитом белке может

отсутствовать максимум одна, две, три, четыре, пять, десять или двадцать аминокислот на N-конце, С-конце или на обоих любой из SEQ ID NO: 19-26 и 58-61. В некоторых вариантах осуществления с N-конца и С-конца удаляется одинаковое количество остатков, тогда как в других вариантах осуществления с N-конца удаляется разное количество остатков по сравнению с С-концом. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит антигенный фрагмент с SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит антигенный фрагмент SPP2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит антигенный фрагмент SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит антигенный фрагмент CP1.

[0214] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит биотинсвязывающий фрагмент и один или более полипептидных антигенов. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит биотинсвязывающий фрагмент и два или более полипептидных антигенов. Используемый в данном документе термин «биотинсвязывающий фрагмент» относится к биотинсвязывающему полипептиду или белку, его биотинсвязывающему фрагменту или биотинсвязывающему домену. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент слитого белка содержит ризавидин или его биотинсвязывающий фрагмент, который в некоторых вариантах осуществления дополнительно описан в WO 2012/155053, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки для целей, описанных в данном документе.

[0215] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин), или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина, обозначенного Rhavi) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

[0216] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид пневмолизина, как описано в данном документе. Например, в некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с

последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 полипептида *S. pneumoniae* PdT(G294P)), или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид пневмолизина, описанный в данном документе, может быть укорочен от его N-концевой части и/или C-концевой части.

[0217] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид SPN0435. Например, в некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 полипептида *S. pneumoniae* SP0435), или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид SPN0435, описанный в данном документе, может быть укорочен от его N-концевой части и/или C-концевой части.

[0218] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид SP0785. Например, в некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 полипептида *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид SPN0785, описанный в данном документе, может быть укорочен от его N-концевой части и/или C-концевой части.

[0219] В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид SP1500. Например, в некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 полипептида *S. pneumoniae* SP1500), или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид SPN1500, описанный в данном документе, может быть укорочен от его N-концевой части и/или C-концевой части.

[0220] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (a) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, содержащий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин), или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере

мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичность последовательности SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 полипептида *S. pneumoniae* PdT(G294P)), или его антигенного фрагмента; и (с) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 полипептида *S. pneumoniae* SP0435), или его антигенного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров имеют SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS).

[0221] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидина), или его биотинсвязывающий фрагмент; (б) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 полипептида *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенного фрагмента; и (с) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 полипептида *S. pneumoniae* SP1500), или его антигенного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров выбраны из SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS) и SEQ ID NO: 31 (AAA). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность AAA, которая остается после сайта рестрикции Not I. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит линкер SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS) и аминокислотную последовательность AAA, которая остается после сайта рестрикции Not I.

[0222] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100%

идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина, обозначенного Rhavi) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 полипептида PdT(G294P) *S. pneumoniae*), или его антигенного фрагмента; и (c) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 полипептида *S. pneumoniae* SP0435), или его антигенного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров имеют SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS). В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 19 (SPP2) или SEQ ID NO: 58.

[0223] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (a) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина, обозначенного Rhavi) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 полипептида *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенного фрагмента; и (c) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 полипептида *S. pneumoniae* SP1500), или его антигенного фрагмента. В некоторых

вариантах осуществления слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления один или более линкеров выбраны из SEQ ID NO: 30 (GGGGSSSS) и SEQ ID NO: 31 (AAA). В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность AAA, которая остается после сайта рестрикции Not I. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит линкер SEQ ID NO: 30 (GGGGSSSS) и аминокислотную последовательность AAA, которая остается после сайта рестрикции Not I. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26 (CP1) или SEQ ID NO: 61.

[0224] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, включает вариант или фрагмент полипептида, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-12 или 57. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, включает полипептид, кодируемый вариантом или фрагментом гена, имеющего последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1-12 или 57. В некоторых вариантах осуществления фрагмент, включенный в слитый белок, описанный в данном документе, близок по размеру к полноразмерному полипептиду или полипептиду, имеющему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1-12 или 57. Например, они могут быть лишены максимум одной, двух, трех, четырех, пяти, десяти, двадцати или тридцати аминокислот на одном или обоих концах. В некоторых вариантах осуществления фрагмент имеет длину 25-50 аминокислот, или 50-100, или 100-150, или 150-200, или 200-250, или 250-300, или 300-350 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты являются результатом обработки или частичной обработки сигнальных последовательностей хозяином экспрессии, например, *E. coli*, линией клеток насекомых (например, системой экспрессии бакуловируса) или линией клеток млекопитающих (например, человека или яичников китайского хомячка). Описанные выше фрагменты или их субфрагменты (например, фрагменты из 8-50, 8-30 или 8-20 аминокислотных остатков) предпочтительно обладают одной из биологических активностей, описанных ниже, например, увеличением количества высвобождаемого IL-17, по меньшей мере в 1,5 раза или в 2 раза или более (например, либо в качестве абсолютного показателя, либо по отношению к контрольному белку).

Линкер или спейсер

[0225] В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления

линкер представляет собой или содержит одну или более аминокислот. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит антигенный полипептид, соединенный с биотинсвязывающим фрагментом с помощью линкера. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит первый антигенный полипептид, второй антигенный полипептид, биотинсвязывающий фрагмент и по меньшей мере один линкер. В некоторых вариантах осуществления первый антигенный полипептид и второй антигенный полипептид соединены линкером. В некоторых вариантах осуществления первый антигенный полипептид или второй антигенный полипептид соединены с биотинсвязывающим фрагментом посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления первый антигенный полипептид и второй антигенный полипептид соединены первым линкером; и первый антигенный полипептид или второй антигенный полипептид соединены с биотинсвязывающим фрагментом посредством второго линкера.

[0226] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит первый линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS), и второй линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS). В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит первый линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS), и второй линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 (AAA).

[0227] В некоторых вариантах осуществления линкер вставляет структуру между двумя фрагментами белка. В некоторых вариантах осуществления структура представляет собой или содержит α -спираль. В некоторых вариантах осуществления структура представляет собой или содержит β -цепь. В некоторых вариантах осуществления конструкция представляет собой или содержит спираль/изгиб. В некоторых вариантах осуществления конструкция представляет собой или содержит виток. В некоторых вариантах осуществления линкер уменьшает стерические препятствия между двумя фрагментами белка, соединенными линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер уменьшает неблагоприятные взаимодействия между двумя фрагментами белка, соединенными линкером. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит смесь остатков глицина и серина. В некоторых вариантах осуществления линкер может дополнительно содержать остатки треонина, пролина и/или аланина. В некоторых вариантах осуществления линкер является гидрофильным. В некоторых вариантах осуществления линкер является гидрофобным. В некоторых вариантах осуществления линкер повышает стабильность слитого белка, содержащего линкер.

[0228] В некоторых вариантах осуществления линкер не препятствует фолдингу антигенного полипептида, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не влияет на антигенность антигенного полипептида, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не снижает антигенность антигенного полипептида, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не устраняет антигенность антигенного полипептида, к которому он

присоединен. В некоторых вариантах осуществления влияние линкера определяют путем сравнения полипептида с полипептидом, присоединенным к линкеру.

[0229] В некоторых вариантах осуществления линкер не препятствует фолдингу биотинсвязывающего фрагмента, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не влияет на биотинсвязывающую способность биотинсвязывающего фрагмента, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не снижает биотинсвязывающую способность биотинсвязывающего фрагмента, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления линкер не устраняет биотинсвязывающую способность биотинсвязывающего фрагмента, к которому он присоединен. В некоторых вариантах осуществления влияние линкера определяют путем сравнения биотинсвязывающего фрагмента с биотинсвязывающим фрагментом, присоединенным к линкеру.

[0230] В некоторых вариантах осуществления линкер не является антигенным. В некоторых вариантах осуществления линкер не вызывает Т-клеточного ответа. В некоторых вариантах осуществления линкер не вызывает В-клеточного ответа. В некоторых вариантах осуществления линкер не индуцирует Т-клеточный или В-клеточный ответ.

[0231] В некоторых вариантах осуществления линкер содержит две или более аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер может иметь длину 3-100, 5-100, 10-100, 20-100, 30-100, 40-100, 50-100, 60-100, 70-100, 80-100, 90-100, 5-55, 10-50, 10-45, 10-40, 10-35, 10-30, 10-25, 10-20, 10-15, 3-10, 3-9, 3-8, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, или 2-3 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит 10-100, 10-90, 10-80, 10-70, 10-60, 10-50, 10-40, 10-30, 10-20, 10-15 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит пептидильный линкер, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 аминокислот.

[0232] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой гибкий линкер. Гибкие линкеры могут быть полезны для соединения доменов, которые требуют определенной степени движения или взаимодействия, и могут включать небольшие неполярные (например, Gly) или полярные (например, Ser или Thr) аминокислоты. Включение Ser или Thr также может поддерживать стабильность линкера в водных растворах за счет образования водородных связей с молекулами воды и, следовательно, уменьшать неблагоприятные взаимодействия между линкером и фрагментами белка. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит небольшие неполярные (например, Gly) или полярные (например, Ser или Thr) аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой линкер Gly-Ser.

[0233] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит аминокислотную последовательность GGGSSS (SEQ ID NO: 30). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит последовательность

(GGGGS)_n (SEQ ID NO: 32), где n представляет собой количество повторяющихся единиц GGGGS и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более. В некоторых вариантах осуществления полипептидный линкер может иметь аминокислотную последовательность, которая представляет собой или содержит GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 34) (т. е. (GGGGS)₃) или GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 35) (т. е. (GGGGS)₆). В некоторых вариантах осуществления линкер содержит один или более из Gly, Ser, Thr, Ala, Lys и Glu. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой KESGSVSSEQLAQFRSLD или содержит его (SEQ ID NO: 36). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 37). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит (Gly)_n (SEQ ID NO: 38), где n представляет количество повторяющихся остатков Gly и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит GGG. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит (Gly)₆ (SEQ ID NO: 33). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит (Gly)₈ (SEQ ID NO: 39). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO: 40). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит аминокислотную последовательность AAA (SEQ ID NO: 31). В некоторых вариантах осуществления такой линкер может быть синтезирован или получен из аминокислотных остатков сайта рестрикции (например, сайта рестрикции Not I).

[0234] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой жесткий линкер. Жесткие линкеры полезны для сохранения фиксированного расстояния между доменами и сохранения их независимых функций. Жесткие линкеры также могут быть полезны, когда пространственное разделение доменов имеет решающее значение для сохранения стабильности или биологической активности одного или более компонентов слитой молекулы. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит (EAAAK)_n (SEQ ID NO: 41), где n представляет количество повторяющихся единиц EAAAK и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит A(EAAAK)_nA (SEQ ID NO: 42), где n представляет количество повторяющихся единиц EAAAK и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит A(EAAAK)_nA, где n представляет собой количество повторяющихся единиц EAAAK и равно 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит A(EAAAK)₄ALEA(EAAAK)₄A (SEQ ID NO: 43). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит [A(EAAAK)_nA]_m (SEQ ID NO: 44), где n равно 2, 3 или 4, а m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит AEAAAKEAAAKA (SEQ ID NO: 45).

[0235] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(X\text{-Pro})_n$ (SEQ ID NO:46), где X обозначает любую аминокислоту, где n представляет собой количество повторяющихся единиц X-Pro и составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(Ala\text{-Pro})_n$ (SEQ ID NO: 47), где n представляет собой количество повторяющихся единиц Ala-Pro и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(Ala\text{-Pro})_n$, где n представляет собой количество повторяющихся звеньев Ala-Pro и равно 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17.

[0236] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(Lys\text{-Pro})_n$ (SEQ ID NO:48), где n представляет собой количество повторяющихся единиц Lys-Pro и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(Glu\text{-Pro})_n$ (SEQ ID NO: 49), где n представляет собой количество повторяющихся единиц Glu-Pro и равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 и более. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит $(Ala\text{-Pro})_7$ (SEQ ID NO: 50).

[0237] В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (линкер GAG, SEQ ID NO: 51). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (линкер GAG2, SEQ ID NO: 52). В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой или содержит GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (линкер GAG3, SEQ ID NO: 53).

[0238] Подходящие линкеры или спейсеры также включают те, которые имеют аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или более гомологична или идентична приведенным выше иллюстративным линкерам. В некоторых вариантах осуществления линкер содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 30 (GGGGSSSS).

[0239] Дополнительные линкеры, подходящие для применения с некоторыми вариантами осуществления, можно найти в публикации патента США № 2012/0232021, поданной 2 марта 2012 г., и [Chen, 2013], описание которых включено в данный документ

посредством ссылки во всей своей полноте.

Метки

[0240] В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса может содержать одну или более меток, например, гистидиновую метку. Метка может быть N-концевой или C-концевой. Например, к полипептиду могут быть добавлены метки (путем добавления или модификации кодирующей последовательности ДНК) для облегчения очистки, обнаружения, растворимости или придания белку других желаемых характеристик. В некоторых вариантах осуществления метка может представлять собой пептид, олигопептид или полипептид, который можно использовать при аффинной очистке. В некоторых вариантах осуществления метка представляет собой, содержит или получена из одного или более из полигистидина (His), глутатион-S-трансферазы (GST), метки для тандемной аффинной очистки (TAP), FLAG, мус, гемагглютинаина человеческого гриппа (HA), мальтоза-связывающего белка (MBP), гликопротеина вируса везикулярного стоматита (VSV-G), тиоредоксина, V5, авидина, стрептавидина, белка-носителя биотин карбоксила (BCCP), кальмодулина, Nus, S-метки, липопропротеина D и галактозидазы. В некоторых вариантах осуществления метка His представляет собой или содержит аминокислотную последовательность H_n , где n представляет собой целое число от 2 до 10. Иллюстративные His-метки включают ННННН (SEQ ID NO: 55) и MSYУНННННН (SEQ ID NO: 56). В других вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, не содержит меток, таких как метки для очистки белка, и очищается способом, не основанным на аффинности метки для очистки. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит не более 1, 2, 3, 4, 5, 10 или 20 дополнительных аминокислот на одном или обоих концах полипептида с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO:1-12 или 57 или слитый белок с аминокислотной последовательностью любой из SEQ ID NO: 19-26 или 58-61.

[0241] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, может содержать мембранотранслоцирующую последовательность (MTS), например, в некоторых вариантах осуществления, для облегчения введения слитого белка в клетку млекопитающего и последующей стимуляции клеточно-опосредованного иммунного ответа. Иллюстративные мембранотранслоцирующие последовательности включают, помимо прочего, гидрофобную область в сигнальной последовательности фактора роста фибробластов при саркоме Капоши, MTS синуклеина, третью спираль гомеодомена Antennapedia, SN50, h-область интегрин 3, Tat ВИЧ, pAntp, PR-39, абаецин, апидэцин, Vac5, Vac7, белок CS P. berghei и те MTS, которые описаны в патентах США №№ 6248558, 6432680 и 6248558.

Комплементарные аффинные молекулы

[0242] В некоторых вариантах осуществления комплементарная аффинная молекула содержит биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок иммуногенного комплекса содержит биотинсвязывающий фрагмент и один или более полипептидных антигенов. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит

биотинсвязывающий фрагмент и два или более полипептидных антигена. Используемый в данном документе термин «биотинсвязывающий фрагмент» относится к биотинсвязывающему белку, его биотинсвязывающему фрагменту или биотинсвязывающему домену.

[0243] В некоторых вариантах осуществления в комплексах MAPS, описанных в данном документе, используется нековалентное связывание с высокой аффинностью (константа диссоциации $[KD] \approx 10^{-15}M$) между биотином и ризавидином, биотинсвязывающим белком, который не имеет значительной предсказанной гомологии с человеческими белками. Ризавидин, встречающийся в природе димерный белок из семейства белков авидина, был впервые обнаружен у *Rhizobium etli*, симбиотической бактерии фасоли. Ризавидин имеет только 22% аминокислотную идентичность с куриным авидином, белком, обычно обнаруживаемым в яйцах, но с высоким уровнем сохранения аминокислотных остатков, участвующих в связывании биотина. В образцах сыворотки человека, полученных от субъектов, подвергшихся действию авидина, перекрестной реактивности с ризавидином не наблюдается [Helppolainen et al, 2007], что позволяет предположить, что антитела к ризавидину не могут перекрестно реагировать с куриным авидином. Конъюгаты биотина использовали в нескольких клинических применениях без каких-либо нежелательных явлений [Buller et al, 2014; Paty et al, 2010; Lazzeri et al, 2004].

[0244] В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент, который полезен в соответствии с настоящим изобретением, содержит ризавидин или его биотинсвязывающий домен или биотинсвязывающий фрагмент, например, в некоторых вариантах осуществления, как дополнительно описано в WO 2012/155053, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки для целей, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% по меньшей мере 99% или 100% идентичности с ризавидином или его биотинсвязывающим доменом, или биотинсвязывающим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент, который полезен в соответствии с настоящим изобретением, содержит полипептид SEQ ID NO: 1 или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% по меньшей мере 99%, 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий домен, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент, который можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, содержит полипептид SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий домен, или биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах

осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий домен, или его биотинсвязывающий фрагмент.

Слитый белок SPP2

[0245] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в настоящем документе), и один или более полипептидов *S. pneumoniae* или полученных из нее. В некоторых вариантах осуществления предложенный слитый белок представляет собой SPP2, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 представляет собой слитый белок, содержащий биотинсвязывающий фрагмент (например, биотинсвязывающий белок), негемолитический полипептид пневмолизина, содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа или его антигенного фрагмента; и (iii) полипептид фактора элонгации P (SP0435) *S. pneumoniae* или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит полипептид ризавидина или его биотинсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в настоящем документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 PdT(G294P) *S. pneumoniae*)), или его антигенный вариант или фрагмент, и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе), полипептид, имеющий по

меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с пневмолизинном, или его антигенный вариант или фрагмент, и полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с SP0435, или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе, (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе), полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с негемолитическим пневмолизинном, содержащим мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *S. pneumoniae* дикого типа, или его антигенный вариант или фрагмент, и полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с SP0435, или его антигенный вариант или фрагмент.

[0246] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 PdT(G294P) *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент.

[0247] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин), или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит биотинсвязывающий фрагмент, которая

представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 PdT(G294P) *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент.

[0248] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидина), или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 *S. pneumoniae*PdT(G294P)), или его антигенного варианта или фрагмента; и (с) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров.

[0249] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO:

57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 *S. pneumoniae*PdT(G294P)), или его антигенного варианта или фрагмента; и (c) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров.

[0250] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит слитый белок SPP2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 представляет собой слитый белок, содержащий от N-конца к C-концу биотинсвязывающий фрагмент (например, биотинсвязывающий белок), первый пептидный линкер, полипептид пневмолизина (Ply), описанный в данном документе, или его антигенный вариант или его фрагмент; второй пептидный линкер и полипептид SPN0435, описанный в данном документе, или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых таких вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит ризавидин или его биотинсвязывающую часть. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 содержит от N-конца к C-концу (a) биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин) или с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); (c) полипептид пневмолизина (Ply), описанный в данном документе; (d) второй полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); и (e) полипептид SP0435, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 содержит от N-конца к C-концу (a) биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид SEQ ID NO: 1 (ризавидин), SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); (c) полипептид пневмолизина (Ply), описанный в данном документе; (d) второй полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); и (e) полипептид SP0435, описанный в данном документе. В некоторых вариантах

осуществления такой слитый белок SPP2 может дополнительно содержать метку для обнаружения или очистки, например, His-метку. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2, содержащий His-метку, называется SPP2-H. В некоторых таких вариантах осуществления слитый белок SPP2 содержит полипептид SP0435 (например, описанный в данном документе) между биотинсвязывающим фрагментом и полипептидом P1y (например, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 может содержать полипептид P1y между биотинсвязывающим фрагментом и полипептидом SP0435. В некоторых вариантах осуществления полипептид P1y, включенный в слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 6 (аминокислоты 2-470 PdT(G294P) *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0435, включенный в слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 8 (аминокислоты 62-185 SP0435 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58.

Слитый белок CP1

[0251] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в настоящем документе), и один или более полипептидов *S. pneumoniae* или полученных из нее. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой CP1, дополнительно описанный в международной патентной публикации № WO 2020/056127, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для описанных в данном документе целей. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит комплементарную аффинную

молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенный вариант или фрагмент, и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой или содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе), полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с SP0785, или его антигенный вариант или фрагмент, и полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с SP1500, или его антигенный вариант или фрагмент.

[0252] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 SP0785 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит комплементарную аффинную молекулу, описанную в данном документе (например, биотинсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе) и полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID

NO: 12 (аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент.

[0253] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин), или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит биотинсвязывающий фрагмент, которая представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 SP0785 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент.

[0254] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидина), или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенный вариант или фрагмент, и (c) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12

(аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров.

[0255] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, содержит каждое из: (а) биотинсвязывающего фрагмента, который представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 *S. pneumoniae* SP0785), или его антигенный вариант или фрагмент, и (c) полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок дополнительно содержит один или более линкеров. В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит слитый белок CP1. В некоторых вариантах осуществления слитый белок CP1 содержит (а) биотинсвязывающий фрагмент, которая представляет собой или содержит полипептид, имеющий по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (ризавидин) или с последовательностью SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); (c) полипептид SP0785, описанный в данном документе; (d) второй полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 (AAA); и (e) полипептид SP1500, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления слитый белок CP1 содержит от N-конца к C-концу (а) биотинсвязывающий фрагмент, который представляет собой или содержит полипептид SEQ ID NO: 1 (ризавидин), SEQ ID NO: 2 (аминокислоты 45-179 ризавидина) или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент; (b) первый полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 30 (GGGGSSS); (c) полипептид SP1500, описанный в данном документе; (d) второй полипептидный линкер, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 (AAA); и (e) полипептид SP0785, описанный в данном

документе. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок CP1 может дополнительно содержать метку для обнаружения или очистки, например, His-метку. В некоторых таких вариантах осуществления слитый белок CP1 содержит полипептид SP1500 между биотинсвязывающим фрагментом и полипептидом SP0785. В некоторых вариантах осуществления слитый белок CP1 может содержать полипептид SP0785 между биотинсвязывающим фрагментом и полипептидом SP1500. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP0785, включенный в слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 10 (аминокислоты 33-399 SP0785 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления полипептид SP1500, включенный в слитый белок, описанный в данном документе, представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 12 (аминокислоты 27-278 SP1500 *S. pneumoniae*), или его антигенный вариант или фрагмент. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с последовательностью SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления слитый белок состоит из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

Белки-носители

[0256] В некоторых вариантах осуществления поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция (например, вакцина), как описано в данном документе, содержит один или более белков-носителей. В некоторых вариантах осуществления белок-носитель представляет собой или содержит антигенный полипептид (например, описанные в данном документе, включая, например, SP0785, как описано в данном документе, SP1500, как описано в данном документе, SP0435, как описано в данном документе, Ply, как описано в данном документе, или в WO 05/76696, WO 05/108580 или WO 10/71986 и т. д.) и/или слитый белок, который включает один или более антигенных полипептидов (например, описанных в данном документе, включая, например, CP1, как описано в данном документе, SPP2, как описано в данном документе, и т. д.). Дополнительные примеры белков-носителей включают, помимо прочего, PspA, как описано в WO 19/167008; CRM197, как описано в WO 14/92378; варианты CRM197, такие как eCRM197, описанные в WO

22/178015; дифтерийный анатоксин; варианты дифтерийного анатоксина, как описано в WO18/156465; столбнячный анатоксин, описанный в WO 19/152921; и протеин D, как описано в US5858677, и их комбинации.

[0257] В некоторых вариантах осуществления слитый белок, описанный в данном документе, может содержать белок-носитель.

Антигенные полисахариды

[0258] В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе иммуногенный комплекс содержит один или более полисахаридов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе иммуногенный комплекс содержит один полисахарид *S. pneumoniae*. Капсульные полисахариды используются для различения серотипов *S. pneumoniae*. Существует не менее 97 полисахаридов различных серотипов *S. pneumoniae*, каждый из которых имеет различную химическую структуру. Обозначения серотипа, используемые в данном документе, являются обозначениями в соответствии с датской номенклатурой [Kauffmann et al, 1960; Geno et al, 2015]. (Примечание. Серотип 20 в номенклатуре США упоминается как серотип 20А в датской номенклатуре).

[0259] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс включает один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6Н, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48.

[0260] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс включает один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

[0261] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс не включает капсульный полисахарид *S. pneumoniae* из, полученный из, *S. pneumoniae* серотипа 3. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс не включает капсульный полисахарид *S. pneumoniae* из, полученный из, *S. pneumoniae* серотипа 16F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс не включает капсульный полисахарид *S. pneumoniae* из, полученный из, *S. pneumoniae* серотипа 31.

[0262] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс включает один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* или полученных из одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

[0263] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс включает

один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

Способы выделения и очистки полисахаридов

[0264] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы очистки одного или более полисахаридов, описанных в данном документе, от одного или более клеточных компонентов бактерий. В некоторых вариантах осуществления способы включают очистку капсульных полисахаридов от одного или более клеточных компонентов бактерий.

[0265] В некоторых вариантах осуществления бактерии являются грамотрицательными. В некоторых вариантах осуществления бактерии являются грамположительными. В некоторых вариантах осуществления бактерии представляют собой *S. pneumoniae*.

[0266] В некоторых вариантах осуществления клеточные компоненты включают белок. В некоторых вариантах осуществления клеточные белки включают нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления клеточные компоненты включают липиды. В некоторых вариантах осуществления клеточные компоненты включают полисахариды. В некоторых вариантах осуществления клеточные компоненты являются частью лизата.

[0267] В некоторых вариантах осуществления процессы очистки полисахаридов включают серию осаждения этанолом, отмывки неочищенных препаратов полисахаридов этанолом, диэтиловым эфиром и/или ацетоном и сушку в вакууме для получения очищенных продуктов. В некоторых вариантах осуществления стадия экстракции фенолом включена для очистки полисахаридов. В некоторых вариантах осуществления процесс очистки включает стадию осаждения СТАВ (цетилтриметиламмоний бромид) в дополнение к стадиям осаждения этанолом и фенолом.

[0268] На Фиг. 9 показаны иллюстративные структуры и химическая информация для капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, включенных в иммуногенные комплексы по настоящему изобретению. Все структуры взяты из Европейской Фармакопеи 9.0.

Способы биотинилирования полисахаридов

[0269] В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает способы биотинилирования одного или более полисахаридов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ включает взаимодействие очищенных полисахаридов с тетрафторборатом 1-циано-4-диметиламинопиридиния (CDAP) для активации гидроксильных групп в полисахаридах с последующим добавлением амин-ПЭГ-биотина, в условиях, которые приводят к ковалентному связыванию биотина с полисахаридами. В некоторых вариантах осуществления желаемый уровень биотинилирования достигается путем изменения соотношения CDAP и полисахарида. В некоторых вариантах осуществления биотинилированные полисахариды очищают фильтрованием для удаления остатков процесса, таких как непрореагировавший биотин,

диметиламинопиридин, ацетонитрил, цианид и непрореагировавший глицин. В некоторых вариантах осуществления уровень биотинилирования полисахарида, описанный в данном документе, оптимизирован для уменьшения количества доступного биотина после комплексообразования MAPS.

Производство иммуногенных комплексов

[0270] Настоящее изобретение включает способы производства иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способ производства иммуногенных комплексов включает комплексообразование по меньшей мере одного биотинилированного полисахарида с по меньшей мере одним биотинсвязывающим слитым белком. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления слитый белок содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

[0271] В некоторых вариантах осуществления среднее (*например*, среднее арифметическое) соотношение белка (*например*, антигенного белка) к полисахариду для множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [масса/масса]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1

(мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка к полисахариду множества иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белок: полисахарид множества иммуногенных комплексов выбрано для повышения потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против или для ингибирования пневмококковой колонизации любым пневмококком (независимо от серотипа полисахарида) посредством белок-специфического иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0272] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих слитый белок и капсульный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой белок SPP2. В некоторых вариантах осуществления слитый белок представляет собой белок CP1. В некоторых вариантах осуществления капсульный полисахарид из, или получен от, *S. pneumoniae*, имеющего серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления капсульный полисахарид из, или получен от, *S. pneumoniae*, имеющего серотип, выбранный из группы, включающей 30, 31, 32 или 33 серотипа, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления капсульный полисахарид из, или получен от, *S. pneumoniae*, имеющего серотип, выбранный из группы, которая не включает один или более серотипов 3, 16F и 31. В некоторых вариантах осуществления капсульный полисахарид из, или получен от, *S. pneumoniae*, имеющего серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления капсульный полисахарид из, или получен от, *S. pneumoniae*, имеющего серотип, выбранный из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых

вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение слитый белок: капсульный полисахарид во множестве иммуногенных комплексов выбрано для повышения потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против или для ингибирования пневмококковой колонизации любым пневмококком (независимо от серотипа полисахарида) посредством белок-специфического иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0273] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из или полученного от *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S.*

pneumoniae серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты от, или для ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от серотипа полисахарида) посредством специфического к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0274] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 6B *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных

комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0275] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 9V *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]).

В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0276] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок

SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 15B *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа.

Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0277] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 22F *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее

соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0278] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 23A *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S.*

pneumoniae серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0279] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 23В *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет

приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0280] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 23F *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее

соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0281] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит множество иммуногенных комплексов, включающих белок SPP2 и капсульный полисахарид, из, или полученный от, серотипа 33F *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1, 7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1, или 10:1 (масса/масса [мас./мас.]). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 1:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 3:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S.*

pneumoniae серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 4:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 6:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 7:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 8:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 9:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 10:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов выбрано для усиления потенциала иммуногенности полисахарида (функции носителя) и/или для обеспечения защиты против, или ингибирования колонизации любым пневмококком (независимо от полисахарида серотипа) посредством специфичного к белку иммунного ответа. Иммуногенные композиции (например, вакцины) по настоящему изобретению могут содержать смеси иммуногенных комплексов с различными средними соотношениями белка и полисахарида.

[0282] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6C во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 7C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 7C во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

[0283] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(7) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 18C во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(8) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S.*

pneumoniae серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.).

[0284] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный

полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.); и

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.).

[0285] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1

2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.); и

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.).

[0286] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35В во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,5:1 до около 3,5:1 (мас./мас.).

[0287] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(8) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(9) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35В, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(10) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(11) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(12) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(13) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 3 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(14) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18С, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 18С во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19А, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 20В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.).

[0288] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(7) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18С, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 18С во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(8) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19А, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(9) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(10) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(11) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(12) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 3 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(13) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 5, при этом среднее

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(27) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 20В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23А, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35В, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.).

[0289] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6А, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6В, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(7) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 18C во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(8) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(9) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(10) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(11) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(12) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(26) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 20В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(27) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23А, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35В, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.); и

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.).

[0290] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6А, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6В, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(7) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 18C во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(8) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19A во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(9) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(10) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(11) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(12) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 5, при этом среднее

приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(26) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 20В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(27) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23А, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23А во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23В, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35В, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35В во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.); и

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.).

[0291] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 3 во множестве иммуногенных комплексов составляет около 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 5, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 5 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1

pneumoniae серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.); и

[0292] (34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет приблизительно 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1, или 3,5:1 (мас./мас.). В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6C во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 7C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 7C во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 16F, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 16F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около

2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 19F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 19F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 20B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.).

[0293] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 20B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(28) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 22F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 22F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23A, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.); и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.).

[0294] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.).

[0295] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6A во множестве иммуногенных комплексов составляют от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 9V, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 9V во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15B, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(7) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 18C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S.*

pneumoniae серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.); и

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.).

[0296] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 1, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 1 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 2, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 2 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 3, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 3 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 4, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 4 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(5) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 5, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 5 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(6) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный

полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.);

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет от около 2,9:1 до около 3,1:1 (мас./мас.).

[0297] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) содержит:

(1) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 6C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 6C во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(2) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 7C, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 7C во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(3) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 15A, при этом среднее соотношение белка SPP2 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 15A во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(4) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок SPP2 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 16F, при этом среднее

соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23B во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(29) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 23F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 23F во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(30) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 24F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 24F во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(31) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 31, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 31 во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(32) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 33F, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 33F во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1;

(33) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 35B, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 35B во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1; и

(34) множество иммуногенных комплексов, содержащих белок CP1 и капсульный полисахарид из, или полученный от, *S. pneumoniae* серотипа 38, при этом среднее соотношение белка CP1 к капсульному полисахариду из, или полученному от, *S. pneumoniae* серотипа 38 во множестве иммуногенных комплексов составляет около 3:1.

Иммуногенные композиции (например, вакцины)

[0302] Другой аспект изобретения относится к композициям, которые содержат один или более иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. Например, иммуногенная композиция, *например*, вакцинная композиция, может содержать один или более иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такие композиции могут содержать множество иммуногенных комплексов одного типа или вида, описанных в данном документе. Например, композиция может содержать популяцию одного типа или вида иммуногенного комплекса, где все иммуногенные комплексы содержат один и тот же антигенный полипептид и один и тот же антигенный полисахарид. Дополнительно или альтернативно такие композиции могут содержать множество иммуногенных комплексов более чем одного типа или вида, описанных в данном документе. Например, композиция может содержать совокупность различных типов или видов иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать совокупность иммуногенного комплекса

первого типа или вида и совокупность иммуногенного комплекса второго типа или вида, где иммуногенный комплекс первого типа или вида и второго типа или вида имеют разные антигенные полипептиды и/или разные антигенные полисахариды. В некоторых вариантах осуществления композиция может включать популяцию первого типа или вида иммуногенного комплекса и популяцию второго типа или вида иммуногенного комплекса, где первый тип и второй тип или вид иммуногенного комплекса включают разные антигенные полипептиды и различные антигенные полисахариды (например, полисахариды разных серотипов). В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать совокупность иммуногенного комплекса первого типа или вида и совокупность иммуногенного комплекса второго типа или вида, где первый и второй тип или вид иммуногенного комплекса содержат один и тот же антигенный полипептид и разные антигенные полисахариды (например, полисахариды разных серотипов). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе иммуногенные комплексы включены в фармацевтическую композицию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой вакцину. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит адъювант.

[0303] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 или более) видов иммуногенных комплексов, выбранных из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 3 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 5 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6A и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 33F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0305] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, или 33) видов иммуногенных комплексов, выбранных из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 3 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 5 и один или более слитых белков CP1 или SPP2,

полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0306] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, или 33) видов иммуногенных комплексов, выбранных из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 5 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6А и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6В и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6С и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(8) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 7С и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(9) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 7F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(10) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 8 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(11) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 9N и один или более слитых белков CP1 или SPP2,

(25) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 22F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(26) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23A и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(27) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23B и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 33F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35B и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

Композиции вакцин

[0307] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция представляет собой поливалентную или поливалентную вакцину. В некоторых вариантах осуществления валентность вакцинной композиции относится к количеству видов иммуногенных комплексов, присутствующих в вакцинной композиции. Валентность вакцины, описанной в данном документе, не ограничена по отношению к общему количеству антигенов, присутствующих в указанной фармацевтической композиции, иммуногенном комплексе или вакцине, или к числу штаммов патогена, для которых введение указанной фармацевтической композиции, иммуногенного комплекса, иммуногенной композиции или вакцинной композиции может вызвать иммуннопротективный ответ. В неограничивающем примере композиция 34-валентной вакцины может содержать более 34 антигенных компонентов (*например*, пептидные и/или полисахаридные компоненты) и может индуцировать иммуннопротективный ответ против более чем 34 патогенов или

(включая, например, по меньшей мере 31, по меньшей мере 32, по меньшей мере 33, по меньшей мере 34) серотипов капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления поливалентная пневмококковая композиция содержит от 30 до 40 серотипов капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления поливалентная пневмококковая композиция содержит от 30 до 35 серотипов капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более серотипов капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, описанных в данном документе, в поливалентной пневмококковой композиции нековалентно связаны с одним или более белками-носителями, антигенными полипептидами и/или слитыми белками, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или более серотипов капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, описанных в данном документе, в поливалентной пневмококковой композиции ковалентно связаны с одним или более белками-носителями, антигенными полипептидами и/или слитыми белками, описанными в данном документе.

[0310] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, или 60 видов иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 1 вид иммуногенного комплекса, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 2 вида иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 4 вида иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 6 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 7 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 8 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 9 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 10 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 11 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 12 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 13 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 14 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит 15 видов иммуногенных комплексов, описанных в данном

30 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 40 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 50 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 60 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 70 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 80 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 90 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления совокупная масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждой иммуногенной композицией, составляет около 110 мкг.

[0315] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит два или более видов иммуногенных комплексов (например, в иммуногенных композициях) в таких количествах, что общая масса полисахаридов и полипептидов в вакцинной композиции, вносимых каждым иммуногенным комплексом, различна, например, присутствует в массовом соотношении белок: PS, которое не составляет около 1:1, например, в соотношении белок: PS, которое составляет 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, или 10:1. В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит смесь иммуногенных комплексов, так что общая масса полисахаридов и полипептидов в вакцине, вносимая каждым иммуногенным комплексом, находится в диапазоне от около 0,4 мкг до около 110 мкг.

[0316] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 или более) видов иммуногенных комплексов, выбранных из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 3 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(98) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 47F и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(99) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 48 и один или более слитых белков CP1 или SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0317] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, или 34) видов выбранных иммуногенных комплексов из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6C и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 7C и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15A и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 16F и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23A и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23B и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(8) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(9) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35B и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(10) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 12F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(25) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 14 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(26) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(27) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 17F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 18C и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 19A и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 19F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 20B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 22F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 33F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0318] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, или 34) видов выбранных иммуногенных комплексов из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно

полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0319] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, или 33) видов выбранных иммуногенных комплексов из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6А и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 9V и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 18С и один или более слитых белков SPP2,

(27) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 22F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23A и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0321] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит два или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, или 34) видов выбранных иммуногенных комплексов из следующего:

(1) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 3 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 5 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

(33) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0322] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит следующее:

(1) первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6С и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 7С и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15А и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 16F и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) пятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) шестой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) седьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(8) восьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(9) девятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

(10) десятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(11) одиннадцатый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков CP1,

(25) двадцать пятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 14 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(26) двадцать шестой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(27) двадцать седьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 17F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) двадцать восьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 18C и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) двадцать девятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 19A и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) тридцатый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 19F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) тридцать первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 20B и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) тридцать второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 22F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(33) тридцать третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) тридцать четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 33F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0323] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит следующее:

(1) первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

(30) тридцатый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) тридцать первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) тридцать второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(33) тридцать третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(34) тридцать четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0324] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит следующее:

(1) первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6А и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) пятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 9V и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) шестой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15В и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) седьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 18С и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(8) восьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(22) двадцать второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 14 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(23) двадцать третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15А и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(24) двадцать четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 17F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

(25) двадцать пятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 19F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(26) двадцать шестой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 20В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(27) двадцать седьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 22F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(28) двадцать восьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) двадцать девятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) тринадцатый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) тридцать первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) тридцать второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(33) тридцать третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков CP1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0325] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит следующее:

(1) первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный

(28) двадцать восьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(29) двадцать девятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(30) тринадцатый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(31) тридцать первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(32) тридцать второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом; и

(33) тридцать третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

[0326] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит следующее:

(1) первый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 1 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(2) второй иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(3) третий иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 3 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(4) четвертый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 4 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(5) пятый иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 5 и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(6) шестой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6А и один или более слитых белков СР1, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом;

(7) седьмой иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6В и один или более слитых белков СР1, нековалентно

биотинилированный капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38 и один или более слитых белков SPP2, нековалентно связанных в комплекс с биотинилированным полисахаридом.

Конъюгированные иммуногенные комплексы; иммуногенные композиции (например, вакцинные композиции), содержащие тоже самое

[0327] Как описано в данном документе, конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более полипептидов, описанных в данном документе, (например, антигенные полипептиды, слитые белки или белки-носители), конъюгированные (например, ковалентно конъюгированные) с одним или более антигенными полисахаридами, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления один или несколько конъюгированных полисахаридов содержат капсульный полисахарид *S. pneumoniae* (например, описанный в данном документе). В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидов конъюгированного иммуногенного комплекса содержат белок-носитель (например, описанный в данном документе). В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидов конъюгированного иммуногенного комплекса содержат антигенный полипептид *S. pneumoniae* (например, описанный в данном документе). В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидов конъюгированного иммуногенного комплекса содержат слитый белок (например, описанный в данном документе). В некоторых таких вариантах осуществления слитый белок конъюгированного иммуногенного комплекса представляет собой или содержит слитый белок SPP2. В некоторых таких вариантах осуществления слитый белок конъюгированного иммуногенного комплекса представляет собой или содержит слитый белок CP1. В некоторых вариантах осуществления антигенный полипептид или слитый белок конъюгированного иммуногенного комплекса представляет собой или содержит белок-носитель.

[0328] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от,

одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из группы, которая включает 30, 31, 32 или 33 серотипа, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из группы, которая не включает один или более серотипов 3, 16F и 31. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

[0329] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

- (a) один или более белков-носителей, описанных в данном документе; и
- (b) один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, или более) серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6H, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0330] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

- (a) один или более белков-носителей, описанных в данном документе; и
- (b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33 или 34) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0331] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

- (a) один или более белков-носителей, описанных в данном документе; и
- (b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25,

30, 31, 32 или 33) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В и 38, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0332] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

(а) один или более белков-носителей, описанных в данном документе; и

(b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, или 33) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0333] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, или более) серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6H, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0334] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33 или 34) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0335] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32 или 33) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного

или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0336] В некоторых вариантах осуществления конъюгированный иммуногенный комплекс содержит следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, или 33) капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, при этом один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0337] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам, или

(c) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0338] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0339] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 16F, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0340] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0341] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(а) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 16F, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0342] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков CP1; и

(b) один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0343] В некоторых вариантах осуществления вакцинальная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6H, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам, или

(c) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6H, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

[0344] В некоторых вариантах осуществления вакцинальная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, и 33F, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0345] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 16F, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0346] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, причем один или более белков CP1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0347] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков SPP2; и

(b) один или более первых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F, причем один или более белков SPP2 ковалентно присоединены к одному или более первым полисахаридам; или

(с) один или более белков CP1; и

(d) один или более вторых капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 2, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 16F, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, причем один или более белков СР1 ковалентно присоединены к одному или более вторым полисахаридам.

[0348] В некоторых вариантах осуществления вакцинная композиция содержит один или более конъюгированных иммуногенных комплексов, содержащих следующее:

(a) один или более белков СР1; и

(b) один или более капсульных полисахаридов *S. pneumoniae* из, или полученных от, одного или более серотипов *S. pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, причем один или более белков СР1 ковалентно присоединены к одному или более полисахаридам.

Применение иммуногенных композиций (например, вакцинных композиций)

[0349] В некоторых вариантах осуществления описанный в данном документе иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), который содержит один или более антигенных полисахаридов, отличается тем, что один или более из потенциалов опсонизации или иммунного ответа на один или более антигенных полисахаридов увеличиваются по сравнению с predetermined уровнем, как измерено с помощью ELISA и или с помощью функционального анализа антител. В некоторых вариантах осуществления один или более из потенциалов опсонизации, иммунного ответа на один или более антигенных полисахаридов увеличиваются по меньшей мере в 1, 2, 3, 4 или 5 раз относительно predetermined уровня, как измерено с помощью ИФА и/или функционального анализа антител. В некоторых вариантах осуществления predetermined уровень представляет собой предиммунный уровень. В некоторых вариантах осуществления predetermined уровень представляет собой предиммунный уровень. В некоторых вариантах осуществления один или более полипептидных антигенов являются белками-носителями для одного или более антигенных полисахаридов.

[0350] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне выше, чем композиция, содержащая только антигенный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне выше, чем композиция, содержащая только полипептидный антиген. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют защитный иммунный ответ.

[0351] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или

одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не содержат полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах.

[0352] В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ CD4+ Т-клеток, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17 или ответ CD8+ Т-клеток, или ответ CD4+ и CD8+ Т-клеток, или ответ CD4-/CD8- Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток и ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток, ответ Т-клеток и врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой протективный иммунный ответ.

[0353] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют образование антител против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только антигенный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют образование антител против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только полипептидный антиген.

[0354] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только антигенный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только полипептидный антиген. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют защитный иммунный ответ.

[0355] Описанные в данном документе иммуногенные композиции и вакцины против *S. pneumoniae* могут быть использованы для профилактического и/или терапевтического лечения *S. pneumoniae*. Соответственно, в данной заявке предложен способ иммунизации субъекта, страдающего от инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, или восприимчивого к ней, включающий введение иммунологически эффективного количества любой из иммуногенных композиций или вакцинных составов, описанных в данном документе. Субъект, получающий вакцинацию, может быть мужчиной или женщиной, а

также младенцем, ребенком, подростком или взрослым. В некоторых вариантах осуществления субъектом, которого лечат, является человек. В других вариантах осуществления субъект представляет собой отличное от человека животное. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцируют защитный иммунный ответ против одного или более серотипов *S. pneumoniae*.

[0356] В профилактических вариантах иммуногенную композицию, описанную в данном документе (включая, например, вакцинную композицию (например, описанную и/или используемую в данном документе)) вводят субъекту для индукции иммунного ответа, который может помочь защитить от заражения *S. pneumoniae*, например, путем защиты от колонизации, первого и необходимого шага в борьбе с болезнью. В некоторых вариантах осуществления такой иммунный ответ может быть направлен против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где описана иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинную композицию (например, описанную и/или используемую в данном документе)) включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. В некоторых вариантах осуществления такой иммунный ответ может быть направлен против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где описана иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинную композицию (например, описанную и/или используемую в данном документе)) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах (невакцинные типы, NVTs). В некоторых вариантах осуществления такой иммунный ответ может быть направлен против двух или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) серотипов *Streptococcus pneumoniae*, где иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинная композиция (например, описанная и/или используемая в данном документе)) (i) включает полисахарид(ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах; и (ii) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) таких серотипах. Таким образом, в некоторых аспектах способ ингибирования инфицирования *S. pneumoniae* у неколонизированных или неинфицированных субъектов. В другом аспекте способ может сократить продолжительность колонизации у субъекта, который уже колонизирован.

[0357] В терапевтических вариантах осуществления иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) может быть введена субъекту, страдающему от инфекции *S. pneumoniae*, в количестве, достаточном для лечения субъекта. В данном случае лечение субъекта относится к уменьшению симптомов *S. pneumoniae* и/или бактериальной нагрузки и/или осложнений у инфицированного субъекта. В

некоторых вариантах осуществления лечение субъекта относится к уменьшению продолжительности симптомов или осложнений или снижению интенсивности симптомов или осложнений. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) снижает трансмиссивность *S. pneumoniae* от вакцинированного субъекта. В определенных вариантах осуществления описанные выше уменьшения чего-либо составляют по меньшей мере 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

[0358] В терапевтических вариантах иммуногенную композицию, описанную в данном документе (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) вводят субъекту после инфекции. В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию, описанную в данном документе, (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) можно вводить вскоре после заражения, например, до проявления симптомов или осложнений или может вводиться во время или после проявления симптомов или осложнений.

[0359] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция, описанная в данном документе, (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) обеспечивает защитный иммунитет, позволяя вакцинированному субъекту проявлять отсроченное начало симптомов или осложнений или снижение степени тяжести симптомов или осложнений в результате воздействия на него или ее иммуногенной композиции. В определенных вариантах осуществления снижение степени тяжести симптомов или осложнений составляет по меньшей мере 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В конкретных вариантах осуществления вакцинированные субъекты могут не проявлять никаких симптомов или осложнений при контакте с *S. pneumoniae*, могут не колонизироваться *S. pneumoniae* или и то, и другое. Защитный иммунитет, как правило, достигается одним или более из следующих механизмов: мукозальным, гуморальным или клеточным иммунитетом. Мукозальный иммунитет в первую очередь обусловлен секреторными антителами IgA (sIGA) на поверхности слизистой оболочки дыхательных, желудочно-кишечных и мочеполовых путей. Антитела sIGA образуются после серии событий, опосредованных антигенпроцессирующими клетками, В- и Т-лимфоцитами, которые приводят к продукции sIGA В-лимфоцитами на тканях тела, высланных слизистой оболочкой. Гуморальный иммунитет, как правило, обусловлен антителами IgG и антителами IgM в сыворотке крови. Клеточный иммунитет может быть достигнут за счет цитотоксических Т-лимфоцитов или гиперчувствительности замедленного типа с участием макрофагов и Т-лимфоцитов, а также других механизмов с участием Т-клеток без необходимости в антителах. В частности, клеточный иммунитет может быть опосредован клетками T_H1 или T_H17.

[0360] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует

иммунный ответ против *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, или более) серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против всех серотипов *S. pneumoniae*, содержащихся в такой иммуногенной композиции (например, вакцине). В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцирует защитный иммунный ответ против одного или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 и более) серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс или иммуногенная композиция (например, вакцина), описанные в данном документе, при введении субъекту индуцирует защитный иммунный ответ против всех серотипов *S. pneumoniae*, содержащихся в такой иммуногенной композиции (например, вакцине).

[0361] В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ CD4⁺ Т-клеток, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17, или ответ CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток и ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток, ответ Т-клеток и врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой протективный иммунный ответ.

[0362] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту индуцирует у субъекта образование антител или В-клеточный ответ против одного или более патогенов на уровне выше, чем композиция, содержащая только антигенный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту индуцирует у субъекта образование антител или В-клеточный ответ против одного или более патогенов на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только полипептидный антиген. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой протективный иммунный ответ.

[0363] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует Т-клеточный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем

уровень для композиции, содержащей только антигенный полисахарид. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту индуцирует ответ Т-клеток против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для композиции, содержащей только полипептидный антиген. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой протективный иммунный ответ.

[0364] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает инвазивное пневмококковое заболевание (ИПЗ), связанное с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает бактериемию, связанную с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает сепсис, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает поражение органов, связанное с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает менингит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает пневмонию, связанную с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает средний отит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) лечит или предотвращает синусит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*.

[0365] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения инфекции, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*. В

при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) снижает степень тяжести синусита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*.

[0367] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует трансмиссию *S. pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует колонизацию *S. pneumoniae* у субъекта. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту ингибирует колонизацию *S. pneumoniae* поверхности слизистой оболочки у субъекта. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует колонизацию *S. pneumoniae* в носоглотке субъекта. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту ингибирует или снижает бессимптомную инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, у субъекта.

[0368] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту индуцирует защитный иммунный ответ против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0369] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном

документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0370] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0371] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается

введением PCV20 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0372] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV20 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0373] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PPSV23. В некоторых вариантах

осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0374] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0375] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, не уступающую (например, иммуногенность не менее эффективную, чем) иммуногенности, которая вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0376] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением

PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность, превосходящую иммуногенность, вызываемую введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду одного или более серотипов *S. pneumoniae*. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0377] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не

содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0378] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более из серотипов *S. pneumoniae* 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при

введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0379] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных

антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0380] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более из серотипов *S. pneumoniae* 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция

(например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0381] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления

титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (*например*, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0382] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более из серотипов *S. pneumoniae* 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (*например*, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (*например*, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (*например*, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека

составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0383] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0384] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает

формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более из серотипов *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0385] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 18С, 19А, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту

вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0386] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр

функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 9N, 15A, 16F, 17F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0387] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту

вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0388] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae*

(невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (*например*, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0389] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (*например*, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (*например*, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в

одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формируемого введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0390] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не

меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из серотипов *S. pneumoniae* 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который не меньше (например, титр функциональных антител не менее эффективный, чем) титра функциональных антител, формируемого введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0391] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр

функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23, против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывают формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0392] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает формирование титра функциональных антител, который превосходит титра функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6C, 7C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до

около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0393] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяют путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду

представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0394] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) один или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные виды, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F. В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах

осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0395] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F, и (ii) один или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные виды, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F,

22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0396] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммуногенность против (i) одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) один или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные виды, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14,

15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F. В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0397] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; и (ii) вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; и (ii) вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ

В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, а также против одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0398] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против одного или более из

S. pneumoniae серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F; и (ii) вызывает иммуногенность против один или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38v. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает образование титр функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F; и (ii) вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV20, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, а также против одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует

предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0399] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F; и (ii) вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23 против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F; и (ii) вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PPSV23, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ

В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, а также против одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0400] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23 против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38; и (ii) вызывает иммуногенность против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту (i) вызывает формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23

против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38; и (ii) вызывает иммуногенность против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает (i) формирование титра функциональных антител, который превышает титр функциональных антител, формирование которого вызывается введением PCV13 в комбинации с PPSV23, и (ii) иммуногенность (например, врожденный иммунный ответ, образование антител или ответ В-клеток и/или ответ Т-клеток) против одного или более серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, а также против одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления иммуногенность определяется путем измерения количества антитела к капсульному полисахариду против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38. В некоторых вариантах осуществления титр функциональных антител измеряют с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (например, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления общее измеренное количество антитела к капсульному полисахариду представляет собой количество, которое соответствует предварительно определенному пороговому значению. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение представляет собой концентрацию в сыворотке или плазме крови от около 0,20 мкг/мл до около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления предварительно определенное пороговое значение составляет по меньшей мере около 0,35 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2

недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0401] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммунопротективный ответ против одного или более из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммунопротективный ответ против каждого из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту вызывает иммунопротективный ответ против (i) по меньшей мере одного или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одного или более дополнительных серотипов *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более из таких дополнительных серотипов *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT).

[0402] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит

полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0403] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13, (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0404] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А,

15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PCV13. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13, (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0405] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов, 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах

осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0406] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 2, 6С, 7С, 9N, 15А, 16F, 17F, 20В, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 9N, 15А, 16F, 17F, 20В, 23А, 23В, 24F, 31, 35В и 38 в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 9N, 15А, 16F, 17F, 20В, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0407] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V,

10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PCV20. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV20 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0408] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PPSV23 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления

возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0409] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PPSV23 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 6A, 6C, 7C, 15A, 16F, 20B, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0410] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38 в большей степени, чем введение PPSV23. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение

PPSV23 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше.

[0411] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20A, 22F, 23F, и 33F, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, причем такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не содержит полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления

PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0412] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23 (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 2, 6С, 7С, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 15А, 15В, 16F, 17F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0413] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижают колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию одним или более *S. pneumoniae* серотипами 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная

композиция (например, вакцина) при введении субъекту снижает колонизацию каждым из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38 в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту снижает колонизацию *S. pneumoniae* в большей степени, чем введение PCV13 в комбинации с PPSV23, (i) по меньшей мере одним или более *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38, и (ii) одним или более дополнительными серотипами *S. pneumoniae*, где такая иммуногенная композиция (например, вакцина) не включает полисахарид(-ы), присутствующий по меньшей мере в одном или более таких дополнительных серотипах *S. pneumoniae* (невакцинные типы, NVT). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят до PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят после PPSV23. В некоторых вариантах осуществления PCV13 вводят приблизительно в то же время, что и PPSV23.

[0414] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина), описанная в данном документе, при введении субъекту индуцирует иммунный ответ, который может помочь защитить от инвазии *S. pneumoniae*, на уровне, превышающем контрольную композицию. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) защищает от колонизации на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) ингибирует инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, у неколонизированного или неинфицированного субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) уменьшает продолжительность колонизации *S. pneumoniae* у субъекта, который уже колонизирован, на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, %, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%,

около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0415] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против *S. pneumoniae* на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует иммунный ответ против одного или более серотипов *S. pneumoniae* на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой ответ CD4+ Т-клеток, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17, или ответ CD8+ Т-клеток, или ответ CD4+ и CD8+ Т-клеток, или ответ CD4-/CD8- Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток и ответ Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой образование антител или ответ В-клеток, ответ Т-клеток и врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой протективный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, %, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0416] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует у субъекта образование антител или ответ В-клеток против одного или более патогенов на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, %, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или

PPSV23.

[0417] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует образование антител или ответ В-клеток против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, %, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0418] В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует ответ Т-клеток против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) при введении субъекту индуцирует ответ Т-клеток против одного или более патогенов у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, %, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0419] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает инвазивное пневмококковое заболевание (ИПЗ), связанное с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает бактериемию, связанную с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе

иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает сепсис, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает поражение органов, связанное с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает менингит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает пневмонию, связанную с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает средний отит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) лечит или предотвращает синусит, связанный с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0420] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах

осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения сепсиса, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения поражения органов, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения менингита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения пневмонии, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения среднего отита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует или снижает частоту возникновения синусита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0421] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести инфекции, вызванной *S. pneumoniae* у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести бактериемии, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта

на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести сепсиса, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести поражения органов, связанной с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести менингита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести пневмонии, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести среднего отита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) снижает степень тяжести синусита, связанного с инфекцией, вызванной *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0422] В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует трансмиссию *S. pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует колонизацию *S. pneumoniae* у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления при введении субъекту описанная в данном документе иммуногенная композиция (*например*, вакцина) ингибирует колонизацию *S. pneumoniae* в носоглотке

субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления описанная в данном документе иммуногенная композиция (например, вакцина) при введении субъекту ингибирует или ослабляет бессимптомную инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, у субъекта на уровне, превышающем уровень для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления уровень выше на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 21%, около 22%, около 23%, около 24%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% или около 95% для контрольной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может представлять собой PCV13, PCV20, или PPSV23.

[0423] В некоторых вариантах осуществления описанную в данном документе иммуногенную композицию (например, вакцина) вводят субъекту в период от около 6 недель до около 5 лет (например, до 6-летнего возраста) для активной иммунизации для предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0424] В некоторых вариантах осуществления вакцину MAPS30+ (например, вакцину MAPS33 или MAPS34) вводят субъекту в период от около 6 недель до около 5 лет (например, до 6-летнего возраста) для активной иммунизации для предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0425] В некоторых вариантах осуществления описанную в данном документе иммуногенную композицию (например, вакцину) вводят субъекту в возрасте от около 6 до около 17 лет (например, до 18-летнего возраста) для активной иммунизации для предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0426] В некоторых вариантах осуществления вакцину MAPS30+ (например, вакцину MAPS33 или MAPS34) вводят субъекту в период от около 6 лет до около 17 лет (например, до 18-летнего возраста) для активной иммунизации для предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0427] В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину), описанную в данном документе, вводят субъекту 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V,

10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0428] В некоторых вариантах осуществления вакцину MAPS30+ (например, вакцину MAPS33 или MAPS34) вводят субъекту 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивного заболевания, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0429] В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину), описанную в данном документе, вводят субъекту в возрасте 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения пневмонии, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0430] В некоторых вариантах осуществления вакцину MAPS30+ (например, вакцину MAPS33 или MAPS34) вводят субъекту возрастом 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения пневмонии, вызываемой *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0431] В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину), описанную в данном документе, вводят субъекту 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивного заболевания и пневмонии, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

[0432] В некоторых вариантах осуществления вакцину MAPS30+ (например, вакцину MAPS33 или MAPS34) вводят субъекту 18 лет или старше для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивного заболевания и пневмонии, вызываемого *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

Композиции антител

[0433] В одном аспекте настоящего изобретения предложена композиция антител, содержащая антитела, вырабатываемые у млекопитающего, иммунизированного иммуногенным комплексом по изобретению. В некоторых вариантах осуществления антитело содержит по меньшей мере одно антитело, выбранное из группы, состоящей из мкАт и антиидиотипических антител. В некоторых вариантах осуществления композиция антител содержит выделенную фракцию гамма-глобулина. В некоторых вариантах осуществления композиция антител содержит поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления композицию антител вводят субъекту. В некоторых вариантах осуществления композиция антител, вводимая субъекту, обеспечивает пассивную иммунизацию.

Составы иммуногенной композиции (например, вакцины)

[0434] Оптимальные количества компонентов для конкретной иммуногенной композиции (например, вакцины) могут быть установлены стандартными исследованиями, включающими наблюдение соответствующих иммунных ответов у субъектов. После первоначальной вакцинации субъекты могут получить одну или более бустерных иммунизаций, разделенных соответствующими промежутками времени.

[0435] Описанные в данном документе иммуногенные комплексы и/ или их препараты могут быть составлены в виде единичной дозированной формы для простоты введения и единообразия дозировки. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от множества факторов, включая степень тяжести или степень риска заражения; активность используемой конкретной иммуногенной композиции (например, вакцинной композиции); другие характеристики используемой конкретной иммуногенной композиции (например, вакцинной композиции); возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол субъекта, диета субъекта, фармакокинетическое состояние субъекта, время введения (например, в отношении других видов деятельности субъекта, таких как прием пищи, сон, прием других лекарственных препаратов, включая другие дозы вакцины и т. д.), способ введения, скорость выведения конкретной используемой иммуногенной композиции (например, вакцинной композиции); вакцины, используемые в комбинации или одновременно с применяемой иммуногенной композицией (например, вакцинной композицией); и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[0436] Иммуногенные комплексы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть включены в композиции (*например*, фармацевтические композиции) в соответствии с известными методами. Приготовление вакцины, как правило, описано в Vaccine Design (Powell and Newman, 1995). Например, иммунологическое количество вакцинного препарата может быть составлено вместе с одним или более органическими или неорганическими, жидкими или твердыми фармацевтически подходящими материалами-носителями. Приготовление пневмококковых полисахаридных и конъюгированных вакцин описано, например, в USSN 11/395 593, поданном 31 марта 2006 г., содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[0437] Как правило, фармацевтически приемлемый носитель(-и) включает растворители, дисперсионные среды и т.п., которые совместимы с фармацевтическим введением. Например, материалы, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются ими, сахара, такие как лактоза, глюкоза, декстроза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; полиолы, такие как глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль;

сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также консерванты и антиоксиданты, также могут присутствовать в композиции, по мнению разработчика (Martin, 1975).

[0438] Иммуногенные композиции (например, вакцины) могут быть составлены путем объединения одного или более иммуногенных комплексов, описанных в данном документе, с носителями и/или другими необязательными компонентами любыми доступными способами, включая, например, обычное смешивание, гранулирование, растворение, лиофилизацию или аналогичные процессы.

[0439] Вакцинные композиции, применимые в предлагаемых способах, могут быть лиофилизованы до момента их применения, после чего их сразу же восстанавливают разбавителем. В некоторых вариантах осуществления иммуногенные (например, вакцинные) компоненты или композиции лиофилизируются в присутствии одного или более других компонентов (например, адьювантов) и немедленно восстанавливаются физиологическим раствором. Альтернативно, отдельные компоненты или наборы компонентов можно отдельно лиофилировать и/или хранить (*например*, в наборе для вакцинации), при этом компоненты восстанавливают и либо смешивают перед применением, либо вводят субъекту отдельно.

[0440] Лиофилизация позволяет получить более стабильную композицию (например, предотвращая или уменьшая разрушение полисахаридных антигенов). Лиофилизация иммуногенных композиций (например, вакцинных композиций) или иммуногенных компонентов (например, компонентов вакцин) хорошо известна в данной области техники. Как правило, жидкую иммуногенную композицию (например, вакцину) или ее компонент(-ы) подвергают лиофилизации, часто в присутствии антислеживающего агента (такого как, например, сахара, такие как сахароза или лактоза). В некоторых вариантах осуществления антислеживающий агент присутствует, например, в начальной концентрации 10-200 мг/мл. Лиофилизация, как правило, происходит в несколько этапов, например, цикл начинается при -69°C , постепенно повышается до -24°C в течение 3 часов, затем сохраняется эта температура в течение 18 часов, а затем постепенно устанавливается до -16°C в течение 1 часа, затем поддерживая эту температуру в течение 6 часов, затем постепенно доводя до $+34^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов и, наконец, сохраняя эту температуру в течение 9 часов.

[0441] В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) представляет собой жидкость. В некоторых вариантах осуществления жидкость представляет собой восстановленный лиофилат. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН около 5, около 6, около 7 или около 8. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН от около 5 до около 7,5. В некоторых вариантах

осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН от 5 до 7,5. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН от около 5,3 до около 6,3. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН от 5,3 до 6,3. В некоторых вариантах осуществления иммуногенная композиция (например, вакцина) имеет рН около 5,0, около 5,1, около 5,2, около 5,3, около 5,4, около 5,5, около 5,6, около 5,7, около 5,8, около 5,9, около 6,0, около 6,1, около 6,2, около 6,3, около 6,4, около 6,5, около 6,6, около 6,7, около 6,8, около 6,9, около 7,0, около 7,1, около 7,2, около 7,3, около 7,4 или около 7,5.

[0442] Иммуногенные композиции (например, вакцины) или их компоненты для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть включены в липосомы, кохлеаты, биоразлагаемые полимеры, такие как полилактид, полигликолид и сополимеры лактида с гликолидами, или иммуностимулирующие комплексы (ISCOM).

[0443] В определенных ситуациях может быть желательно продлить действие иммуногенной композиции (например, вакцины) или для применения в соответствии с настоящим изобретением, например, путем замедления абсорбции одного или более компонентов иммуногенной композиции (например, вакцины). Такая задержка абсорбции может быть достигнута, например, посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции препарата затем зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы. Альтернативно или дополнительно, отсроченная абсорбция может быть достигнута путем растворения или суспендирования одного или более компонентов иммуногенных композиций (например, вакцин) в масляном носителе. Для задержки абсорбции также можно использовать инъекционные депо-формы. Такие депо-формы можно получить путем формирования матриц микрокапсул из одного или более компонентов иммуногенных композиций (например, вакцин) в сети биоразлагаемых полимеров. В зависимости от соотношения полимера и компонента(-ов) иммуногенных композиций (например, вакцин) и природы конкретного используемого полимера(-ов) скорость высвобождения можно контролировать.

[0444] Примеры биоразлагаемых полимеров, которые можно использовать в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Одним из конкретных примеров полимеров является полилактид-полигликолид.

[0445] Депо-инъекционные составы могут также готовить путем включения препарата в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[0446] Полимерные системы доставки также могут быть использованы в отличных от депо составах, включая, например, составы для перорального применения. Например, в составах для перорального применения можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полилактидная кислота и т.д. Полисахаридные антигены или конъюгаты могут быть составлены с такими полимерами, например, для

получения частиц, микрочастиц, экструдатов, твердых дисперсий, смесей или других комбинаций, чтобы облегчить приготовление полезных составов (*например*, для перорального применения).

[0447] Иммуногенные композиции (например, вакцины) для применения в соответствии с настоящим изобретением содержат иммуногенные композиции и могут дополнительно содержать один или более дополнительных активных агентов (то есть агентов, которые оказывают биологический эффект, а не инертных ингредиентов). Например, в состав иммуногенной композиции (например, вакцины), как правило, включают один или более адъювантов. Следует понимать, что такие дополнительные агенты могут быть составлены вместе с одним или более другими компонентами иммуногенных композиций (например, вакцин) или могут сохраняться отдельно и объединяться при введении или непосредственно перед введением. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные компоненты можно вводить отдельно от некоторых или всех других компонентов иммуногенных композиций (например, вакцин) в пределах соответствующего временного окна для достижения соответствующего эффекта.

Адъюванты

[0448] Описанные в данном документе вакцинные составы и иммуногенные композиции могут содержать адъювант. Адъюванты, как правило, представляют собой агенты, усиливающие иммунный ответ на антиген. Адъюванты можно в целом разделить на два класса в зависимости от их основных механизмов действия: системы доставки вакцины и иммуностимулирующие адъюванты (см., *например*, Singh et al, 2003). В большинстве вакцинных составов адъювант подает сигнал иммунной системе, так что она генерирует ответ на антиген, а антиген необходим для стимулирования специфичности ответа на патоген. Системы доставки вакцины часто представляют собой составы в виде частиц, *например*, эмульсии, микрочастицы, иммуностимулирующие комплексы (ISCOM), наночастицы, которые могут быть, например, частицами и/или матрицами, и липосомами. Напротив, иммуностимулирующие адъюванты иногда получены из патогенов или происходят от них и могут представлять патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), *например*, липополисахариды (LPS), монофосфориллипид А (MPL) или CpG-содержащую ДНК, которые активируют клетки врожденной иммунной системы.

[0449] Альтернативно адъюванты можно разделить на органические и неорганические. Неорганические адъюванты включают соли алюминия, такие как фосфат алюминия, аморфный сульфат гидроксифосфата алюминия и гидроксид алюминия, которые, как правило, используются в вакцинах для человека. Органические адъюванты включают органические молекулы, включая макромолекулы. Неограничивающие примеры органических адъювантов включают холерный токсин/токсоиды, другие энтеротоксины/токсоиды или лабильные токсины/токсоиды грамотрицательных бактерий, интерлейкины (*например*, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18 и т. д.), интерфероны (*например*, гамма-интерферон), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), макрофагальный колониестимулирующий

фактор (М-КСФ) и фактор некроза опухоли (ФНО).

[0450] Адьюванты также можно классифицировать по реакции, которую они вызывают. В некоторых вариантах осуществления адьювант индуцирует образование, пролиферацию или активацию клеток T_H1 или клеток T_H2 . В других вариантах осуществления адьювант индуцирует образование, пролиферацию или активацию В-клеток. В еще других вариантах осуществления адьювант индуцирует активацию антигенпрезентирующих клеток. Эти категории не исключают друг друга; в некоторых случаях адьювант активирует более одного типа клеток.

[0451] В некоторых вариантах осуществления адьювант индуцирует образование, пролиферацию или активацию клеток T_H17 . Адьювант может стимулировать $CD4+$ или $CD8+$ Т-клетки к секреции ИЛ-17. В некоторых вариантах осуществления изобретения адьювант, который индуцирует образование, пролиферацию или активацию клеток T_H17 , представляет собой адьювант, который продуцирует по меньшей мере 2-кратное, а в некоторых случаях 10-кратное соотношение экспериментального образца и контроля в следующем анализе. В этом анализе экспериментатор сравнивает уровни ИЛ-17, секретируемые двумя популяциями клеток: (1) клетки животных, иммунизированных адьювантом, и полипептидом, который, как известно, индуцирует образование, пролиферацию или активацию T_H17 , и (2) клетки животных, обработанные адьювантом и нерелевантным (контрольным) полипептидом. Адьювант, который индуцирует образование, пролиферацию или активацию клеток T_H17 , может привести к тому, что клетки популяции (1) будут продуцировать более чем в 2 раза или более чем в 10 раз больше ИЛ-17, чем клетки популяции (2). ИЛ-17 можно измерить, например, с помощью ИФА или ELISPOT. Некоторые токсины, такие как холерный токсин и лабильный токсин (продуцируемый энтеротоксигенной *E. coli* или ЕТЕС), активируют ответ T_H17 . Таким образом, в некоторых вариантах осуществления адьювант представляет собой токсин или анатоксин. Компания Intercell производит одну из форм лабильных токсинов. Также можно использовать мутантные производные лабильного токсина (токсоиды), которые активны в качестве адьювантов, но значительно менее токсичны. Примеры детоксифицированных мутантных производных лабильного токсина включают мутанты, лишённые активности АДФ-рибозилтрансферазы. Конкретные детоксифицированные мутантные производные лабильного токсина включают LTK7 (Douce et al, 1995) и LTK63 (Williams et al, 2004), LT-G192 (Douce et al, 1999) и LTR72 (Giuliani et al, 1998).

[0452] В некоторых вариантах осуществления адьювант содержит VLP (вирусоподобную частицу). Одна из таких адьювантных платформ, репликоны альфавируса, индуцирует активацию клеток T_H17 с использованием альфавируса и производится компанией Alphavax. В определенных вариантах осуществления системы репликаона альфавируса, альфавирус может быть сконструирован для экспрессии представляющего интерес антигена, представляющего интерес цитокина (например, ИЛ-17 или цитокина, который стимулирует продукцию ИЛ-17) или того и другого, и может быть продуцирован в линии Т-хелперов. Более подробную информацию можно найти в патентах

США №№ 5643576 и 6783939. В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (*например*, вакцину) вводят субъекту в комбинации с нуклеиновой кислотой, кодирующей цитокин.

[0453] Определенные классы адъювантов активируют Toll-подобные рецепторы (TLR), чтобы активировать ответ T_H17. TLR представляют собой хорошо известные белки, которые могут быть обнаружены на мембранах лейкоцитов и распознают чужеродные антигены (включая микробные антигены). Введение известного лиганда TLR вместе с представляющим интерес антигеном (*например*, в виде слитого белка) может способствовать развитию иммунного ответа, специфичного для представляющего интерес антигена. Один иллюстративный адъювант, который активирует TLR, включает монофосфориллипид А (MPL). Традиционно MPL производился в виде детоксифицированного липополисахаридного (LPS) эндотоксина, полученного из грамотрицательных бактерий, таких как *S. minnesota*. В частности, последовательный кислотный и основной гидролиз LPS дает иммуноактивную фракцию липида А (которая представляет собой MPL), и в ней отсутствуют группы сахаров и все фосфаты, кроме одного, который присутствует в LPS. Ряд синтетических агонистов TLR (*в частности*, агонистов TLR-4) описан Evans et al, 2003. Подобно адъювантам MPL, эти синтетические соединения активируют врожденную иммунную систему через TLR. Другой тип агониста TLR представляет собой димер синтетического фосфолипида, *например*, E6020 (Ishizaka et al, 2007). Различные агонисты TLR (*включая* агонисты TLR-4) производятся и/или продаются, *например*, институтом исследования инфекционных заболеваний (IRDI), Corixa, Esai, Avanti Polar Lipids, Inc. и Sigma Aldrich. Другой иллюстративный адъювант, который активирует TLR, включает смесь MPL, дикоинномиколата трегалозы (TDM) и бромид диоктадецилдиметиламмония (DDA). Другой адъювант, активирующий TLR, представляет собой R848 (резиквимод).

[0454] В некоторых вариантах осуществления адъювант представляет собой или содержит сапонин. Как правило, сапонин представляет собой тритерпеновый гликозид, такой как гликозид, выделенный из коры дерева *Quillaja saponaria*. Экстракт сапонина из биологического источника можно дополнительно фракционировать (*например*, с помощью хроматографии) для выделения частей экстракта с наилучшей адъювантной активностью и приемлемой токсичностью. Типичные фракции экстракта дерева *Quillaja saponaria*, используемые в качестве адъювантов, известны как фракции А и С.

[0455] В определенных вариантах осуществления используются комбинации адъювантов. Три иллюстративных комбинации адъювантов: MPL и квасцы, E6020 и квасцы, а также MPL и ISCOM.

[0456] Адъюванты могут быть ковалентно или нековалентно связаны с антигенами. В некоторых вариантах осуществления адъювант может содержать белок, который вызывает воспалительные реакции посредством активации антигенпрезентирующих клеток (АПК). В некоторых вариантах осуществления один или более из этих белков могут быть рекомбинантно слиты с выбранным антигеном, так что полученная слитая молекула

способствует созреванию дендритных клеток, активизирует дендритные клетки для продуцирования цитокинов и хемокинов и, в конечном итоге, усиливает презентацию антигена Т-клетки и инициирование Т-клеточного ответа (*например*, см. Wu et al, 2005).

[0457] В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе иммуногенные комплексы составляются и/или вводятся в комбинации с адьювантом. В некоторых вариантах осуществления адьювант выбран из группы, состоящей из фосфата алюминия, гидроксида алюминия и фосфат алюминий гидроксида. В некоторых вариантах осуществления адьювант содержит фосфат алюминия. В некоторых вариантах осуществления адьювант представляет собой фосфат алюминия.

[0458] Как правило, один и тот же адьювант или смесь адьювантов присутствует в каждой дозе иммуногенной композиции (*например*, вакцины). Как правило, необязательно адьювант можно вводить с первой дозой иммуногенной композиции (*например*, вакцины), а не с последующими дозами (*т. е.* бустерными инъекциями). Альтернативно, сильный адьювант можно вводить с первой дозой иммуногенной композиции (*например*, вакцины), а более слабый адьювант или более низкую дозу сильного адьюванта можно вводить с последующими дозами. Адьювант можно вводить до введения антигена, одновременно с введением антигена или после введения антигена субъекту (иногда в течение 1, 2, 6 или 12 часов, а иногда в течение 1, 2 или 5 дней). Некоторые адьюванты подходят для людей, животных, не относящихся к человеку, или для того и другого.

[0459] Иммуногенные композиции (*например*, вакцины) для применения в соответствии с настоящим изобретением могут включать другую противомикробную терапию или вводиться одновременно с ней. *Например*, такие иммуногенные композиции (*например*, вакцины) могут включать или вводить вместе с одним или более агентами, которые убивают или замедляют рост патогена. К таким агентам относятся, *например*, пенициллин, ванкомицин, эритромицин, азитромицин и кларитромицин, цефотаксим, цефтриаксон, левофлоксацин, гатифлоксацин.

[0460] Альтернативно или дополнительно, иммуногенные композиции (*например*, вакцины) для применения в соответствии с настоящим изобретением могут включать или применяться вместе с одной или более другими вакцинами или видами терапии. *Например*, один или более непневмококковых антигенов могут быть включены в иммуногенные композиции (*например*, вакцины) или введены вместе с ними.

Дополнительные компоненты и эксципиенты

[0461] В дополнение к антигенам и адьювантам, описанным выше, состав вакцины или иммуногенная композиция может содержать один или более эксципиентов.

[0462] В некоторых вариантах осуществления вакцинный состав или иммуногенная композиция может содержать один или более стабилизаторов, таких как сахара (*например*, сахароза, глюкоза или фруктоза), фосфат (такой как двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат калия, двухосновный фосфат калия или моносодийфосфат), глутамат (*например*, L-глутамат натрия), желатин (*например*, обработанный желатин, гидролизованный желатин или свиной желатин), аминокислоты

(такие как аргинин, аспарагин, гистидин, L-гистидин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, серин, треонин, лизин, фенилаланин, тирозин и их сложные алкиловые эфиры), инозин или борат натрия.

[0463] В определенных вариантах осуществления вакцинный состав или иммуногенная композиция содержит один или более буферов, таких как смесь бикарбоната натрия и аскорбиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления вакцинный состав можно вводить в солевом растворе, таком как фосфатно-солевой буфер (PBS), или дистиллированной воде.

[0464] В некоторых вариантах осуществления вакцинный состав или иммуногенная композиция содержит одно или более поверхностно-активных веществ, например, но не ограничиваясь ими, полисорбат-80 (Твин 80), полисорбат-20 (Твин 20), полиэтиленгликоль п-(1,1,3,3 -тетраметилбутил)-фениловый эфир (TRITON X-100) и полимер 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенола с формальдегидом и оксианом (TYLOXAPOL). Поверхностно-активное вещество может быть ионным или неионным.

[0465] В определенных вариантах осуществления вакцинный состав или иммуногенная композиция содержат одну или более солей, таких как хлорид натрия, хлорид аммония, хлорид кальция или хлорид калия.

[0466] В определенных вариантах осуществления консервант включен в вакцину или иммуногенную композицию. В других вариантах осуществления консервант не используется. Консервант чаще всего используется во многодозовых флаконах с вакциной и реже требуется в однодозовых флаконах с вакциной. В определенных вариантах осуществления консервант представляет собой 2-феноксизтанол, метил- и пропилпарабены, бензиловый спирт и/или сорбиновую кислоту.

Способы введения

[0467] В некоторых вариантах осуществления иммуногенные комплексы и/или иммуногенные композиции, описанные в данном документе (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) вводят субъекту с риском развития пневмококкового заболевания, например, младенцу, малышу, подростку или пожилому человеку. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 2 недель до около 6 недель. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 недель до около 6 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 6 лет до около 18 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет от около 18 лет до около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст человека составляет около 50 лет или старше. В некоторых вариантах осуществления и/или иммуногенные композиции, описанные в данном документе, (включая, например, вакцинные композиции (например, те, которые описаны и/или используются в данном документе)), субъекту с повышенным риском развития пневмококкового заболевания, например, субъектам с ослабленным иммунитетом, субъектам с серповидноклеточной анемией или другими

гемоглинопатиями, врожденной или приобретенной аспленией, дисфункцией селезенки, хронической почечной недостаточностью или нефротическим синдромом, заболеваниями, ассоциированными с лечением иммунодепрессантами или лучевой терапией (включая злокачественные новообразования, лейкоз, лимфомы, болезнь Ходжкина или трансплантацию твердых органов), врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, цереброспинально-жидкостной отореей, кохлеарным имплантатом(-ами), хроническими заболеваниями сердца, хроническим заболеванием легких, сахарным диабетом, алкоголизмом, хроническим заболеванием печени, курением сигарет, астмой, генерализованной злокачественной опухолью, множественной миеломой или трансплантацией твердых органов. Следует принимать во внимание, что субъект может рассматриваться как подверженный риску развития заболевания, не имея диагноза каких-либо симптомов заболевания. Например, если известно, что субъект находился или должен находиться в ситуациях с относительно высоким риском инфицирования, этот субъект будет считаться подверженным риску развития заболевания.

[0468] Может быть использован любой эффективный путь введения, такой как, например, пероральный, назальный, энтеральный, парентеральный внутримышечный или внутривенный, подкожный, трансдермальный, внутрикожный, ректальный, вагинальный, местный, окулярный, ингаляционный путь введения или контактное применение. В некоторых вариантах осуществления иммуногенные композиции, описанные в данном документе (включая, например, вакцинные композиции (например, описанные и/или используемые в данном документе)) можно инъецировать (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутрикожным и/или подкожным путем); или доставлен через слизистую оболочку (например, в ротовой/пищеварительный, дыхательный и/или мочеполовой тракты). Интраназальное введение вакцин может быть особенно полезным в некоторых случаях, например, для лечения пневмонии или среднего отита (поскольку носоглоточное носительство пневмококков может быть более эффективно предотвращено, таким образом ослабляя инфекцию на самой ранней стадии). В некоторых вариантах осуществления может быть желательно вводить разные дозы иммуногенной композиции, описанной в данном документе (включая, например, вакцинную композицию (например, описанную и/или используемую в данном документе)) разными путями; в некоторых вариантах осуществления может быть желательно вводить разные компоненты одной дозы разными путями. В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину), описанную в данном документе, вводят внутримышечно. В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину), описанную в данном документе, вводят подкожно.

[0469] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции (например, вакцины) вводят внутрикожно. Традиционная техника внутрикожной инъекции, «проба Манту», включает этапы очистки кожи, а затем растягивания одной рукой, при этом, когда скос узкой иглы (размер 26-31) направлен вверх, игла вводят под углом 10-15°. Как только скос иглы введен, ствол иглы опускается и продвигается дальше, обеспечивая при

этом небольшое давление, чтобы поднять его под кожей. Затем жидкость очень медленно вводят, образуя пузырек или шишку на поверхности кожи, после чего следует медленное извлечение иглы.

[0470] Были описаны устройства, специально предназначенные для введения жидких агентов в кожу или через кожу, например устройства, описанные в WO 99/34850 и EP 1092444, а также устройства для струйных инъекций, описанные, например, в WO 01/13977; патент США №5480381, патент США №5599302, патент США № 5334144, патент США № 5993412, патент США № 5649912, патент США № 5569189, патент США № 5704911, патент США № 5383851, патент США № 5893397, патент США № 5466220, патент США № 5339163, патент США № 5312335, патент США № 5503627, патент США № 5064413, патент США № 5520639, патент США № 4596556, патент США № 4790824, патент США № 4941880, патент США № 4940460, WO 97/37705 и WO 97/13537. Другие способы внутрикожного введения вакцинных препаратов могут включать обычные шприцы и иглы или устройства, предназначенные для баллистической доставки твердых вакцин (WO 99/27961) или трансдермальные пластыри (WO 97/48440; WO 98/28037); или наносят на поверхность кожи (трансдермальная или чрескожная доставка WO 98/20734; WO 98/28037).

[0471] Как описано выше, фармацевтические композиции (*например*, вакцины) можно вводить в виде однократной дозы или в виде множественных доз. Следует понимать, что введение представляет собой однократную «дозу» при условии, что все соответствующие компоненты вводятся субъекту в пределах временного окна; не обязательно, чтобы каждый компонент присутствовал в одной композиции. Например, введение двух разных иммуногенных композиций в течение периода менее 24 часов считается однократной дозой. Приведем лишь один пример: иммуногенные композиции, содержащие разные антигенные компоненты, можно вводить в отдельных композициях, но как часть однократной дозы. Как отмечалось выше, такие отдельные композиции можно вводить разными путями или одним и тем же путем. Альтернативно или дополнительно, в вариантах осуществления, где вакцина содержит комбинацию иммуногенных композиций и дополнительных типов активных агентов, иммуногенные композиции можно вводить одним путем, а второй активный агент можно вводить тем же путем или другим путем.

[0472] Фармацевтические композиции (*например*, вакцины) вводят в таких количествах и в течение такого времени, которые необходимы для достижения желаемого результата. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения вакцинная композиция содержит иммунологически эффективное количество по меньшей мере иммуногенной композиции. Точное количество, необходимое для достижения иммунологически эффективного количества, может варьироваться в зависимости от иммуногенной композиции и от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, стадии заболевания, конкретной фармацевтической смеси, его способа введения и тому подобного.

[0473] Количество полипептидного антигена(-ов), полисахаридного антигена(-ов) или конъюгата(-ов) в каждой дозе фармацевтической композиции (*например*, вакцины)

выбрано таким образом, чтобы вакцина при введении, как описано в данном документе, вызывала соответствующий иммунопротективный ответ без значительных побочных эффектов.

[0474] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая описанный в данном документе иммуногенный комплекс, индуцирует ответ клеток T_H1 и/или T_H17 при введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая иммуногенный комплекс, описанный в данном документе, индуцирует опсонический/бактерицидный ответ против *S. pneumoniae* при введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая иммуногенный комплекс, описанный в данном документе, снижает скорость трансмиссии и/или колонизации *S. pneumoniae* при введении субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая иммуногенный комплекс, описанный в данном документе, снижает скорость трансмиссии и/или колонизации поверхностей слизистых оболочек *S. pneumoniae* при введении субъекту.

[0475] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая описанный в данном документе иммуногенный комплекс, снижает скорость трансмиссии и/или колонизации носоглотки или легких *S. pneumoniae* при трансмиссии. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая иммуногенный комплекс, описанный в данном документе, ингибирует или ослабляет бессимптомную инфекцию, вызванную *S. pneumoniae*, при введении субъекту.

[0476] Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ иммунизации субъекта против инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества иммуногенного комплекса, описанного в данном документе. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ иммунизации субъекта против инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества иммуногенного комплекса, описанного в данном документе. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ иммунизации субъекта против инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества композиции вакцины, описанной в данном документе. Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ иммунизации субъекта против инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества композиции вакцины, описанной в данном документе.

[0477] В некоторых вариантах осуществления предложен иммуногенный комплекс, иммуногенная композиция (например, вакцина) или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, для применения в терапии. Например, описанная в данном документе вакцина для применения при лечении или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* у субъекта, такого как субъект-человек. В некоторых вариантах осуществления предложен иммуногенный комплекс, иммуногенная композиция (например, вакцина) или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе,

для применения в лечении или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* у субъекта, такого как субъект-человек. Дополнительные варианты осуществления предусматривают применение иммуногенного комплекса, иммуногенной композиции (например, вакцины) или фармацевтической композиции, как описано в данном документе, при производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*. Характеристики способов лечения или предотвращения, описанные в данном документе, в равной степени применимы к иммуногенному комплексу, иммуногенной композиции (например, вакцине) или фармацевтической композиции для применения, или к применению иммуногенного комплекса, иммуногенной композиции (например, вакцины) или фармацевтической композиции при производстве лекарственного препарата.

Комбинированная профилактика или комбинированная терапия

[0478] В некоторых вариантах осуществления иммуногенный комплекс, иммуногенная композиция, вакцина или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными агентами. В некоторых вариантах осуществления агенты представляют собой дополнительные вакцины. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой или содержит PCV13. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой или содержит PCV20. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой или содержит PPSV23. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой или содержит антибиотик.

Дозирование

[0479] В некоторых вариантах осуществления введение иммуногенной композиции (например, вакцины), описанной в данном документе, может включать доставку однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение может включать начальную дозу, за которой следует одна или более дополнительных доз иммунизации, разделенных соответствующими промежутками времени. Схема иммунизации представляет собой программу введения одной или более определенных доз одной или более указанных пневмококковых вакцин одним или более конкретными путями введения в одном или более определенных возрастах субъекта.

[0480] В настоящем изобретении предложены способы иммунизации, которые включают введение по меньшей мере одной дозы вакцины младенцу. В некоторых вариантах осуществления субъекту-младенцу исполнилось 18 месяцев или меньше. В некоторых вариантах осуществления субъекту-младенцу исполнилось 12 месяцев или меньше. В некоторых вариантах осуществления субъект-младенец ранее получил одну или более доз конъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины; в других вариантах осуществления субъект-младенец не получал пневмококковыми вакцинами. В некоторых вариантах осуществления субъект-младенец ранее был инфицирован или подвергся инфицированию *S. pneumoniae*.

[0481] В данном документе предложены способы иммунизации, которые включают

введение по меньшей мере одной дозы вакцины субъекту-ребенку раннего возраста. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта-ребенка раннего возраста составляет 5 лет или меньше. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта-ребенка раннего возраста составляет 4 года или меньше. В некоторых вариантах осуществления субъект-ребенок ясельного возраста ранее получил одну или более доз конъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины; в других вариантах осуществления субъект-ребенок раннего возраста не получал пневмококковыми вакцинами. В некоторых вариантах осуществления субъект-ребенок раннего возраста ранее был инфицирован или подвергался инфицированию *S. pneumoniae*.

[0482] В настоящем изобретении предложены способы иммунизации, которые включают введение по меньшей мере одной дозы вакцины несовершеннолетнему субъекту. В некоторых вариантах осуществления несовершеннолетнему субъекту исполнилось 18 лет или меньше. В некоторых вариантах осуществления несовершеннолетнему субъекту исполнилось 15 лет или меньше. В некоторых вариантах осуществления несовершеннолетний субъект ранее получил одну или более доз конъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины; в других вариантах осуществления несовершеннолетний субъект не получал пневмококковыми вакцинами. В некоторых вариантах осуществления несовершеннолетний субъект ранее был инфицирован или подвергался инфицированию *S. pneumoniae*.

[0483] В настоящем изобретении предложены способы иммунизации, которые включают введение по меньшей мере одной дозы вакцины взрослому субъекту. В некоторых вариантах осуществления взрослый субъект старше около 50 лет. В некоторых вариантах осуществления взрослый субъект старше около 65 лет. В некоторых вариантах осуществления взрослый субъект ранее получил одну или более доз конъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины; в других вариантах осуществления взрослый субъект не получал пневмококковыми вакцинами. В некоторых вариантах осуществления взрослый субъект ранее был инфицирован или подвергался инфицированию *S. pneumoniae*.

[0484] Схемы иммунизации настоящего изобретения предназначены для индукции иммунного ответа (*например*, иммунопротективного ответа) у субъекта, достаточного для снижения по меньшей мере одного показателя, выбранного из группы, состоящей из заболеваемости, распространенности, частоты и/или степени тяжести по меньшей мере одной инфекции, заболевания или расстройства, и/или по меньшей мере одного суррогатного маркера инфекции, заболевания или расстройства в популяции и/или субпопуляции субъектов(-а). Дополнительная схема иммунизации представляет собой схему, которая имеет такой эффект по сравнению со стандартной схемой, которую она дополняет. В дополнительной схеме может потребоваться дополнительные введения и/или супраиммуногенные дозы иммуногенных композиций, описанных в данном документе, которые есть в стандартной схеме, или для введения вакцин, не являющихся частью стандартной схемы. Полная схема иммунизации по настоящему изобретению может включать как стандартную, так и дополнительную схемы. Иллюстративные графики

вакцинации приведены в иллюстративных целях. Подробные описания способов оценки иммуногенного ответа, обсуждаемые в данном документе, позволяют вносить изменения в схемах иммунизации образцов без излишнего экспериментирования.

[0485] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое введение пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда субъекту исполняется более около 2 недель, более около 5 недель, более около 1 года, более около 2 лет, более около 15 лет или старше 18 лет.

[0486] В некоторых вариантах осуществления первого введения пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда субъекту исполняется около двух месяцев. В некоторых вариантах осуществления второго введения пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда субъекту исполняется около четырех месяцев. В некоторых вариантах осуществления третьего введения пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда субъекту исполняется около шести месяцев. В некоторых вариантах осуществления четвертого введения пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда возраст субъекта составляет от около двенадцати месяцев до около пятнадцати месяцев.

[0487] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое введение пневмококковой иммуногенной композиции (например, вакцины) осуществляют, когда субъекту исполняется более около 50 лет, более около 55 лет, более около 60 лет, более около 65 лет или более около 70 лет.

[0488] В некоторых вариантах осуществления применяется однократное введение иммуногенной композиции (например, вакцины). Возможно, что цели настоящего изобретения могут быть достигнуты при однократном введении, особенно когда один или более используемых полипептидов, полисахаридов и/или иммуногенных комплексов или их комбинаций из иммуногенной композиции (например, вакцины) являются сильными, и в такой ситуации схемы однократной дозы достаточно, чтобы вызвать длительный иммунопротективный ответ.

[0489] В определенных вариантах осуществления желательно вводить две или более дозы иммуногенной композиции (например, вакцины) для большей иммунозащитной эффективности и охвата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления количество доз составляет по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или более доз. Не существует установленного максимального количества доз, однако хорошей клинической практикой является не проводить иммунизацию чаще, чем это необходимо для достижения желаемого эффекта.

[0490] Не ограничиваясь теорией, первая доза иммуногенной композиции (например, вакцины), введенная согласно изобретению, может считаться «праймирующей» дозой. При введении по схеме в виде праймирующей дозы иммуногенную композицию (например, вакцину) можно считать «праймирующей вакциной». В определенных вариантах осуществления в схему иммунизации включено более одной дозы. В таком

случае последующая доза может считаться «бустерной» дозой. При введении по схеме в виде бустерной дозы иммуногенную композицию (например, вакцину) можно рассматривать как «бустерную вакцину». В некоторых вариантах осуществления иммуногенную композицию (например, вакцину) можно вводить по схеме в виде праймирующей вакцины и в виде бустерной вакцины.

[0491] Начальная доза может быть введена наивному субъекту (субъекту, который ранее никогда не получал конъюгированную полисахаридную вакцину). В некоторых вариантах осуществления праймирующая доза может быть введена субъекту, который ранее получал конъюгированную полисахаридную вакцину, по меньшей мере, за пять или более лет до введения начальной дозы вакцины согласно изобретению. В других вариантах осуществления праймирующая доза может быть введена субъекту, который ранее получал конъюгированную полисахаридную вакцину по меньшей мере за двадцать или более лет до введения праймирующей вакцины согласно изобретению.

[0492] Если схема иммунизации предусматривает введение двух или более отдельных доз, учитывается интервал между дозами. Интервал между двумя последовательными дозами может быть одинаковым на протяжении всей схемы иммунизации или может меняться по мере с возрастом субъекта. В схемах иммунизации по настоящему изобретению после введения первой дозы вакцины существует первый интервал перед введением следующей дозы. Первый интервал, как правило, составляет по меньшей мере 2 недели, 1 месяц, 6 недель, 2 месяца, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев или дольше. Если вводят более одной последующей дозы, между такими последующими дозами могут быть предусмотрены вторые (или более продолжительные) интервалы. В некоторых вариантах осуществления все интервалы между последующими дозами имеют одинаковую продолжительность; в других вариантах осуществления вторые интервалы могут различаться по продолжительности. В некоторых вариантах осуществления интервал между последующими дозами может составлять по меньшей мере около 12 месяцев, по меньшей мере около 15 месяцев, по меньшей мере около 18 месяцев, по меньшей мере около 21 месяца или по меньшей мере около 2 лет. В определенных вариантах осуществления интервал между дозами может составлять до 3 лет, до около 4 лет или до около 5 лет, или 10 лет или более. В определенных вариантах осуществления интервалы между последующими дозами могут уменьшаться с возрастом субъекта.

[0493] Специалистам в данной области техники будет понятно, что множество возможных комбинаций и подкомбинаций различных условий выбора времени первого введения, кратчайшего интервала, наибольшего интервала и общего количества введений (в абсолютном выражении или в пределах заявленного периода) существуют, и все эти комбинации и подкомбинации следует рассматривать как находящиеся в рамках задумки изобретателя, хотя и не перечисленные в данном документе явно.

Анализы для определения иммунного ответа

[0494] В некоторых вариантах осуществления способ оценки иммуногенности иммуногенной композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение

и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminox, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью опсонофагоцитарного уничтожения (ОРК), сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полипептид, который присутствует в иммуногенной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полисахарид, присутствующий в иммуногенной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в иммуногенной композиции.

[0495] В некоторых вариантах осуществления способ оценки эффективности иммуногенной композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminox, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью ОРК, сывороточного бактерицидного теста (SBA), интернализации, нейтрализации активности, агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий или уменьшение бактерий на поверхностях слизистых оболочек или в кровотоке, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенной композиции. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления

контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полипептид, который присутствует в иммуногенной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полисахарид, присутствующий в иммуногенной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в иммуногенной композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в иммуногенной композиции.

[0496] В некоторых вариантах осуществления способ оценки иммуногенности вакцинной композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminex, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью ОРК, сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полисахарид, присутствующий в вакцинной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции.

[0497] В некоторых вариантах осуществления способ оценки эффективности иммуногенной композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminex, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью ОРК,

сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полисахарид, присутствующий в вакцинной композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в вакцинной композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в вакцинной композиции.

[0498] В некоторых вариантах осуществления способ оценки иммуногенности фармацевтической композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminex, проточной цитометрии, ответ клеток T_H1/T_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью ОРК, сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в фармацевтической композиции, и не содержать антигенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции, и не

содержать антигенный полисахарид, присутствующий в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в фармацевтической композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции.

[0499] В некоторых вариантах осуществления способ оценки эффективности фармацевтической композиции, описанной в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminex, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с помощью ОРК, сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава. В некоторых вариантах осуществления иммунный ответ сравнивают с контрольной композицией. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полисахарид, присутствующий в фармацевтической композиции, и не содержать антигенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать антигенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции, и не содержать антигенный полисахарид, присутствующий в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления контрольная композиция может содержать адъювант, присутствующий в фармацевтической композиции, и не содержать антигенный полисахарид и/или иммуногенный полипептид, присутствующий в фармацевтической композиции.

[0500] В некоторых вариантах осуществления способ оценки иммуногенности и/или эффективности иммуногенного комплекса включает оценку иммунного ответа на иммуногенные или вакцинные композиции, содержащие один или более иммуногенных комплексов. В некоторых вариантах осуществления способ оценки иммуногенности и/или эффективности иммуногенного комплекса, описанного в данном документе, включает оценку, измерение и/или сравнение иммунного ответа с использованием одного или более биоанализов *in vitro*, включая ответы В-клеток и Т-клеток, такие как уровни антител по ИФА, мультиплексному ИФА, MSD, Luminex, проточной цитометрии, ответ клеток Т_H1/Т_H17, измерение уровня цитокинов и функциональные уровни антител, измеренные с

помощью ОРК, сывороточного бактерицидного теста (SBA), агглютинации, подвижности, цитотоксичности или адгезии; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава.

[0501] Вообще говоря, может быть желательно оценить гуморальные реакции, клеточные реакции и/или взаимодействие между ними. При оценке гуморальных ответов титры и/или типы антител (*например*, общий IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgA и т. д.), специфичные к полисахаридам или полипептидам конкретных патогенов (серотипспецифическими или консервативными для двух или более серотипов) могут быть определены, *например*, до и/или после введения праймирующей или бустерной дозы вакцины (и/или по сравнению с уровнями антител в отсутствие антигенной стимуляции). Клеточные ответы можно оценивать путем мониторинга реакций, таких как реакции гиперчувствительности замедленного типа и т.д., на белок-носитель. Клеточные ответы также можно измерить непосредственно путем оценки ответа моноцитов из мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) на стимуляцию представляющими интерес антигенами. Популяции предшественников В клеток и В-клеток памяти можно оценивать с помощью иммуноферментных анализов (ELISpot), направленных против полисахаридов или полипептидов конкретных патогенов.

[0502] Для определения уровней и/или активности антител в сыворотках субъектов можно использовать любой из множества анализов. Подходящие анализы включают, *например*, анализы связывания лиганда, такие как радиоиммуноанализ (РИА), ИФА и мультиплексные анализы (Luminex, Bioplex, MSD); функциональные анализы, такие как анализы опсонофагоцитирующей активности или анализы интернализации; и анализы *in vivo* на животных моделях пневмококкового заболевания (*например*, пневмонии, бактериемии, менингита, сепсиса, среднего отита, колонизации носоглотки). Параметры анализов *in vivo* включают клиренс бактерий из поверхностей слизистых оболочек или кровотока, уменьшение или предотвращение бактериемии, менингита, сепсиса или среднего отита, уменьшение или предотвращение колонизации носоглотки, ингибирование или ослабление бессимптомной инфекции, снижение смертности, а также пассивную и активную защиту после заражения пневмококковыми патогенами, которые являются мишенями иммуногенного состава.

[0503] При помощи метода РИА выявляют специфические антитела путем инкубации сывороток с радиоактивно мечеными полисахаридами или полипептидами в суспензии (*например*, Schiffman et al, 1980). Затем комплексы антиген-антитело осаждают сульфатом аммония и радиоактивно меченые гранулы анализируют на количество

импульсов в минуту (имп/мин).

[0504] В методе обнаружения при помощи ИФА специфические антитела из сывороток вакцинированных субъектов количественно оценивают путем инкубации с полисахаридами или полипептидами (серотипспецифическими или консервативными для двух или более серотипов), которые были адсорбированы на твердой подложке (*например*, Koskela and Leinonen (1981); Kojima et al, 1990; Concepcion and Frasch, 2001). Связанное антитело обнаруживают с помощью конъюгированных с ферментом вторичных детектирующих антител. ИФА также позволяет изотипировать и разделить на подклассы иммунный ответ (*например*, IgM и IgG или IgG1 и IgG2) с использованием вторичных антител, специфичных для изотипа или подкласса, и может быть адаптирован для оценки авидности антител (Anttila et al, 1998; Romero-Steiner et al, 2005). Мультиплексные анализы (*например*, Luminex) облегчают одновременное обнаружение антител к нескольким антигенам. Капсульный полисахарид(-ы) или полипептиды конъюгированы со спектрально различными микрогранулами, которые смешиваются и инкубируются с сывороткой. Антитела, связанные с полисахаридами или полипептидами на покрытых микрогранулах, выявляют с использованием вторичных антител (*например*, конъюгированного с R-фикоэритрином козьего антитела к IgG человека).

[0505] Подход к оценке функциональных антител в сыворотке представляет собой анализ опсонофагоцитирующей активности (ОРА) или анализ опсонофагоцитирующей активности в концентрированной смеси (СОРА), который определяет количественно только те антитела, которые могут опсонизировать бактерии, что приводит к поглощению и уничтожению бактерий. В стандартном анализе используются фагоцитарные эффекторные клетки человека, источник комплемента, бактерии и разбавленные сыворотки. Результатом анализа является сывороточный титр в конечной точке, при котором происходит уничтожение $\geq 50\%$ по сравнению с бактериями, инкубированными только с комплементом и человеческими клетками (Romero-Steiner et al, 1997). Этот ОРА в отношении уничтожения также может быть мультиплексирован за счет применения штаммов-мишеней патогена, которые несут различные маркеры устойчивости к антибиотикам (Kim et al, 2003). Другой тип мультиплексного опсонического анализа представляет собой неуничтожающий анализ, в котором поглощение фагоцитарными эффекторными клетками флуоресцентно окрашенного инкапсулированного патогена или флуоресцентных микрогранул, конъюгированных с антигенными полисахаридами или полипептидами целевого патогена в присутствии разбавленных сывороток плюс источник комплемента, оценивается в проточной цитометрии (Martinez et al, 1999). Опсоническая активность сывороточного антитела плюс комплемент также может быть оценена путем измерения окислительного ответа фагоцитирующих эффекторных клеток человека на поглощенный патоген (Munro et al. 1985; Ojo-Amaize et al. 1995).

[0506] Некоторые модельные системы *in vivo* можно использовать для оценки защиты, обеспечиваемой сывороточными антителами, индуцированными вакцинами по настоящему изобретению. В таких системах пассивной защиты мышам или крысам вводят

патоген плюс разбавленные сыворотки и определяют конечный сывороточный титр в конечной точке, который обеспечивает защиту от пневмонии, бактериемии, колонизации органов или тканей или смертности (Stack et al. 1998; Saeland et al. 2000).

[0507] В некоторых вариантах осуществления эффективность вакцинации может быть определена путем анализа одного или более уровней цитокинов путем стимуляции Т-клеток субъекта после вакцинации. Один или более уровней цитокинов можно сравнить с одним или более уровнями цитокинов у одного и того же субъекта до вакцинации. Повышенные уровни одного или более цитокинов, например, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение по сравнению с уровнями цитокинов до иммунизации, могут указывать на повышенный ответ на вакцину. В некоторых вариантах осуществления один или более цитокинов выбраны из GM-CSF; ИЛ-1 α ; ИЛ-1 β ; ИЛ-2; ИЛ-3; ИЛ-4; ИЛ-5; ИЛ-6; ИЛ-7; ИЛ-8; ИЛ-10; ИЛ-12; ИЛ-17A, ИЛ-17F или другие члены семейства ИЛ-17; ИЛ-22; ИЛ-23; ИФН- α ; ИФН- β ; ИФН- γ ; MIP-1 α ; MIP-1 β ; TFR- β ; ФНО- α или ФНО- β . В неограничивающем примере эффективность вакцинации может быть определена путем анализа уровней ИЛ-17 (особенно ИЛ-17A) путем стимуляции Т-клеток субъекта после вакцинации. Уровни ИЛ-17 можно сравнить с уровнями ИЛ-17 у того же субъекта перед вакцинацией. Повышенные уровни ИЛ-17 (*например*, ИЛ-17A), например, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение, будут указывать на повышенное ответ на вакцину.

[0508] В некоторых вариантах осуществления можно анализировать нейтрофилы в присутствии Т-клеток или антител пациента на предмет уничтожения пневмококков. Повышенное уничтожение пневмококков, например, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение, будет указывать на повышенный ответ на вакцину. Например, можно измерить активацию клеток T_H17, причем повышенная активация клеток T_H17, такая как 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение, коррелирует с повышенным ответом на вакцину. В другом неограничивающем примере можно измерить активацию клеток T_H1, причем повышенная активация клеток T_H1, такая как 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение, коррелирует с повышенным ответом на вакцину. Можно также измерить уровни антитела, специфичного к вакцине, причем повышенные уровни специфического антитела, например, 1,5-кратное, 2-кратное, 5-кратное, 10-кратное, 20-кратное, 50-кратное или 100-кратное или большее увеличение, коррелируют с повышенной эффективностью вакцины. В некоторых вариантах осуществления используются два или более из этих анализов. Например, можно измерить уровни ИЛ-17 и уровни специфических для вакцин антител. В качестве альтернативы можно следить за эпидемиологическими маркерами, такими как частота, тяжесть или продолжительность пневмококковой инфекции у вакцинированных лиц по сравнению с невакцинированными.

[0509] Эффективность вакцины также можно анализировать в различных модельных

системах, таких как модель заражения мышей. Например, можно использовать линии мышей BALB/c или C57BL/6. После введения исследуемой вакцины (однократной или многократной) экспериментатор вводит дозу для заражения *S. pneumoniae*. В некоторых случаях дозы для заражения, вводимой интраназально, достаточно, чтобы вызвать колонизацию *S. pneumoniae* (особенно назальную колонизацию) у невакцинированных животных, а в некоторых случаях дозы для заражения, вводимой посредством аспирации, достаточно, чтобы вызвать сепсис и высокий уровень летальности у невакцинированных животных. В некоторых случаях дозы для заражения, вводимой внутривенно, достаточно, чтобы вызвать сепсис и привести к высокой летальности у невакцинированных животных. В некоторых случаях дозы для заражения, вводимой посредством внутривенной инъекции, достаточно, чтобы вызвать сепсис и привести к высокой летальности у невакцинированных животных. Затем можно измерить снижение колонизации или снижение летальности у вакцинированных животных.

[0510] Некоторые модельные системы *in vivo* можно использовать для оценки защиты, обеспечиваемой сывороточными антителами, индуцированными вакцинами по настоящему изобретению. В таких системах пассивной защиты мышам или крысам вводят патоген плюс разбавленные сыворотки и определяют конечный сывороточный титр в конечной точке, который обеспечивает защиту от бактериемии, колонизации органов или тканей или смертности (Stack et al. 1998; Saeland et al. 2000).

Наборы

[0511] Настоящее изобретение также обеспечивает наборы для получения иммуногенного комплекса, как описано в данном документе, которые могут быть использованы исследователем для адаптации иммуногенного комплекса с их предпочтительными антигенами, *например*, в исследовательских целях для оценки действия антигена или комбинации антигенов в отношении иммунной реакции. Такие наборы можно приготовить из легкодоступных материалов и реагентов. Например, такие наборы могут содержать любой один или более из следующих материалов: контейнер, содержащий полисахарид, сшитый с множеством первых аффинных молекул; контейнер, содержащий комплементарную аффинную молекулу, которая ассоциируется с первой аффинной молекулой, причем комплементарная аффинная молекула ассоциируется с антигеном или белком-носителем; контейнер, содержащий антиген; контейнер, содержащий белок-носитель; контейнер, содержащий антиген, ассоциированный с комплементарной аффинной молекулой; контейнер, содержащий белок-носитель, ассоциированный с комплементарной аффинной молекулой.

[0512] В еще одном варианте осуществления набор содержит контейнер, содержащий полисахарид; контейнер, содержащий множество первых аффинных молекул; и контейнер, содержащий сшивающий реагент для сшивания первых аффинных молекул с полисахаридом, например, но не ограничиваясь ими, CDAP (1-циано-4-диметиламинопиридиний тетрафторборат) и EDC (1-этил-3-[3-диметиламинопропил] карбодиимид гидрохлорид).

[0513] В еще одном варианте осуществления набор содержит контейнер, содержащий антиген или белок-носитель, и контейнер, содержащий комплементарную аффинную молекулу, которая ассоциируется с первой аффинной молекулой. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит средства для присоединения комплементарной аффинной молекулы к антигену или белку-носителю, где средство может быть сшивающим реагентом или каким-либо промежуточным слитым белком.

[0514] В некоторых вариантах осуществления набор может содержать по меньшей мере один фактор костимуляции, который может быть добавлен к полимеру. В некоторых вариантах осуществления набор содержит сшивающий реагент, например, но не ограничиваясь ими, CDAP (1-циано-4-диметиламинопиридиний тетрафторборат); EDC (1-этил-3-[3-диметиламинопропил] карбодиимид гидрохлорид); натрий цианоборгидрид; бромид цианоген; и аммоний бикарбонат/йодуксусную кислоту для связывания кофактора с полимером.

[0515] Для применения в описанных в данном документе способах можно приготовить множество наборов и компонентов, в зависимости от предполагаемого использования набора, конкретного антигена-мишени и потребностей пользователя.

Иллюстративные варианты осуществления

[0516] Иллюстративные варианты осуществления, описанные ниже, также входят в объем настоящего изобретения:

1. Вакцина, содержащая один или более видов иммуногенных комплексов, причем иммуногенный комплекс по меньшей мере одного из видов содержит:

(a) биотинилированный полисахаридный антиген; и

(b) слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) полипептид негемолитического пневмолизина (Ply), содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа, или его антигенный фрагмент; и

(iii) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент;

при этом биотинилированный полисахаридный антиген нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка с образованием иммуногенного комплекса.

2. Вакцина по варианту осуществления 1, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*.

3. Вакцина по варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F,

42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

4. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

5. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

6. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

7. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, и 33F.

8. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B и 38.

9. Вакцина, содержащая:

множество иммуногенных комплексов, содержащих:

(a) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48; и

(b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%,

по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

10. Вакцина по варианту осуществления 9, в которой множество иммуногенных комплексов дополнительно содержит:

(a) множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48; и

(b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

11. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены

одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

12. Вакцина по варианту осуществления 11, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

13. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9-12, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

14. Вакцина по варианту осуществления 13, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

15. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

16. Вакцина по варианту осуществления 15, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

17. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 15, и 16, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

18. Вакцина по варианту осуществления 17, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

19. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены

одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

20. Вакцина по варианту осуществления 19, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

21. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 19, и 20, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

22. Вакцина по варианту осуществления 21, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

23. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

24. Вакцина по варианту осуществления 23, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

25. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 23, и 24, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

26. Вакцина по варианту осуществления 25, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

27. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

28. Вакцина по варианту осуществления 27, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены

каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

29. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 27, и 28, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

30. Вакцина по варианту осуществления 29, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

31. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

32. Вакцина по варианту осуществления 31, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

33. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 31, и 32, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

34. Вакцина по варианту осуществления 33, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

35. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 16F, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

36. Вакцина по варианту осуществления 35, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 16F, 17F, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

37. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 35, и 36, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F, и 33F.

38. Вакцина по варианту осуществления 37, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены

каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F.

39. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, и 22F.

40. Вакцина по варианту осуществления 39, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, и 22F.

41. Вакцина по варианту осуществления 9, 10, 39 и 40, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 6B, 6C, 7C, 9V, 15A, 15B, 16F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

42. Вакцина по варианту осуществления 41, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6B, 6C, 7C, 9V, 15A, 15B, 16F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

43. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6B, 6C, 7C, 9V, 15A, 15B, 16F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

44. Вакцина по варианту осуществления 43, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из серотипов *Streptococcus pneumoniae* 1, 4, 6B, 6C, 7C, 9V, 15A, 15B, 16F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

45. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 43, и 44, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, и 22F.

46. Вакцина по варианту осуществления 45, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, и 22F.

47. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38.

48. Вакцина по варианту осуществления 47, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 3, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14,

15A, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38.

49. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 47, и 48, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F.

50. Вакцина по варианту осуществления 49, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F.

51. Вакцина по варианту осуществления 10, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 16F, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38.

52. Вакцина по варианту осуществления 51, в которой множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 2, 5, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 16F, 17F, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B, и 38.

53. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9, 10, 51, и 52, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены из одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F.

54. Вакцина по варианту осуществления 53, в которой множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахаридные антигены каждого из *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 4, 6A, 6B, 9V, 15B, 18C, 19A, 23F, и 33F.

55. Вакцина по любому из вариантов осуществления 10-12, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 47, 48, 51, и 52, в которой каждый из множества вторых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

56. Вакцина по любому из вариантов осуществления 10-12, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 47, 48, 51, 52, и 55, в которой каждый из множества вторых слитых белков имеет SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

57. Вакцина по любому из предшествующих вариантов осуществления, в которой слитый белок или каждый из множества первых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 58, или SEQ ID NO: 59.

58. Вакцина по любому из предыдущих вариантов осуществления, в которой слитый белок или каждый из множества первых слитых белков имеет SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 58 или SEQ ID NO: 59.

59. Вакцина по любому из предшествующих вариантов осуществления 9-58, в которой множество иммуногенных комплексов содержит один вид иммуногенных комплексов, причем указанный вид содержит полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

60. Вакцина по любому из предшествующих вариантов осуществления 9-59, в которой множество иммуногенных комплексов содержит два или более различных видов иммуногенных комплексов, причем каждый вид содержит полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

61. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9-60, в которой множество иммуногенных комплексов содержит тридцать или более, тридцать один или более или тридцать два или более различных видов иммуногенных комплексов, причем каждый вид содержит полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

62. Вакцина по любому из вариантов осуществления 9-61, в которой множество иммуногенных комплексов содержит тридцать три или более различных видов иммуногенных комплексов, причем каждый вид содержит полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

63. Вакцина по любому из предшествующих вариантов осуществления 9-62, в которой множество иммуногенных комплексов содержит тридцать четыре или более различных видов иммуногенных комплексов, причем каждый вид содержит полисахаридный антиген одного серотипа *Streptococcus pneumoniae*.

64. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%,

по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 16F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную

последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 11А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго

слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 12F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 14, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 17F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18C, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 20B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

65. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

66. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

причем слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

20В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка.

67. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 11А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 12F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

14, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 17F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 20В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

68. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого

слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 11А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

69. Вакцина по варианту осуществления 68, дополнительно содержащая:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка

70. Вакцина по любому из вариантов осуществления 60-69, в которой вакцина содержит стехиометрически равное по массе соотношение каждого из полисахаридных антигенов различных видов.

71. Вакцина по любому из вариантов осуществления 60-69, в которой вакцина содержит по меньшей мере один из полисахаридных антигенов разных видов в стехиометрически различном по массе соотношении.

72. Вакцина по любому из вариантов осуществления 60-69, в которой вакцина содержит стехиометрически различное по массе соотношение каждого из полисахаридных антигенов различных видов.

73. Вакцина по любому из предшествующих вариантов осуществления, в которой биотинсвязывающий фрагмент представляет собой (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

74. Негемолитический белок пневмолизина (Ply), содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа

75. Негемолитический пневмолизин по варианту осуществления 74, в которой негемолитический пневмолизин обладает более низкой гемолитической активностью, чем для эквивалентной концентрации пневмолизина дикого типа

76. Негемолитический пневмолизин по варианту осуществления 75, в котором гемолитическая активность негемолитического пневмолизина на по меньшей мере 25%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере на 85% или на по меньшей мере 95% ниже, чем для эквивалентной концентрации пневмолизина дикого типа.

77. Негемолитический пневмолизин по любому из вариантов осуществления 74-76,

в котором аминокислотные остатки 1-470 пневмолизина дикого типа имеют аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

78. Негемолитический пневмолизин по любому из вариантов осуществления 74-77, в котором негемолитический пневмолизин содержит следующие мутации в пневмолизине *Streptococcus pneumoniae* дикого типа: (i) остаток 294 G на P; (ii) остаток 385 D на N; (iii) остаток 428 C на G; и (iv) остаток 433 W на F.

79. Негемолитический пневмолизин по любому из вариантов осуществления 74-78, в котором негемолитический пневмолизин содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

80. Нуклеиновая кислота, которая содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую негемолитический пневмолизин согласно любому из вариантов осуществления 62-65.

81. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 80, в которой нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 14 или SEQ ID NO: 15.

82. Слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) полипептид негемолитического пневмолизина (Ply), содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа, или его антигенный фрагмент; и

(iii) полипептид SP0435 или его антигенная часть.

83. Слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающую часть;

(ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, или его антигенную часть; и

(iii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенную часть.

84. Слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающую часть;

(ii) первый полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100%

идентичности с SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, или его антигенную часть;

(iii) второй полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенную часть; и

(iv) первый линкер, расположенный между биотинсвязывающим фрагментом и первым полипептидом, и/или второй линкер, расположенный между первым полипептидом и вторым полипептидом.

85. Слитый белок по варианту осуществления 84, в котором первый линкер и/или второй линкер содержат аминокислотную последовательность GGGGSSS (SEQ ID NO: 30).

86. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-85, в котором биотинсвязывающий фрагмент связан на С-конце с первым полипептидом.

87. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-85, в котором биотинсвязывающий фрагмент связан на N-конце с первым полипептидом.

88. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-87, в котором первый полипептид на С-конце связан со вторым полипептидом.

89. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-87, в котором первый полипептид на N-конце связан со вторым полипептидом.

90. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-89, в котором второй полипептид на С-конце связан с биотинсвязывающим фрагментом.

91. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-89, в котором второй полипептид на N-конце связан с биотинсвязывающим фрагментом.

92. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-91, дополнительно содержащий His-метку.

93. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-92, содержащий аминокислотную последовательность
SEQ ID NO: 2.

94. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-93, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

95. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-94, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 8.

96. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-95, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19 или SEQ ID NO: 58.

97. Слитый белок согласно любому из вариантов осуществления 82-96, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 20 или SEQ ID NO: 59.

98. Слитый белок по любому из вариантов осуществления 82-97, в котором слитый белок представляет собой SPP2.

99. Нуклеиновая кислота, которая содержит последовательность, кодирующую слитый белок по любому из вариантов осуществления 80-98.

100. Нуклеиновая кислота по варианту осуществления 99, в которой последовательность имеет по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 62.

101. Иммуногенный комплекс, содержащий биотинилированный полисахаридный антиген, нековалентно связанный со слитым белком по любому из вариантов осуществления 68-84.

102. Иммуногенный комплекс по варианту осуществления 101, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*.

103. Иммуногенный комплекс по варианту осуществления 101 или варианту осуществления 102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

104. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

105. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

106. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

107. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, и 33F.

108. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в

котором биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из одного или более из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

109. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1.

110. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В.

111. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V.

112. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В.

113. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F.

114. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А.

115. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В.

116. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F.

117. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-102, в котором биотинилированный полисахаридный антиген представляет собой *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F.

118. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-117, в котором биотинсвязывающий фрагмент представляет собой полипептид, содержащий (i) аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или (ii) аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере

99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

119. Иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления пп. 101-118, имеющий соотношение слитого белка к полисахаридному антигену около 1:1, около 2:1, около 3:1, около 4:1, около 5:1, около 6:1, около 7:1, около 8:1, около 9:1 или около 10:1 по массе.

120. Вакцина, содержащая один или более иммуногенных комплексов по любому из вариантов осуществления 101-119.

121. Фармацевтическая композиция, содержащая вакцину по любому из вариантов осуществления 1-73 и 120 и фармацевтически приемлемый носитель.

122. Фармацевтическая композиция, содержащая иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-119 и фармацевтически приемлемый носитель.

123. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 121 или варианту осуществления 122, дополнительно содержащая один или более адъювантов.

124. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123, в которой один или более адъювантов представляют собой или содержат фактор стимуляции.

125. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 123 или варианту осуществления 124, в которой один или более адъювантов выбраны из группы, состоящей из фосфата алюминия, гидроксида алюминия и фосфатированного гидроксида алюминия.

126. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 123-125, в которой один или более адъювантов представляют собой или содержат фосфат алюминия.

127. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-126, в которой фармацевтическая композиция составлена для инъекции.

128. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-127, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция индуцирует иммунный ответ.

129. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 128, в которой иммунный ответ включает образование антител и/или ответ В-клеток.

130. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 128 или варианту осуществления 129, в которой иммунный ответ включает ответ CD4⁺ Т-клеток (например, ответ T_H1, T_H2, или T_H17); ответ CD8⁺ Т-клеток; ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток; или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток.

131. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 128-130, в которой иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток и (ii) ответ Т-клеток.

132. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления пп. 128-131, в которой иммунный ответ направлен на (i) по меньшей мере один полисахаридный антиген вакцины или иммуногенного комплекса и/или (ii) по меньшей мере один полипептидный антиген вакцины или иммуногенного комплекса.

133. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления пп. 128-132, в которой иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген вакцины или иммуногенного комплекса и (ii) ответ CD4⁺ Т-клеток (*например*, ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток по меньшей мере на один полипептидный антиген вакцины или иммуногенного комплекса.

134. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления пп. 128-133, в которой иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген вакцины или иммуногенного комплекса, и (ii) образование антител или В-клеток по меньшей мере на один полипептидный антиген вакцины или иммуногенного комплекса.

135. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 128-134, в которой иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген вакцины или иммуногенного комплекса и (ii) образование антител или ответ В-клеток; и ответ CD4⁺ Т-клеток (включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4⁻/CD8⁻ Т-клеток по меньшей мере на один полипептидный антиген вакцины или иммуногенного комплекса.

136. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-135, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция индуцирует опсонический/бактерицидный ответ против одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

137. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления пп. 121-136, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает или ингибирует трансмиссию одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту.

138. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-137, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает или ингибирует колонизацию одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

139. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 138, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция уменьшает или ингибирует колонизацию поверхностей слизистых оболочек одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

140. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 139, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция уменьшает или ингибирует колонизацию носоглотки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

141. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-140, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает бактериальную нагрузку одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

142. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-141, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или

снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

143. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-142, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

144. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-143, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанных с или индуцированных одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

145. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-144, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанных с или индуцированных одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

146. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-145, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или снижает частоту возникновения поражения органов, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

147. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-146, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести поражения органов, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

148. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-147, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или снижает частоту возникновения пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

149. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-148, в котором при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

150. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-149, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или снижает частоту возникновения среднего отита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

151. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-150, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести среднего отита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

152. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-151, в которой при введении субъекту фармацевтическая композиция ингибирует или

снижает частоту возникновения синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

153. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-152, в котором при введении субъекту фармацевтическая композиция снижает степень тяжести синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

154. Способ изготовления вакцины, включающий проведение нековалентного комплексообразования для множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством первых слитых белков,

при этом каждый первый слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид пневмолизина (Ply) или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент.

155. Способ по варианту осуществления 154, дополнительно включающий нековалентное комплексообразование для множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством вторых слитых белков,

при этом каждый второй слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид SP1500 или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0785 или его антигенный фрагмент.

156. Способ по варианту осуществления 155, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

157. Способ по варианту осуществления 155 или варианту осуществления 156, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

158. Способ по варианту осуществления 155 или варианту осуществления 156, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

159. Способ по варианту осуществления 155 или вариант осуществления 156, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит

полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

160. Способ по варианту осуществления 155 или вариант осуществления 156, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

161. Способ по варианту осуществления 155 или варианту осуществления 156, в котором множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

162. Способ по варианту осуществления 154 или по варианту осуществления 155, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6H, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48.

163. Способ по любому из вариантов осуществления 154, 155 и 162, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

164. Способ по любому из вариантов осуществления 154, 155 и 162, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

165. Способ по любому из вариантов осуществления 154, 155 и 162, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В, и 38.

166. Способ по любому из вариантов осуществления 154, 155 и 162, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20В, 22F, 23F, и 33F.

167. Способ по любому из вариантов осуществления 154, 155 и 162, в котором множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов содержит

полисахариды одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выбранных из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

168. Способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества вакцины по любому из вариантов осуществления 1-73 и 120.

169. Способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества иммуногенного комплекса по любому из вариантов осуществления 101-119.

170. Способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из варианту осуществления 121-153.

171. Способ по любому из вариантов осуществления 168-170, в котором вакцина, иммуногенная композиция или фармацевтическая композиция индуцируют иммунный ответ.

172. Способ по варианту осуществления 171, в котором иммунный ответ включает образование антител или ответ В-клеток.

173. Способ по варианту осуществления 171 или варианту осуществления 172, в котором иммунный ответ включает ответ CD4⁺ Т-клеток (например, ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4-/CD8- Т-клеток.

174. Способ по любому из вариантов осуществления 171-173, в котором иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток и (ii) ответ Т-клеток.

175. Способ по любому из вариантов осуществления 171-174, в котором иммунный ответ направлен по меньшей мере на один полисахаридный антиген или по меньшей мере на один полипептид слитого белка.

176. Способ по любому из вариантов осуществления 171-175, в котором иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген и (ii) ответ CD4⁺ Т-клеток (например, ответ T_H1, T_H2, или T_H17), ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток или ответ CD4-/CD8- Т-клеток по меньшей мере на один полипептид слитого белка.

177. Способ по любому из вариантов осуществления 171-176, в котором иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген и (ii) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полипептид слитого белка.

178. Способ по любому из вариантов осуществления 171-177, в котором иммунный ответ включает (i) образование антител или ответ В-клеток по меньшей мере на один полисахаридный антиген, и (ii) образование антител или ответ В-клеток и ответ CD4⁺ Т-лимфоцитов, включая ответ T_H1, T_H2, или T_H17 или ответ CD8⁺ Т-клеток, ответ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, или ответ CD4-/CD8- Т-клеток по меньшей мере на один полипептид

слитого белка.

179. Способ по любому из вариантов осуществления 168-178, в котором вакцина индуцирует опсонический/бактерицидный ответ против одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

180. Способ по любому из вариантов осуществления 168-179, в котором вакцина ингибирует трансмиссию одного или более серотипов *Streptococcus pneumoniae* от одного субъекта к другому субъекту.

181. Способ по любому из вариантов осуществления 168-180, в котором вакцина ингибирует или снижает репликацию или снижает бактериальную нагрузку одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

182. Способ по любому из вариантов осуществления пп. 168-181, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

183. Способ по любому из вариантов осуществления 168-182, в котором вакцина снижает степень тяжести инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ), связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

184. Способ по любому из вариантов осуществления пп. 168-183, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанных с или индуцированных одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

185. Способ по любому из вариантов осуществления 168-184, в котором вакцина снижает степень тяжести бактериемии, сепсиса и/или менингита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

186. Способ по любому из вариантов осуществления 168-185, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения поражения органов, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

187. Способ по любому из вариантов осуществления 168-186, в котором вакцина снижает степень тяжести поражения органов, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

188. Способ по любому из вариантов осуществления 168-187, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

189. Способ по любому из вариантов осуществления 168-188, в котором вакцина снижает степень тяжести пневмонии, связанной с или индуцированной одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

190. Способ по любому из вариантов осуществления 168-189, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения среднего отита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

191. Способ по любому из вариантов осуществления 168-190, в котором вакцина снижает степень тяжести среднего отита, связанного с или индуцированного одним или

более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

192. Способ по любому из вариантов осуществления 168-191, в котором вакцина ингибирует или снижает частоту возникновения синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

193. Способ по любому из вариантов осуществления 168-192, в котором вакцина снижает степень тяжести синусита, связанного с или индуцированного одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

194. Способ по любому из вариантов осуществления 168-193, в котором вакцина ингибирует колонизацию поверхностей слизистых оболочек одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

195. Способ по любому из вариантов осуществления 168-194, в котором вакцина ингибирует колонизацию носоглотки одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

196. Способ по любому из вариантов осуществления 168-195, в котором вакцина ингибирует или снижает бессимптомную инфекцию, вызываемую одним или более серотипами *Streptococcus pneumoniae*.

197. Способ по любому из вариантов осуществления 168-196, в котором *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F, и 48.

198. Способ по любому из вариантов осуществления 168-197, в котором *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

199. Способ по любому из вариантов осуществления 168-198, в которой *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

200. Способ по любому из вариантов осуществления 168-199, в котором *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

201. Способ по любому из вариантов осуществления 168-200, в котором *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F, и 33F.

202. Способ по любому из вариантов осуществления 168-201, в котором *Streptococcus pneumoniae* имеет серотип, выбранный из одного или более из 6C, 7C, 15A,

16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B и 38.

203. Способ по любому из вариантов осуществления 168-202, в котором субъекта подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* одной дозой вакцины.

204. Способ по любому из вариантов осуществления 168-203, в котором субъекта подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* двумя дозами вакцины.

205. Способ по любому из вариантов осуществления 168-204, в котором субъекта подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* тремя дозами вакцины.

206. Способ по любому из вариантов осуществления 168-205, в котором субъекта подвергают иммунизации против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* четырьмя дозами вакцины.

207. Способ по любому из вариантов осуществления 168-206, в котором вакцину вводят по схеме в качестве праймирующей вакцины.

208. Способ по любому из вариантов осуществления 168-207, в котором вакцину вводят по схеме в виде бустерной вакцины.

209. Способ по любому из вариантов осуществления 168-208, в котором вакцину вводят по схеме в виде праймирующей вакцины и бустерной вакцины.

210. Способ по любому из вариантов осуществления 168-209, в котором схема включает введение одной или более дополнительных вакцин.

211. Вакцина по любому из вариантов осуществления 1-73 и 120, иммуногенный комплекс по любому из вариантов осуществления 101-119 или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 121-153 для применения в лечении или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* у субъекта.

212. Применение вакцины по любому из вариантов осуществления 1-73 и 120, иммуногенного комплекса по любому из вариантов осуществления 101-119 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 121-153 при производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*.

213. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* по меньшей мере из 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34 различных пневмококковых серотипов, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

214. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 38, ассоциированный с белком-носителем, причем указанная иммуногенная композиция содержит по меньшей мере 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33 различных капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

215. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция, содержащая

капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 7С, ассоциированный с белком-носителем, причем указанная иммуногенная композиция содержит по меньшей мере 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33 различных капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

216. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по варианту осуществления 214 или варианту осуществления 215, содержащая серотип 7С и капсульный полисахарид 38, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем, причем указанная иммуногенная композиция содержит по меньшей мере 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 или 33 различных капсульных полисахарида *S. pneumoniae*, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

217. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-216, содержащая до 60, 50, 40 или 35 различных капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, каждый из которых связан с белком-носителем, необязательно 20-60, 25-60, 30-60, 20-50, 25-50, 30-50, 15-40, 20-40, 25-40, 30-40 или 30-35 различных капсульных полисахаридов *S. pneumoniae*, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

218. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-217, содержащая по меньшей мере или ровно два разных антигенных полипептида или слитых белка, ассоциированных с капсульными полисахаридами *S. pneumoniae*.

219. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-218, в которой белок-носитель представляет собой или содержит антигенный полипептид или слитый белок.

220. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по варианту осуществления 219, в которой антигенный полипептид или слитый белок представляет собой или содержит CP1, SPP2, SP0785, SP1500, SP0435, Ply и их комбинации.

221. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-219, в которой белок-носитель представляет собой или содержит PspA, CRM197, варианты CRM197, дифтерийный анатоксин, варианты дифтерийного анатоксина, столбнячный анатоксин, белок D и их комбинации.

222. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-221, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* из серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F.

223. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-221, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* из серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 18С, 19А, 19F, 22F, 23F, и 33F.

224. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-221, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* из серотипов 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 8, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 18С, 19А, 19F, 22F, 23F, и 33F.

225. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по варианту осуществления 223 или 224, в которой белок-носитель выбран из CRM197, вариантов CRM197 и столбнячного анатоксина.

226. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-225, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* серотипов 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В, и 38.

227. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-226, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23А.

228. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-227, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 23В.

229. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-228, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 24F.

230. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-229, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 31.

231. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-230, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 35В.

232. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-231, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 17F.

233. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-232, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 20 (например, 20В).

234. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-233, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 15, необязательно капсульные полисахариды 15А и 15В.

235. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-234, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 6С.

236. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-235, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 16F.

237. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-236, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 2.

238. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из

вариантов осуществления 213-237, содержащая капсульный полисахарид *S. pneumoniae* серотипа 9N.

239. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 216-238, в которой капсульные полисахариды *S. pneumoniae* содержат по меньшей мере 30, 31, 32, 33 или 34 капсульных полисахарида, выбранных из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20 (например, 20B), 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

240. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-239, содержащая капсульный полисахарид из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20 (например, 20B), 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38.

241. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-240 для применения в лечении или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* у субъекта.

242. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по любому из вариантов осуществления 213-240, имеющая свойства вакцины по любому из вариантов осуществления 1-73 и 120.

243. Применение поливалентной пневмококковой иммуногенной композиции по любому из вариантов осуществления 213-242 в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*.

244. Вакцина, содержащая поливалентную пневмококковую иммуногенную композицию по любому из вариантов осуществления 213-242.

245. Фармацевтическая композиция, содержащая поливалентную пневмококковую иммуногенную композицию по любому из вариантов осуществления 213-242 или вакцину по варианту осуществления 244 и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

246. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 245, дополнительно содержащая один или более адъювантов.

247. Вакцина по варианту осуществления 244 или фармацевтическая композиция по варианту осуществления 245 или варианту осуществления 246 для применения в лечении или предотвращении инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae* у субъекта.

248. Способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества поливалентной пневмококковой иммуногенной композиции по любому из вариантов осуществления 213-242, вакцины по варианту осуществления 244 или фармацевтической композиции по варианту осуществления 245 или варианту осуществления 246.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1. Иллюстративный дизайн конструкции слитого белка SPP2

[0517] SPP2 представляет собой слитый белок, содержащий биотинсвязывающий фрагмент (например, биотинсвязывающий белок), негемолитический полипептид пневмолизина, содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа или его антигенного фрагмента; и (iii) полипептид фактора элонгации P (SP0435) *S. pneumoniae* или его антигенный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биотинсвязывающий фрагмент представляет собой или содержит ризавидин или его биотинсвязывающую часть.

[0518] В некоторых вариантах осуществления SPP2 представляет собой слитый белок, содержащий остатки ризавидина 45-179 (обозначенные Rhavi), остатки пневмолизина 2-470, содержащие мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа (обозначенного PdT(G294P)) и остатки фактора элонгации P *S. pneumoniae* (SP0435) 62-185. В некоторых вариантах осуществления такой слитый белок SPP2 содержит первый линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30), расположенный между полипептидом Rhavi и полипептидом PdT (G294P), и второй линкер GGGGSSS (SEQ ID NO: 30), расположенный между полипептидом PdT (G294P) и полипептидом SP0435. В некоторых вариантах осуществления слитый белок SPP2 включает одну или более His-меток. Иллюстративная конструкция слитого белка SPP2 схематически показана на Фиг. 2B. Иллюстративная плазмидная карта иллюстративного слитого белка SPP2 показана на Фиг. 3.

Первый предшественник иллюстративного SPP2

[0519] Пневмолизин (Ply) представляет собой холестерин-зависимый, тиол-активируемый цитолизин, который был идентифицирован как фактор вирулентности *S. pneumoniae*. Ply выполняет две независимые функции: гемолитическую активность и активацию комплемента. Структуру Ply удобно разделить на четыре домена. Было показано, что три хорошо изученные аминокислотные замены Ply (D385N, C428G и W433F) снижают как гемолитическую активность, так и активацию комплемента (Berry *et al.*, “Effect of defined point mutations in the pneumolysin gene on the virulence of *Streptococcus pneumoniae*”. Infect Immun. 1996 63(5):1969-1974). Полипептид Ply, несущий эти три аминокислотные замены (D385N, C428G и W433F), называется PdT. В некоторых вариантах осуществления был сконструирован первый предшественник иллюстративного SPP2, содержащий Rhavi, SP0435 и PdT, но показавший остаточную гемолитическую активность.

Новый мутантный пневмолизин PdT(G294P) и второй предшественник иллюстративного SPP2

[0520] В попытке устранить остаточную гемолитическую активность первого предшественника был создан модифицированный PdT путем добавления дополнительной аминокислотной замены. В частности, в настоящем описании отмечается, что изменения отдельных остатков в домене олигомеризации домена 3 Ply могут значительно снизить нативную гемолитическую активность Ply (Oloo *et al.*, “Structure-guided antigen engineering yields pneumolysin mutants suitable for vaccination against pneumococcal disease”. J Biol Chem. 2011 286(14):12133-12140). Таким образом, был создан второй предшественник

(предшественник 2) иллюстративного SPP2, который содержит от N-конца к C-концу Rhavi, SP0435 и полипептид PdT с добавлением аминокислотной замены G294P (обозначенный как PdT(G294P)). Насколько известно изобретателям, это первый зарегистрированный случай полипептида пневмолизина, сочетающего аминокислотную замену G294P и аминокислотные замены PdT (D385N, C428G и W433F). Иллюстративный полипептид PdT(G294P) схематически показан на Фиг. 2А. PdT(G294P) может дополнительно содержать метку для обнаружения или метку для очистки (например, His-метку). Третичная структура иллюстративного полипептида PdT(G294P) показана на Фиг. 4. Гемолитическая активность не была обнаружена для PdT(G294P) или предшественника 2 (Фиг. 5А); однако предшественник 2 неожиданно продемонстрировал агглютинацию эритроцитов (гемагглютинацию) (Фиг. 6А и 6В).

Иллюстративная конструкция SPP2

[0521] Настоящее изобретение позволяет сделать неожиданный вывод о том, что относительное положение SP0435 и PdT(G294P) в слитом белке может неожиданно влиять на геагглютинационную активность слитого белка. В частности, изменение порядка SP0435 и PdT(G294P) в предшественнике 2, описанное выше, т. е. расположение SP0435 на C-конце PdT(G294P) в слитом белке, неожиданно устраняло геагглютинацию (Фиг. 6А и 6В). В иллюстративной конструкции SPP2, которая содержит Rhavi, PdT(G294P) и SP0435 с необязательными His-метками, не было обнаружено ни гемолиза (Фиг. 5А), ни геагглютинации (Фиг. 6А и 6В). Слитый белок SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae* (1.SPP2 MAPS) также не продемонстрировал признаков гемолиза (Фиг. 5В) или геагглютинации (Фиг. 6С).

Анализ гемолиза

[0522] На Фиг. 5А показана сравнительная гемолитическая активность очищенных белков пневмолизина, пневмолизина со слитым белком SPP2, полипептида PdT(G294P) и слитых белков (предшественника 1, предшественника 2 и SPP2), измеренная с использованием анализа гемолиза эритроцитов кролика. На Фиг. 5В показана сравнительная гемолитическая активность, измеренная с использованием анализа гемолиза эритроцитов кролика, слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом SP1 *Streptococcus pneumoniae* (1.SPP2 MAPS), а также пневмолизина, полученного из стандартного исходного раствора 0,5 мг/мл (пневмолизин-1), пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл (пневмолизин-2), и пневмолизина, полученного из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл, затем подвергнутого одному циклу замораживания-оттаивания (пневмолизин-2-F/T).

[0523] Вкратце, указанные белки (Фиг. 5А: пневмолизин, пневмолизин+SPP2, PdT(G294P), предшественник 1, предшественник 2 и SPP2; Фиг. 5В: 1.SPP2 MAPS, пневмолизин, полученный из стандартного исходного раствора с концентрацией 0,5 мг/мл (пневмолизин-1), пневмолизин, полученный из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл (пневмолизин-2), и пневмолизин, полученный из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл, затем подвергнутый одному циклу замораживания-оттаивания (пневмолизин-2-F/T))

инкубировали при различных концентрации с разбавленными эритроцитами кролика (2% об./об. в DPBS, 0,1% BSA, + 10 mM DTT) в течение 30 минут при 37 °С. Интактные эритроциты удаляли путем центрифугирования и собирали супернатант, содержащий лизат эритроцитов. % лизиса эритроцитов определяли путем сравнения поглощения супернатанта при 545 нм (A545) со (i) 100% контролем лизиса (1% Тритон X-100 в DPBS, 0,1% BSA, + 10 mM DTT), и (ii) 0% контролем лизиса (DPBS, 0,1% BSA, + 10 mM DTT). Затем нормализованные данные % гемолиза аппроксимировали с использованием модели 4PL и получали концентрацию белка, необходимую для достижения 50% гемолиза (EC50). Для образцов, которые не достигли 50% гемолиза, EC50 превышала максимальную протестированную концентрацию. Диапазон значений и средних значений A545 был построен в зависимости от концентраций белка. Показанные значения представляют собой средние значения двух повторов, а планки погрешностей обозначают диапазон. Полный лизис эритроцитов, достигнутый при инкубации с 1% тритоном, обозначен верхней пунктирной линией, а фоновое поглощение буфера для анализа обозначено пунктирной нижней линией.

[0524] На Фиг. 5А полный лизис наблюдается при концентрации белка пневмолизина 100-1000 нг/мл. Совместная инкубация пневмолизина со слитым белком SPP2 не снижала гемолитическую активность пневмолизина, что указывает на то, что слитый белок SPP2 или другие компоненты образца SPP2 не маскировали гемолитическую активность. Снижение гемолитической активности наблюдали при использовании предшественника 1. Примечательно, что гемолитическую активность не наблюдали при использовании PdT(G294P), предшественника 2 или слитого белка SPP2 при концентрации белка, примерно в 10000 раз превышающей концентрацию пневмолизина.

[0525] Результаты для Фиг. 5А количественно показаны в таблице 1 ниже:

Таблица 1: Результаты анализа гемолиза

Белок	EC50 (мкМ)	Кратность уменьшения
Пневмолизин	0,0007	1 (исходный уровень)
Пневмолизин+SPP2	0,0011	1,6
Предшественник 1	0,0964	138/0,0007
Предшественник 2	>10	>14000
SPP2	>10	>14000
PdT(G294P)	>10	>14000

[0526] На Фиг. 5В слитый белок SPP2 в комплексах MAPS с SP1 (1.SPP2 MAPS) не проявлял гемолитической активности при концентрациях до $8,05 \times 10^5$ нг/мл, что примерно в 10000 раз выше концентрации белка, чем у пневмолизина-1. Получение пневмолизина из различных концентраций исходных растворов (пневмолизин-1 и пневмолизин-2) и замораживание-оттаивание (пневмолизин-2 F/T) не влияло на гемолитическую активность.

Анализ гемагглютинации

[0527] На Фиг. 6А, 6В и 6С показана сравнительная гемагглютинационная активность очищенных белков с использованием анализа эритроцитов кролика. Кратко, указанные белки (Фиг. 6А: Предшественник 1, предшественник 2, SPP2; Фиг. 6В: Пневмолизин, пневмолизин+SPP2, PdT(G294P), предшественник 1, предшественник 2 и SPP2; Фиг. 6С: 1.SPP2 MAPS, пневмолизин, полученный из стандартного исходного раствора с концентрацией 0,5 мг/мл (пневмолизин-1), пневмолизин, полученный из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл (пневмолизин-2), и пневмолизин, полученный из разведенного исходного раствора 0,1 мг/мл, затем подвергнутый одному циклу замораживания-оттаивания (пневмолизин-2-F/T) инкубировали при различных концентрации с разбавленными эритроцитами (RBC) кролика (2% об./об. в DPBS, 0,1% BSA, + 10 mM DTT) в течение 30 минут при 37 °С. Планшет для анализа непосредственно визуализировали на наличие признаков слипания эритроцитов (гемагглютинации). В контрольных лунках кроличьи эритроциты инкубировали с (i) 1% тритоном X-100 в DPBS, 0,1% BSA+10 mM DTT (100% лизис) или (ii) DPBS, 0,1% BSA+10 mM DTT (0% лизис). На Фиг. 6А только лунки, обозначенные пунктирной линией в рядах с предшественником 2, показали признаки гемагглютинации. На Фиг. 6В лунки, обозначенные пунктирной линией в рядах с предшественником 2, также показали признаки гемагглютинации. Во всех случаях лунки в рядах с MAPS PdT(G294P), SPP2 и 1.SPP2 не имели гемагглютинации.

Пример 2. Получение иллюстративных слитых белков CP1 и SPP2

Векторные конструкции

[0528] В некоторых вариантах осуществления каждый из слитых белков CP1 и SPP2 содержит биотинсвязывающую часть ризавидина, охватывающую аминокислоты с 45 по 179 полноразмерного белка, в которую предсказанные сигнальные последовательности (аминокислоты 1-44) ризавидина не были включены. Чтобы оптимизировать уровень экспрессии CP1 в *E. coli*, в некоторых вариантах осуществления последовательность гена, которая кодирует полипептид ризавидина (например, в некоторых вариантах осуществления, аминокислоты 45-179; SEQ ID NO: 2), была пересоздана с использованием предпочтительных для *E. coli* кодонов экспрессии, синтезированных и клонированных в плазмиду pET24a(+). Этот синтетический ген ризавидина был обозначен как Rhavi.

[0529] Для конструирования слитых белков CP1 и SPP2 в некоторых вариантах осуществления последовательность ДНК, кодирующую гибкий линкер (например, в некоторых вариантах осуществления, гибкий линкер GGGSSS; SEQ ID NO: 30), непосредственно встраивали в 3'-конец синтетического гена Rhavi, чтобы обеспечить отделение от Rhavi и способствовать в последующем правильному фолдингу слитого белка.

[0530] Для CP1 гены, кодирующие желаемые части белка SP1500 и SP0785 (не включая предсказанные сигнальные последовательности; последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептиды SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 10, соответственно), были синтезированы и вставлены в вектор экспрессии Rhavi сразу за пределами линкерной области. Три остаточные аминокислоты (AAA) (SEQ ID NO: 31) из сайта рестрикции Not I pET24a(+) разделяют SP1500 и SP0785 и могут называться вторым

линкером CP1. Стоп-кодона были включены на 3'-конце кодирующих последовательностей CP1. После завершения клонирования проводили секвенирование ДНК плазмиды рЕТ-24a(+):CP1 для подтверждения присутствия, ориентации и последовательности вставки ДНК CP1 в векторе рЕТ-24a(+). Схема слитого белка CP1 показана на Фиг. 7.

[0531] Для SPP2 последовательность ДНК, кодирующую иллюстративный слитый белок SPP2 (Rhavi-GGGGSSS-PdT(G294P)-GGGGSSS-SP0435; например, SEQ ID NO: 27 или SEQ ID NO: 62), клонировали в вектор рЕТ-24a(+) с использованием ПЦР-клонирования. Стоп-кодона были включены на 3'-конце кодирующей последовательности. После завершения клонирования проводили секвенирование ДНК плазмиды рЕТ-24a(+):SPP2 для подтверждения присутствия, ориентации и последовательности вставки ДНК SPP2 в векторе рЕТ-24a(+). Схема слитого белка SPP2 показана на Фиг. 2. Карта плазмиды рЕТ24a(+):SPP2 представлена на Фиг. 3.

Создание Главных банков клеток (МСВ)

[0532] Для создания Исследовательских банков клеток (RCB) плазмиды рЕТ-24a(+):CP1 и рЕТ24a(+):SPP2 трансформировали в экспрессионный штамм *E. coli*. Трансформированные клетки *E. coli* помещали в чашки Петри для культивирования, содержащие канамицин. Отбирали одиночную колонию из чашки Петри и использовали для инокуляции в жидкую среду во встряхиваемой колбе. Колбы помещали в шейкер-инкубатор для культивирования течение ночи и выращивали до желаемой ОП. Затем бактериальную культуру смешивали с раствором глицерина. Смешанный раствор распределяли по флаконам для получения RCB.

[0533] Для создания МСВ, RCB инокулировали в жидкую среду во встряхиваемых колбах и выращивали до желаемой ОП. Затем бактериальную культуру доводили до 15% глицерина, смешивали и вносили аликвотами во флаконы. Затем флаконы МСВ были помещены при -80 °С (от -70 °С до -90 °С), и выбранные флаконы были взяты для проверки качества.

Общая схема производственного процесса

[0534] Слитые белки CP1 и SPP2 экспрессировали в *E. coli*. Экспрессированные слитые белки CP1 и SPP2 были высвобождены из клеток *E. coli* и очищены с помощью ряда стадий хроматографии и фильтрации. В следующем разделе описан процесс производства CP1 в условиях 300-х литровой культуры.

[0535] Процесс был инициирован размораживанием и инокуляцией клеток из флакона МСВ в клеточную среду. Первоначальное размножение клеток проводили в колбе, а затем бактериальную культуру переносили в ферментер на 300 л. Бактерии собирали центрифугированием. Восстановленную клеточную пасту ресуспендировали в буфере для лизиса и псевдооживали с помощью микрофлюидизатора. Суммарный слитый белок CP1 в псевдооживленном клеточном лизате очищали стадиями осаждения и хроматографии. Конечный технологический поток представлял собой концентрацию и замену буфера на 20 мМ Трис, 150 мМ NaCl при pH 8,0 ± 0,1 через ультрафильтрационные мембраны. Наконец,

слитый белок CP1 пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм непосредственно перед розливом во флаконы и хранили при -80 °С. Никакое сырье не содержало компонентов животного или человеческого происхождения.

Процесс синтеза

[0536] Блок-схема репрезентативного процесса производства слитых белков CP1 и SPP2 представлена на Фиг. 8, верхняя панель, а подробные сведения об отдельных стадиях приведены ниже.

[0537] В культуре клеток использовали химически определенные среды и компоненты в зависимости от стадии производства. Используемые среды были средами для клеток, средами для продуцирования, подпитывающей средой 1 и подпитывающей средой 2. Эти среды использовали для размножения, выращивания и подпитки посевной культуры, соответственно.

[0538] Стадия 1-1. Размораживание клеток

Готовили достаточное количество клеточной среды и переносили в подходящую колбу для культивирования, а затем замороженные МСВ оттаивали.

[0539] Стадия 1-2. Размножение в колбе

Размороженные МСВ инокулировали и выращивали в колбе на 2,5 л. Рост клеток контролировали с помощью спектрофотометра при OD600.

[0540] Стадия 1-3. Культура для продуцирования

Культивирование для продуцирования осуществляли в режиме периодического культивирования с подпиткой. Для поддержки получения продукта и продления периода продуцирования клеточной культуры, подпитывающую среду 1 и подпитывающую среду 2 добавляли после соответствующей фазы роста клеток. Как только температура ферментера достигла заданного значения, добавляли изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозид для индукции экспрессии слитого белка. Примерно через 18 часов после индукции сбор начинали центрифугированием.

[0541] Стадия 1-4. Сбор

Бактериальную культуру собирали центрифугированием в непрерывном потоке.

[0542] Стадия 1-5. Лизис клеток и осветление

Восстановленную клеточную пасту ресуспендировали в буфере для лизиса и псевдооживляли с помощью микрофлюидизатора. Псевдооживленный клеточный лизат, включая суммарный слитый белок, центрифугировали и собирали супернатант.

[0543] Альтернативные процессы синтеза могут быть использованы для производства слитых белков CP1 и SPP2.

Процесс выделения

[0544] После сбора и лизиса клеток слитые белки CP1 и SPP2 очищали с помощью нескольких стадий хроматографии. Блок-схема иллюстративного процесса очистки слитого белка представлена на Фиг. 8, нижняя панель. Подробности отдельных стадий приведены ниже.

[0545] Стадия 2-1. Осаждение сульфатом аммония/центрифугирование и

фильтрация

К осветленному лизату добавляли раствор сульфата аммония и доводили его до конечной концентрации 0,8 М. После смешивания при комнатной температуре осветленный лизат с сульфатом аммония центрифугировали и собирали супернатант. Собранный супернатант фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и собирали в соответствующий контейнер.

[0546] Стадия 2-2. Хроматография гидрофобных взаимодействий

Целью этой стадии является удаление загрязняющих веществ, связанных с процессом. Слитый белок, связанный со смолой, промывали буфером с высокой концентрацией сульфата аммония, затем элюировали буфером для элюирования (концентрация NaCl в буфере постепенно снижалась). Анализ методом электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (ДСН-ПААГ-электрофорез) проводили для каждой фракции для подтверждения присутствия слитого белка.

[0547] Стадия 2-3. Концентрирование/Фильтрация с помощью тангенциальной поточной фильтрации

Пул для элюирования концентрировали, а затем заменяли буфер на несколько объемов трис-забуференного физиологического раствора с использованием фильтрующей мембраны на 30 кДа. Ретентат, отфильтрованный с помощью фильтрации в тангенциальном потоке (TFF), фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

[0548] Стадия 2-4. Анионообменная хроматография

Целью этой стадии является удаление загрязняющих веществ, связанных с процессом. Слитый белок, связанный со смолой, промывали промывочным буфером NaCl, затем элюировали элюирующим буфером NaCl (концентрация NaCl в буфере постепенно увеличивалась). Анализ методом ДСН-ПААГ-электрофореза проводили для каждой фракции для подтверждения присутствия слитого белка.

[0549] Стадия 2-5. Хроматография 1-го типа

Целью этой стадии является дополнительное удаление загрязняющих веществ, связанных с процессом. Слитый белок, связанный со смолой, промывали фосфатным промывочным буфером, затем элюировали фосфатным элюирующим буфером (концентрация фосфата в буфере постепенно увеличивалась). Анализ методом ДСН-ПААГ-электрофореза проводили для каждой фракции для подтверждения присутствия слитого белка.

[0550] Стадия 2-6. Состав TFF

Пул хроматографических фракций типа 1 концентрировали, а затем буфер заменяли на несколько объемов буфера для состава (20 mM Трис, 150 mM хлорид натрия, pH 8,0 ± 0,1) с использованием фильтрующей мембраны на 30 кДа. Составленный слитый белок пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

[0551] Альтернативные процессы выделения и очистки могут быть использованы для производства слитых белков CP1 и SPP2.

Система контейнер/укупорочный элемент

[0552] Слитые белки CP1 и SPP2 хранили при -80°C (от -70°C до -90°C) в стерильных флаконах из полиэтилентерефталата.

Пример 3. Капсульные полисахариды (PS) *S. pneumoniae* и их препараты

Получение и очистка

[0553] Способы культивирования пневмококков хорошо известны специалистам в данной области техники (*например*, Chase, 1967, Methods of Immunology and Immunochemistry 1:52). Способы получения капсульных полисахаридов пневмококка также хорошо известны в данной области техники (*например*, европейский патент № EP0497524). Изоляты пневмококковых серотипов доступны в ATCC, Национальной коллекции типовых культур Министерства здравоохранения Англии и других хранилищах.

[0554] *S. pneumoniae* идентифицируются как неподвижные грамположительные ланцетообразные диплококки, являющиеся альфа-гемолитическими на кровяном агаре. Большинство, но не все штаммы инкапсулированы. Серотипы дифференцируют на основе пробы Нейфельда (реакция набухания бактериальной капсулы) с использованием специфических антисывороток (*например*, патент США № 5847112), латексной агглютинации или мультилокусного типирования последовательностей.

[0555] Замороженный флакон, представляющий каждый из серотипов *S. pneumoniae*, присутствующих в вакцинах-кандидатах MAPS по настоящему изобретению, размораживали и использовали для создания посевной культуры в соответствующих предварительно стерилизованных питательных средах. Посевную культуру выращивали с контролем температуры и pH. Посевную культуру переносили в производственный ферментер, который содержал предварительно стерилизованную питательную среду. Культуру для продуцирования выращивали, контролируя температуру, pH и скорость перемешивания. Процесс роста прекращали добавлением инактивирующего агента с контролируемой температурой.

[0556] Процесс очистки был иницирован удалением клеточного дебриса с использованием комбинации центрифугирования и фильтрации. Материал фильтровали с последующим фракционированием на основе растворителя для удаления примесей и извлечения PS.

Иллюстративные полисахаридные структуры

[0557] Репрезентативные структуры полисахаридов (PS) показаны на Фиг. 9. Все характеристики PS в таблице 2 были получены из Европейской фармакопеи 9.0, таблица 0966-1, за исключением размера молекулы и серотипа 6A, которые получены из сертификата производителя для анализа.

Таблица 2. Иллюстративные характеристики полисахарида (PS)

Молекулярный тип †	Белок	Нуклеиновые кислоты	Общий азот	Фосфор	Размер молекулы (K _D)		Уроновые кислоты	Гексозамины	Метилпентозы	О-ацетильные группы
					‡	§				
1	≤ 2	≤ 2	3,5-6	0-1,5	≤ 0,15		≥ 45			≥ 1,8
2	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 15		≥ 38	
3	≤ 5	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 40			
4	≤ 3	≤ 2	4-6	0-1,5	≤ 0,15			≥ 40		
5	≤ 7,5	≤ 2	2,5-6,0	≤ 2		≤ 0,60	≥ 12	≥ 20		
6A	≤ 1,5	≤ 1,5	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	
6B	≤ 2	≤ 2	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	
6C	≤ 3	≤ 2								
7C	≤ 3	≤ 2								
7F	≤ 5	≤ 2	1,5-4,0	0-1,0	≤ 0,20				≥ 13	
8	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 25			
9N	≤ 2	≤ 1	2,2-4	0-1,0	≤ 0,20		≥ 20	≥ 28		
9V	≤ 2	≤ 2	0,5-3	0-1,0		≤ 0,45	≥ 15	≥ 13		
10A	≤ 7	≤ 2	0,5-3,5	1,5-3,5		≤ 0,65		≥ 12		
11A	≤ 3	≤ 2	0-2,5	2,0-5,0		≤ 0,40				≥ 9
12F	≤ 3	≤ 2	3-5	0-1,0	≤ 0,25			≥ 25		
14	≤ 5	≤ 2	1,5-4	0-1,0	≤ 0,30			≥ 20		
15A	≤ 3	≤ 2								
15B	≤ 3	≤ 2	1-3	2,0-4,5		≤ 0,55		≥ 15		
16F	≤ 3	≤ 2								
17F	≤ 2	≤ 2	0-1,5	0-3,5		≤ 0,45			≥ 20	
18C	≤ 3	≤ 2	0-1	2,4-4,9	≤ 0,15				≥ 14	
19A	≤ 2	≤ 2	0,6-3,5	3,0-7,0	≤ 0,45			≥ 12	≥ 20	
19F	≤ 3	≤ 2	1,4-3,5	3,0-5,5	≤ 0,20			≥ 12,5	≥ 20	
20	≤ 2	≤ 2	0,5-2,5	1,5-4,0		≤ 0,60		≥ 12		
22F	≤ 2	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,55	≥ 15		≥ 25	

23A	≤ 3	≤ 2							
23B	≤ 3	≤ 2							
23F	≤ 2	≤ 2	0-1	3,0-4,5	≤ 0,15			≥ 37	
24F	≤ 3	≤ 2							
31									
33F	≤ 2,5	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,50			
35B	≤ 3	≤ 2							
38	≤ 3	≤ 2							

Показанные значения представляют собой процентное содержание компонентов моновалентного суммарного PS.

† Различные типы указаны с использованием датской номенклатуры.

‡ Считая агароза для хроматографии R.

§ Считая агароза для хроматографии R1.

Пример 4. Получение иммуногенных комплексов MAPS

Обзор

[0558] В комплексах MAPS, описанных в данном документе, используется нековалентное связывание с высокой аффинностью (константа диссоциации [KD] $\approx 10^{-15}$ М) между биотином и ризавидином, биотинсвязывающим белком, который не имеет значительной предсказанной гомологии с человеческими белками. Ризавидин, встречающийся в природе димерный белок из семейства белков авидина, был впервые обнаружен у *Rhizobium etli*, симбиотической бактерии фасоли. Ризавидин имеет только 22% аминокислотную идентичность с куриным авидином, белком, обычно обнаруживаемым в яйцах, но с высоким уровнем сохранения аминокислотных остатков, участвующих в связывании биотина. В образцах сыворотки человека, полученных от субъектов, подвергшихся действию авидина, перекрестной реактивности с ризавидином не наблюдали [Helppolainen et al, 2007], что позволяет предположить, что антитела к ризавидину не могут перекрестно реагировать с куриным авидином. Конъюгаты биотина использовали в нескольких клинических применениях без каких-либо нежелательных явлений [Buller et al, 2014; Paty et al, 2010; Lazzeri et al, 2004]. Процесс биотинилирования PS и процесса иммуногенного комплексообразования MAPS в MAPS24 был оптимизирован для постоянного отсутствия свободного биотина, что снижает возможность образования антител к биотину.

[0559] Вакцины-кандидаты MAPS включают генетически сконструированные слитые белки биотинсвязывающего фрагмента (например, ризавидина или его биотинсвязывающего домена, или его биотинсвязывающего фрагмента), а также представляющие интерес белковые антигены, которые затем связываются в комплекс с представляющими интерес биотинилированными PS, что приводит к специфической сборке в интегрированные макромолекулярные иммуногенные комплексы, которые при обработке иммунной системой приводят к активации защитных В- и Т-клеточных

иммунных ответов, как схематично показано на Фиг. 1.

[0560] MAPS33 и MAPS34 представляют собой новые кандидатные пневмококковые вакцины, созданные на основе запатентованной платформы MAPS. MAPS34 представляет собой 34-валентную кандидатную вакцину MAPS, содержащую 34 пневмококковых капсульных полисахарида серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B и 38, которые индивидуально биотинилированы и связаны в комплекс со слитым белком SPP2 или CP1. MAPS33 содержит 33 из тех же 34 пневмококковых капсульных полисахаридов, что и MAPS34. В некоторых вариантах осуществления MAPS33 не включает пневмококковый капсульный полисахарид серотипа 16F (т. е. MAPS33 содержит пневмококковые капсульные полисахариды серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B, и 38). Также рассматриваются кандидатные вакцины MAPS, содержащие по меньшей мере 30 (например, 30 [MAPS30], 31 [MAPS31], 32 [MAPS32]) из тех же 34 пневмококковых капсульных полисахаридов, что и MAPS34. MAPS30+ относится к любой из кандидатных пневмококковых вакцин MAPS30, MAPS31, MAPS32, MAPS33 или MAPS34.

[0561] В некоторых вариантах осуществления иллюстративный SPP2 содержит генетическую слитую конструкцию, состоящую из укороченного ризавидина с пневмококковыми белками пневмолизина (с комбинацией четырех аминокислотных замен, как описано в данном документе, обозначенных PdT(G294P)) и SP0435, соединенными линкерами, как показано на Фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления иллюстративный CP1 содержит генетическую слитую конструкцию из укороченного ризавидина с пневмококковыми белками SP1500 и SP0785, соединенными линкерами, как показано на Фиг. 7. Ни одна из доступных вакцин не содержит этих уникальных комбинаций PS и полипептидных антигенов, которые способны вызывать иммунный ответ против такого широкого спектра серотипов пневмококка.

Сборка иммуногенных комплексов MAPS

[0562] Лекарственная субстанция (иммуногенные комплексы MAPS) включает PS и слитый белок CP1 и SPP2. В некоторых вариантах осуществления, поскольку PS биотинилированы, а слитый белок CP1 и SPP2 имеет биотинсвязывающий домен ризавидина, они связаны посредством высокоаффинного взаимодействия биотин-ризавидин. Иммуногенное комплексообразование MAPS проводили по отдельности для каждого серотипа PS.

[0563] В некоторых вариантах осуществления каждый иммуногенный комплекс MAPS был получен из 2 ключевых промежуточных продуктов: PS каждого из вплоть до 34 серотипов *S. pneumoniae* и слитых белков ризавидина CP1 или SPP2. PS каждого серотипа активировали, например, путем создания цианатного эфира, а затем биотинилировали. Биотинилированный PS смешивали со слитым белком CP1 или SPP2 для создания иммуногенных комплексов MAPS из PS определенного серотипа и слитого белка, связанных высокоаффинным взаимодействием биотин-ризавидин. Иммуногенные

комплексы MAPS из PS определенного серотипа и слитого белка называют видом.

[0564] Иммуногенные комплексы MAPS каждого вида составляли с использованием 150 мМ хлорида натрия и буфера поверхностно-активного вещества, затем фильтровали через фильтр размером 0,2 мкм непосредственно перед розливом во флаконы и хранили при температуре от 2 °С до 8 °С. Сформулированные иммуногенные комплексы MAPS каждого вида называются лекарственной субстанцией MAPS.

[0565] Никакое сырье не содержало компонентов животного или человеческого происхождения.

[0566] Блок-схема иллюстративного процесса комплексования MAPS представлена на Фиг. 10, а подробные сведения об отдельных стадиях приведены ниже.

[0567] Стадия 1: Очистка полисахаридов

Целью этой стадии является удаление остаточных примесей в процессе. Растворенный PS очищали путем фильтрования, затем заменяли несколькими объемами воды для инъекций с последующей ультрафильтрацией для концентрирования PS. Очищенный PS фильтровали через фильтрующую мембрану с диаметром пор 0,22 мкм.

[0568] Стадия 2: Биотинилирование и очистка полисахарида

Гидроксильная группа на PS была активирована 1-циано-4-диметиламинопиридиний тетрафторборатом (CDAP) для создания высокоактивного цианоэфира. Цианоэфиры реагировали с амин-ПЭГ3-биотином, а непрореагировавшие цианоэфиры блокировали глицином. Биотинилированный PS заменяли буфером на 1 мМ PBS, чтобы удалить непрореагировавший CDAP, амин-ПЭГ3-биотин, глицин и остаточные примеси. После замены буфера биотинилированный PS пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

[0569] Стадия 3. Иммуногенное комплексообразование MAPS

Биотинилированный PS смешивали со слитым белком CP1 или SPP2 для создания желаемых видов иммуногенных комплексов MAPS, связанных высокоаффинным взаимодействием биотин-ризавидин. Иммуногенные комплексы MAPS очищали для удаления PS и белка, которые не образовали комплекс, с использованием фильтрующей мембраны. После очистки иммуногенные комплексы MAPS фильтровали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и хранили при температуре от 2 °С до 8 °С.

Характеристики

[0570] Иллюстративные характеристики иммуногенного комплекса MAPS/лекарственной субстанции MAPS представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные характеристики лекарственной субстанции MAPS

Серотип PS	
(1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B, и 38)	
Показатель качества	Критерий приемлемости

Внешний вид	Прозрачный, бесцветный, без твердых частиц
pH	5-7,5
Идентичность PS	Положительный
Концентрация PS	>0,25 мг/мл
Концентрация белка	FIO
Свободный белок	FIO
Свободный PS	< 30%
Эндотоксин	< 1,25×10 ⁻² ЕЭ/мкг PS
Бионагрузка	≤ 1 КОЕ/мл

FIO: исключительно в информационных целях; MAPS: система презентации множественных антигенов; PS: полисахарид.

Пример 5. Вакцины MAPS33 и MAPS34 - иллюстративные вакцины MAPS30+

Лекарственный препарат

[0571] MAPS34 представляет собой 34-валентную кандидатную вакцину MAPS, содержащую 34 пневмококковых капсульных полисахарида серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B и 38, которые индивидуально биотинилированы и связаны в комплекс со слитым белком SPP2 или CP1. MAPS33 содержит 33 из тех же 34 пневмококковых капсульных полисахаридов, что и MAPS34. В некоторых вариантах осуществления MAPS33 не включает пневмококковый капсульный полисахарид серотипа 16F (т. е. MAPS33 содержит пневмококковые капсульные полисахариды серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B, и 38). Также рассматриваются кандидатные вакцины MAPS, содержащие по меньшей мере 30 (например, 30 [MAPS30], 31 [MAPS31], 32 [MAPS32]) из тех же 34 пневмококковых капсульных полисахаридов, что и MAPS34. MAPS30+ относится к любой из кандидатных пневмококковых вакцин MAPS30, MAPS31, MAPS32, MAPS33 или MAPS34.

[0572] В репрезентативной составе кандидатная вакцина MAPS33 или MAPS34 составлена таким образом, что каждая доза лекарственного препарата MAPS33 или MAPS34 объемом 0,5 мл содержит 1, 2 или 5 мкг каждого PS (для MAPS34 - от каждого из серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B, и 38; а для MAPS33 - от каждого из серотипов *S. pneumoniae* 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 35B, и 38), которые вносятся каждым видом иммуногенного комплекса MAPS. MAPS33 или MAPS34 разработаны для внутримышечного введения с адьювантом фосфатом алюминия. Общее количество алюминия на дозу составляет 0,625 мг, что ниже максимальной

рекомендованной дозы FDA/ВОЗ от 0,85 до 1,25 мг. На Фиг. 11 показана репрезентативная схема производства лекарственного препарата MAPS33 или MAPS34.

Пример 6. Исследование распределения серотипов

[0573] Целью этого исследования было определение предпочтительных комбинаций полисахаридов (серотипов) *S. pneumoniae* с антигенными слитыми белками CP1 и SPP2 для оптимизации профиля иммунного ответа 33- и 34-валентных кандидатных вакцин MAPS. Кандидатные вакцины, использованные в этом исследовании, включали различные комбинации полисахаридов *S. pneumoniae* и слитых белков только CP1, только SPP2 или и SPP2, и CP1, как показано на Фиг. 12.

Получение кроличьей гипериммунной сыворотки

[0574] Гипериммунные сыворотки получали с использованием 8 групп новозеландских белых кроликов (Cocalico Biologicals). Группы А-Е и Н включали по 10 кроликов; в группу G было включено 5 кроликов. На 0 день группы кроликов иммунизировали внутримышечно согласно таблице 4, приведенной ниже. Вторую иммунизацию проводили на 14 день. Сыворотку собирали на 0 день перед первой иммунизацией (сыворотка P0), на 14 день перед второй иммунизацией (забор крови после первой иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P1) и на 28 день (забор крови после второй иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P2).

Таблица 4. Группы иммунизации для получения гипериммунных сывороток кроликов

Группа	Адьювант	Буфер
А: 23V MAPS CP1 доза 1,2 мкг	AlPO ₄	0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, рН 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80
В: 34V MAPS CP1 доза 1,2 мкг	AlPO ₄	0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, рН 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80
С: 24V MAPS CP1 10V MAPS SPP2 доза 1,2 мкг	AlPO ₄	0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, рН 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80
Д: 17V MAPS CP1 17V MAPS SPP2 (Комбинация № 1) доза 1,2 мкг	AlPO ₄	0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, рН 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80

<p>E: 17V MAPS SPP2 17V MAPS CP1 (Комбинация № 2) доза 1,2 мкг</p>	<p>AlPO₄</p>	<p>0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, pH 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80</p>
<p>F: 34V MAPS SPP2 доза 1,2 мкг</p>	<p>AlPO₄</p>	<p>0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, pH 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80</p>
<p>G: 23V MAPS CP1 10V MAPS SPP2 (MAPS-33) доза 1,2 мкг</p>	<p>AlPO₄</p>	<p>0,625 мг/доза фосфата алюминия в 20 мМ гистидина, pH 5,5, 150 мМ хлорида натрия, 1 мМ одноосновного фосфата натрия, 0,02% Твин-80</p>
<p>H: Prevnar 13 доза 1,1 мкг</p>	<p>AlPO₄</p>	<p>0,125 мг/доза фосфата алюминия, 590 мкг/мл сукцината, pH 5,5, 200 мкг/мл Твин-80</p>

Образование IgG против белков

[0575] Для измерения титров кроличьих антител IgG против частей *S. pneumoniae* из слитых белков CP1 и SPP2 проводили твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), специфичный для каждого слитого белка. Для CP1 образование IgG оценивали против слитой молекулы SP1500-SP0785. Для SPP2 образование IgG оценивали отдельно против белков PdT(G294P) и SP0435.

[0576] На 96-луночные планшеты MaxiSorp (ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс, США) наносили по 100 мкл на лунку 2,0 мкг/мл SP1500-SP0785, или PdT(G294P), или SP0435 в 1X фосфатно-буферном солевом растворе Дульбекко (DPBS) в течение ночи при комнатной температуре. Планшеты промывали 1X DPBS с 0,05% Твин-20 (DPBS-T), а затем блокировали 200 мкл на лунку 1% BSA в DPBS-T в течение 1 часа. Планшет промывали 1X DPBS-T перед добавлением для тестирования кроличьей сыворотки, разведенной DPBS-T. Разведения первичных антисывороток инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре с последующей промывкой DPBS-T. Конъюгированные с HRP козы анти тела против кроличьего IgG (Fc) (Jackson ImmunoResearch, Вест-Гроув, штат Пенсильвания, США) разводили в соотношении 1:100000 и добавляли по 100 мкл на лунку с последующей инкубацией в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшет промывали DPBS-T и добавляли по 100 мкл тетраметилбензидина (субстрат пероксидазы ТМВ - KPL) на лунку и инкубировали в течение 30 минут, а затем останавливали добавлением 100 мкл 1 N HCl. Поглощение измеряли на приборе SpectraMax i3x при ОП₄₅₀. Значения поглощения анализировали с

использованием SoftMax Pro и Microsoft Excel с использованием 4-параметрической логистической кривой, подходящей для стандарта с известной концентрацией. Средние геометрические титры (GMT) рассчитывали путем преобразования титров отдельных антител в их \log_{10} концентраций, взяв средние значения трансформированных концентраций от каждой группы животных в каждый момент времени и впоследствии преобразовав эти средние значения в GMT, взяв их анти- \log_{10} . Асимметричные 95% доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7, Ла-Хойя, штат Калифорния, США) вместе с GMT.

[0577] Репрезентативные уровни IgG против CP1, PdT(G294P) и SP0435 в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации кроликов А-Н показаны на Фиг. 13-15. Группы иммунизации А-Е и G, которые получили вакцины MAPS-23, MAPS-33 или MAPS-34, содержащие CP1, показали устойчивые ответы в виде образования IgG против CP1 (Фиг. 13). Группа иммунизации F, которая получила вакцину MAPS-34 только на слитом белке SPP2, показала фоновые уровни IgG против CP1; контрольная группа иммунизации H, которая получала Prevnar 13, не продемонстрировала образования IgG против CP1 (Фиг. 13). Группы иммунизации С-G, все из которых получали вакцины MAPS-33 или MAPS-34, содержащие SPP2, показали генерацию устойчивых уровней IgG против PdT(G294P) (Фиг. 14) и SP0435 (Фиг. 15). Группы иммунизации А и В, которые получали вакцины MAPS-23 и MAPS-34 только на слитом белке CP1, показали либо отсутствие ответа, либо фоновые уровни IgG против PdT(G294P) и SP0435; контрольная группа иммунизации H, которая получала Prevnar 13, не продемонстрировала образования IgG против PdT(G294P) и SP0435 (Фиг. 14 и 15).

Образование нейтрализующих антител против белков

[0578] Анализы нейтрализации пневмолизина проводили для определения того, способны ли антитела против слитого белка SPP2 (в частности, части PdT(G294P) SPP2) нейтрализовать гемолитическую активность нативного пневмолизина (лизис эритроцитов). Вкратце, 50 мкл раствора пневмолизина с концентрацией 200 нг/мл в $1 \times$ PBS, 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 10 мМ дитиотреитола (DTT) инкубировали с 50 мкл серийных разведений сыворотки кроликов в планшете с 96 микролунками с V-образным дном в течение 30 минут при 37°C с 5% CO_2 и встряхивании со скоростью 350 об/мин. После начального периода инкубации добавляли 50 мкл 2% кроличьих эритроцитов и инкубировали еще 30 минут в тех же условиях. После центрифугирования при $1000 \times g$ в течение 5 минут для осаждения интактных эритроцитов супернатанты собирали и измеряли поглощение при 545 нм для количественной оценки степени гемолиза. Поглощение измеряли на приборе SpectraMax i3x при OP_{545} . Значения поглощения анализировали с использованием SoftMax Pro и Microsoft Excel с использованием 4-параметрической логистической кривой, подходящей для определения разведения сыворотки, при котором ингибировалось 50% гемолитической активности пневмолизина (IC_{50}). Для образцов, которые не достигли 50% нейтрализации, регистрировали наименьшее протестированное разведение. Средние геометрические титры (GMT) рассчитывали путем преобразования

отдельных IC50 в их \log_{10} концентраций, взяв средние значения трансформированных концентраций от каждой группы животных в каждый момент времени и впоследствии преобразовав эти средние значения в GMT, взяв их анти- \log_{10} . Асимметричные 95% доверительные интервалы (ДИ) были рассчитаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7, Ла-Хойя, штат Калифорния, США) вместе с GMT.

[0579] Репрезентативные титры нейтрализующих антител против гемолитической активности нативного пневмолизина в сыворотках кроликов P0, P1 и P2 из каждой из групп иммунизации С-Г показаны на Фиг. 16. Группы иммунизации С-Г, все из которых получали вакцины MAPS-33 или MAPS-34, содержащие SPP2, продемонстрировали генерацию устойчивых уровней нейтрализующих антител против гемолитической активности пневмолизина.

Образование IgG и функциональных (ОРА) антител против полисахаридов *S. pneumoniae*

[0580] Для оценки уровней антител IgG, специфичных для 24 серотипов полисахаридов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F у иммунизированных кроликов был разработан электрохемилюминесцентный иммуноанализ Meso Scale Discovery (MSD) с использованием эталонного стандарта. Вкратце, были созданы 5-кратные серийные разведения, начиная с разведения эталонного стандарта ~1:200 в PBS-T, 1% BSA и 5 мкг/мл CWPS. Контрольные и экспериментальные образцы сыворотки кроликов разводили в 1000, 5000 и 25000 раз PBS-T, 1% BSA и 5 мкг/мл CWPS, соответственно. Планшеты промывали 1X PBS-T перед добавлением эталонного стандарта, контрольной сыворотки и экспериментальной кроличьей сыворотки. После инкубации при комнатной температуре в течение одного часа планшеты промывали PBS-T и добавляли вторичное сульфоконъюгированное антикроличье антитело. Планшеты промывали PBS-T и добавляли 1X буфере считывания, и планшеты считывали с использованием MSD Meso QuickPlex SQ 120, модель № 1300. Уровни антител IgG для дополнительных 10 полисахаридов серотипов 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B и 38 определяли с использованием анализа на основе MSD в формате разведения до конечной точки.

[0581] Для оценки уровня функциональных (опсонофагоцитирующих) антител, специфичных к серотипам полисахаридов, у иммунизированных кроликов использовали мультиплексный анализ опсонофагоцитирующей активности (МОРА). МОРА измеряет уровень сывороточных антител, специфичных к 4 капсульным серотипам *S. pneumoniae* одновременно в одной и той же реакции. Для этого были отобраны и размножены серотипы *S. pneumoniae* на основе их уникальной устойчивости к 4 антибиотикам (например, оптохину, спектиномицину, стрептомицину и триметоприму). Образцы сыворотки кроликов, инактивированные нагреванием, серийно разбавляли и смешивали с бактериями *S. pneumoniae*, расположенными в разных кассетах (стадия опсонизации). После периода инкубации к реакционной смеси добавляли комплемент (комплемент крольчонка, BRC) и фагоциты (HL-60) (стадия фагоцитоза, опосредованного комплементом). После второго

инкубационного периода аликвоту смеси оценивали для определения количества выживших бактерий с использованием подходящей среды, содержащей антибиотик. Титры функциональных антител (ОРА) рассчитывали по стандартному протоколу.

[0582] При первом анализе уровни антител отображали на графике в виде произвольных единиц (AU для IgG) и титров (для функциональных антител) для сравнения во всех группах иммунизации. В другом анализе уровни IgG, измеренные в сыворотке из каждой группы иммунизации, попарно сравнивали с исходным уровнем и выражали в виде соотношений средних геометрических титров.

Результаты по уровням IgG и функциональных антител в группах множественной иммунизации

[0583] Репрезентативные уровни IgG и уровни функциональных антител (ОРА) против капсульных полисахаридов (CPS) 20 серотипов в сыворотке кроликов P2 от каждой из групп иммунизации А-Е и G показаны на Фиг. 17А и 17В. Тенденция к более высоким уровням IgG (Фиг. 17А) и более высоким уровням функциональных антител (Фиг. 17В) против полисахаридов серотипов 1, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F и 33F наблюдали в группе иммунизации G (MAPS-33 на CP1 и SPP2). В этом составе вакцины все перечисленные выше серотипы (т. е. серотипы 1, 6А, 6В, 9V, 15В, 18С, 19А, 23F и 33F) были представлены в комплексах MAPS на SPP2 (Фиг. 12). (Для серотипа 4, также представленного в SPP2, уровни IgG и титры функциональных антител были эквивалентны во всех группах).

Результаты попарного сравнения уровней IgG

[0584] Для каждого сравнения уровни IgG к полисахаридам *S. pneumoniae* выражали в виде соотношения средних геометрических титров (GMT) при 95% доверительном интервале относительно исходного уровня, представленного пунктирной линией при соотношении GMT, равном 1. Если точечная оценка отношения GMT > 1, то уровни антител к полисахаридам для данной группы иммунизации выше. Если точечная оценка соотношения GMT < 1, то уровни антител к полисахаридам для данной группы иммунизации ниже.

[0585] Репрезентативные уровни IgG против полисахаридов *S. pneumoniae* различных серотипов для попарного сравнения групп иммунизации показаны на Фиг. 18-24. Результаты демонстрируют небольшую тенденцию к снижению гуморального ответа на тестируемые полисахариды *S. pneumoniae* с повышенной валентностью (34 против 23 серотипов) (Фиг. 18). Кроме того, MAPS-34 «все на SPP2» (группа иммунизации F) давал в целом более низкий ответ антител, чем MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации B) (Фиг. 18 и 19). Однако при сравнении MAPS-34 «все на CP1» (группа иммунизации B) с MAPS-34 на CP1 и SPP2 (группа иммунизации C), в которых подмножество серотипов находится в комплексах MAPS с SPP2, а не с CP1, неожиданно было наблюдать тенденцию к увеличению образования антител на подмножество полисахаридов *S. pneumoniae* (т. е. серотипы 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В и 38) (Фиг. 20). Эти неожиданные результаты позволяют предположить, что для данного набора серотипов презентация

подмножества серотипов в комплексах MAPS, содержащих SPP2, и презентация остальных серотипов в комплексах MAPS, содержащих CP1, может усиливать образование антител по сравнению с презентацией всех серотипов в комплексах MAPS, содержащих один слитый белок.

[0586] Чтобы оценить, имеют ли предпочтение определенные серотипы в отношении презентации в комплексах MAPS, содержащих SPP2, или в комплексах MAPS, содержащих CP1, уровни IgG против полисахаридов *S. pneumoniae* различных серотипов для MAPS-34 на CP1 и SPP2 (комбинация № 1, группа иммунизации D) и MAPS-34 на SPP2 и CP1 (комбинация № 2, группа иммунизации E). Результаты демонстрируют тенденцию к общему увеличению образования антител для комбинации № 1 MAPS-34 по сравнению как с комбинацией № 2 MAPS-34, так и с MAPS-34 «все на CP1» (Фиг. 21). Для большинства серотипов образование антител, когда полисахарид присутствует в комплексах MAPS, содержащих SPP2, было аналогично образованию антител, когда полисахарид присутствует в комплексах MAPS, содержащих CP1 (Фиг. 22). Однако неожиданно оказалось, что несколько серотипов, как оказалось, имели предпочтение в отношении презентации в комплексах MAPS, содержащих либо SPP2, либо CP1. В частности, серотипы 1, 6B, 9V, 15B, 22F, 23A, 23B, 23F, 33F и потенциально 14, по-видимому, имеют предпочтение в отношении презентации к презентации в комплексах MAPS, содержащих SPP2; и серотипы 2, 6A, 10A, 18C и 20B, по-видимому, имеют склонность к презентации в комплексах MAPS, содержащих CP1 (Фиг. 22). В совокупности эти результаты позволяют предположить, что некоторые полисахариды *S. pneumoniae* вызывают более сильные иммунные ответы, когда они презентуются в комплексах MAPS, содержащих SPP2, а не CP1, и наоборот.

Пример 7. Активная иммунизация и развитие сепсиса I

[0587] Целью данного исследования было проверить иммуногенность и защиту от летального сепсиса, вызываемого *Streptococcus pneumoniae*, на мышинной модели после иммунизации вакцинами, содержащими выделенные белки SPP2 или SPP2 с CP1, или вакцинами, содержащими SPP2 с CP1 в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae*. Контрольные группы иммунизировали выделенным белком Rhavi (отрицательный контроль) или Prevnar 13 (положительный контроль). В вакцины добавляли адъювант фосфат алюминия. SPP2 описан в примере 1. CP1 представляет собой слитый белок, содержащий остатки ризавидина 45-179 (обозначенные Rhavi), белок SP1500 *S. pneumoniae* и гипотетический белок SP0785 *S. pneumoniae*, причем каждый из трех доменов разделен линкером. Необязательно, CP1 включает His-метки. См. WO2020/056127 и WO2020/056202 для подробного описания комплексов CP1 и MAPS.

Способы

[0588] Составы вакцин, исследованные в этом исследовании, представлены ниже. Общий объем, приготовленный для каждой вакцины, составил 2,4 мл, что достаточно для 10 доз по 0,2 мл каждая.

A: Rhavi (5 мкг/доза) + AlPO ₄ (0,250 мг/доза)

	1685,2 мкл	Стерильная вода
	24,0 мкл	0,1 М фосфата, рН 5,8 (конечная концентрация 1 мМ)
	71,4 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
	600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
	19,4 мкл	Rhavi, конечная концентрация белка 25 мкг/мл
	2400,0 мкл	Конечный объем
В: Prevnar 13 (0,88 мкг/PS/доза)		
	2400,0 мкл	0,88 мкг/PS, 0,2 мл неразведенного Prevnar 13 на мышь
	2400,0 мкл	Конечный объем
С: SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мг/доза)		
	1393,3 мкл	Стерильная вода
	24,0 мкл	0,1 М фосфата, рН 5,8 (конечная концентрация 1 мМ)
	62,4 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
	600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
	320,3 мкл	SPP2, конечная концентрация белка 75 мкг/мл
	2400,0 мкл	Конечный объем
Д: CP1 (15 мкг/доза) + SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мкг/доза)		
	1351,2 мкл	Стерильная вода
	24,0 мкл	0,1 М фосфата, рН 5,8 (конечная концентрация 1 мМ)
	61,1 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
	600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
	320,3 мкл	SPP2, конечная концентрация белка 75 мкг/мл
	43,4 мкл	CP1, конечная концентрация белка 75 мкг/мл
	2400,0 мкл	Конечный объем
Е: PS1.CP1 (15 мкг/доза) + PS1.SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мкг/доза)		
	657,6 мкл	Стерильная вода
	24,0 мкл	0,1 М фосфата, рН 5,8 (конечная концентрация 1 мМ)
	39,6 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)

	600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
	652,2 мкл	PS1.SPP2, (комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл)
	426,5 мкл	PS1.CP1, (комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл)
	2400,0 мкл	Конечный объем

[0589] Исследование проводили с использованием 5 групп по 10 мышей C57BL/6 дикого типа (Charles River Laboratories). Все процедуры с участием мышей были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Mispro Biotech (протокол IACUC № 2018-05-01-AF2) в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения по содержанию и уходу за животными. На 0 день исследования группы из 10 мышей иммунизировали подкожно в соответствии с таблицей 5, приведенной ниже. Первую бустерную дозу вводили на 14 день. Вторую бустерную дозу вводили на 28 день. Кровь собирали на 42 день и иммуногенность оценивали с помощью ELISA.

Таблица 5. Группы иммунизации для исследования 006

Вакцина	Концентрация адьюванта AIPO4 (мг/мл)	Доза адьюванта (мкг)	Доза иммуногена	Объем дозы
A. Rhavi	1,25	250	5 мкг Rhavi	0,2 мл п/к
B. Prevnar 13	0,25	50	200 мкл неразбавленного (2/5 дозы для человека; 0,88 мкг/PS)	0,2 мл п/к
C. SPP2 (белок)	1,25	250	15 мкг SPP2	0,2 мл п/к
D. SPP2+CP1 (белки)	1,25	250	15 мкг каждого белка	0,2 мл п/к
E. PS1.SPP2+PS1.CP1 (комплексы MAPS)	1,25	250	15 мкг каждого белка	0,2 мл п/к

[0590] На 49 день после первой иммунизации мышам инокулировали во внутрибрюшинную (в/б) полость целевую дозу 3×10^4 КОЕ/мышь *S. pneumoniae* AR003 (штамм серотипа 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. Мышей контролировали на наличие каких-либо признаков заболевания после заражения *S. pneumoniae*; любое выглядящее

больным животное (например, с признаками взъерошенной шерсти, медленнодвигающееся и/или с закрытыми глазами) немедленно подвергалось гуманной эвтаназии. После в/б заражения у всех мышей на 50-63 дни (т. е. 1-14 дни после заражения) ежедневно определяли массу тела и проводили наблюдения дважды в день. Исследование завершили на 63 день (т. е. на 14 день после заражения) гуманным умерщвлением всех оставшихся мышей.

Результаты

[0591] Мышиную сыворотку, собранную на 42 день исследования, анализировали с помощью ELISA против PdT(G294P) и SP1500-SP0785, которые являются компонентами SPP2 и CP1, соответственно. Сопоставимые титры специфических IgG против PdT(G294P) были повышены у мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими выделенные белки SPP2 или SPP2 с CP1, или вакцинами, содержащими SPP2 с CP1, оба в комплексах MAPS (Фиг. 25). Добавление CP1 к SPP2 не оказало существенного влияния на титры IgG против PdT(G294P).

[0592] Процент выживаемости для каждой группы иммунизированных мышей исследовали в определенные моменты времени после заражения *S. pneumoniae* (Фиг. 26). Статистический анализ выживаемости проводили с использованием логрангового теста (Мантела-Кокса). Удивительно, но к 14 дню после заражения мыши, иммунизированные вакцинами, содержащими выделенные белки SPP2 или SPP2 с CP1, или вакцинами, содержащими SPP2 с CP1 в комплексах MAPS, достигли сопоставимых показателей выживаемости $\geq 60\%$. Мыши, иммунизированные положительным контролем Pevnar13, сохраняли 100% выживаемость на протяжении всего исследования; а в группе мышей отрицательного контроля, иммунизированных Rhavi, не было зарегистрировано ни одного случая выживания. Эти результаты показывают, что сам по себе белок SPP2 может обеспечить защиту в модели сепсиса, вызываемого штаммом AR003 *S. pneumoniae* серотипа 3. Добавление CP1 к SPP2 существенно не повлияло на выживаемость в этом анализе.

Пример 8. Активная иммунизация и развитие сепсиса II

[0593] В этом исследовании проверялась иммуногенность и защита от летального сепсиса, вызываемого *Streptococcus pneumoniae*, на мышинной модели после иммунизации вакцинами, содержащими белки SPP2, CP1 или SPP2 с CP1, все в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae*. Контрольные группы иммунизировали выделенным белком Rhavi (отрицательный контроль) или Pevnar 13 (положительный контроль). В вакцины добавляли адъювант фосфат алюминия. SPP2 описан в Примере 1. CP1 представляет собой слитый белок, содержащий остатки ризавидина 45-179 (обозначенные Rhavi), белок SP1500 *S. pneumoniae* и гипотетический белок SP0785 *S. pneumoniae*, причем каждый из трех доменов разделен линкером. Необязательно, CP1 включает His-метки. См. WO2020/056127 и WO2020/056202 для подробного описания комплексов CP1 и MAPS, все содержимое каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки для описанных в данном документе целей.

Способы

[0594] Составы вакцин, исследованные в этом исследовании, представлены ниже. Общий объем, приготовленный для каждой вакцины, был достаточен как минимум для указанного количества доз, при этом каждая доза составляла 0,2 мл.

1. Rhavi (5 мкг/доза) + AlPO ₄ (0,250 мг/доза); (дозы, n=30)	
4911,6 мкл	Стерильная вода
72,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
144,0 мкл	1 М фосфата, pH 5,8 (конечная концентрация 20 мМ)
214,3 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
1800,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
58,2 мкл	Rhavi, конечная концентрация белка 25 мкг/мл
7200,0 мкл	Конечный объем
2. Prevnar13 (0,88 мкг/PS/доза); (дозы, n=10)	
2500,0 мкл	0,88 мкг/PS, 0,2 мл неразведенного Prevnar13 на мышь
2500,0 мкл	Конечный объем
3. PS1.CP1 (15 мкг/доза) + AlPO ₄ (0,250 мг/доза); (дозы, n=20)	
2383,3 мкл	Стерильная вода
48,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
96,0 мкл	1 М фосфата, pH 5,8 (конечная концентрация 20 мМ)
115,3 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
1200,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
957,4 мкл	PS1.CP1, комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл
4800,0 мкл	Конечный объем
4. PS1.SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO ₄ (0,250 мг/доза); (дозы, n=20)	
2766,4 мкл	Стерильная вода
48,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
96,0 мкл	1 М фосфата, pH 5,8 (конечная концентрация 20 мМ)
127,1 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
1200,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
562,5 мкл	PS1.SPP2, комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл
4800,0 мкл	Конечный объем

5. PS1.CP1 (15 мкг/доза) + PS1.SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мг/доза); (дозы, n=20)	
1901,5 мкл	Стерильная вода
48,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
96,0 мкл	1 М фосфата, рН 5,8 (конечная концентрация 20 мМ)
110,0 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
1200,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
562,5 мкл	PS1.SPP2, комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл
312,0 мкл	PS1.CP1, комплексы MAPS: конечная концентрация белка 75 мкг/мл
4800,0 мкл	Конечный объем

[0595] Исследование проводили с использованием 5 групп по 10-30 мышей C57BL/6 дикого типа (Charles River Laboratories). Все процедуры с участием мышей были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Mispro Biotech (протокол IACUC № 2018-05-01-AF2) в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения по содержанию и уходу за животными. На 0 день исследования группы мышей иммунизировали подкожно в соответствии с таблицей 6, приведенной ниже. Первую бустерную дозу вводили на 14 день. Вторую бустерную дозу вводили на 28 день. Кровь собирали на 42 день и иммуногенность оценивали с помощью ELISA.

Таблица 6. Группы иммунизации для исследования 015

Вакцина	Концентрация адьюванта AlPO4 (мг/мл)	Доза адьюванта (мкг)	Доза иммуногена	Объем дозы
A. Rhavi (n=20) (белок)	1,25	250	5 мкг	0,2 мл п/к
B. Prevnar13 (n=10)		Н/Д	200 мкл неразбавленного (2/5 дозы для человека)	0,2 мл п/к
C. PS1.CP1 (n=20) (комплексы MAPS)	1,25	250	15 мкг	0,2 мл п/к
D. PS1.SPP2 (n=20) (комплексы MAPS)	1,25	250	15 мкг	0,2 мл п/к
E. PS1.CP1+PS1.SPP2 (n=20) (комплексы)	1,25	250	15 мкг каждого белка	0,2 мл п/к

MAPS)				
-------	--	--	--	--

[0596] На 49 день после первой иммунизации мышам инокулировали во внутрибрюшинную (в/б) полость целевую дозу 3×10^4 КОЕ/мышь *S. pneumoniae* AR003 (штамм серотипа 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. Мышей контролировали на наличие каких-либо признаков заболевания после заражения *S. pneumoniae*; любое выглядящее больным животное (с признаками взъерошенной шерсти, медленнодвигающееся и/или с закрытыми глазами) немедленно подвергалось гуманной эвтаназии. После в/б заражения у всех мышей на 50-63 дни (т. е. 1-14 дни после заражения) ежедневно определяли массу тела и проводили наблюдения дважды в день. Исследование завершили на 63 день (т. е. на 14 день после заражения) гуманным умерщвлением всех оставшихся мышей.

Результаты

[0597] Мышиную сыворотку, собранную на 42 день исследования, анализировали с помощью ELISA против PdT(G294P) и SP1500-SP0785, компонентов SPP2 и CP1, соответственно. Сопоставимые титры специфических IgG были определены у мышей, иммунизированных вакцинами, содержащими SPP2, CP1 и SPP2 с CP1, все в комплексах MAPS. Добавление комплексов MAPS с CP1 к комплексам MAPS с SPP2 существенно не влияло на титры IgG против PdT(G294P).

[0598] Процент выживаемости для каждой группы иммунизированных мышей исследовали в определенные моменты времени после заражения *S. pneumoniae* (Фиг. 28А и 28В). Статистический анализ выживаемости проводили с использованием логрангового теста (Мантела-Кокса). К 14 дню после заражения мыши, иммунизированные положительным контролем Prevnar 13, сохраняли 100% выживаемость на протяжении всего исследования; группа мышей отрицательного контроля, иммунизированных Rhavi, продемонстрировала 5% выживаемость к концу исследования (Фигуры 28А и 28В). Мыши, иммунизированные CP1 в комплексах MAPS, показали умеренное увеличение выживаемости (10%) по сравнению с отрицательным контролем (Фиг. 28А и 28В). Неожиданно мыши, иммунизированные вакцинами, содержащими либо SPP2, либо SPP2 с CP1 в комплексах MAPS, достигли идентичной выживаемости в 45%, что было статистически значимо ($p=0,0001$) (Фиг. 28А). Эти результаты подтверждают неожиданную защитную эффективность белка SPP2 в модели сепсиса, вызываемого штаммом AR003 *S. pneumoniae* серотипа 3, как показано в Примере 7. SPP2 оказывал защитное действие как при введении в виде выделенного белка (Пример 7), так и в виде комплексов MAPS (данный пример).

Пример 9. Пассивная иммунизация и защита от сепсиса

[0599] Целью данного исследования была оценка защиты антисывороток к MAPS-33 и MAPS-34 от летального сепсиса, вызываемого *Streptococcus pneumoniae*, на мышинной модели, в которой антисыворотки к PCV13, как известно, не обеспечивают полную защиту. Вакцины MAPS-33 и MAPS-34, используемые для получения антисывороток, содержали различные комбинации полисахаридов и слитых белков CP1, SPP2 или SPP2 и CP1, как

показано на Фиг. 12. Эти антисыворотки сравнивали с антисыворотками к PCV13.

Способы

[0600] Гипериммунную сыворотку получали с использованием новозеландских белых кроликов, как описано в Примере 6. Иммуногенность оценивали с помощью ELISA и ОРА. Использовали четыре группы исследования (AD), в каждой из которых было по 10 мышей C57BL/6 дикого типа (Charles River Laboratories). Все процедуры с участием мышей были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Mispro Biotech (протокол IACUC № 2018-05-01-AF2) в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения по содержанию и уходу за животными. Инактивированные нагреванием кроличьи сыворотки вводили мышам внутривентрально в дозе 0,2 мл/мышь за день до заражения (-1 день исследования). Мыши группы А получали контрольный солевой раствор. Мыши группы В получали сыворотку Р2 к PCV13 от группы Н иммунизации кроликов, показанную как Prevnar 13 на Фиг. 12. Мышам группы С вводили сыворотку Р2 к MAPS-34 группы Е иммунизации кроликов: 17V MAPS SPP2/17V MAPS CP1, показанную как комбинация № 2 на Фиг. 12. Мыши группы D получали сыворотку Р2 к MAPS-34 группы D иммунизации кроликов: 17V MAPS CP1/17V MAPS SPP2, показанную как комбинация № 1 на Фиг. 12.

[0601] На 0 день исследования всех мышей взвешивали и вводили внутривентрально (в/б) инъекцию целевой дозы 3×10^4 КОЕ/мышь (высокая доза) AR003 *S. pneumoniae* (штамм серотипа 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. После заражения *S. pneumoniae* у всех мышей в 1-14 дни измеряли ежедневно массу тела и проводили наблюдения два раза в день. Мышей контролировали на наличие каких-либо признаков заболевания; любое выглядящее больным животное (с признаками взъерошенной шерсти, медленно двигающееся и/или с закрытыми глазами) немедленно подвергалось гуманной эвтаназии. Исследование завершилось на 14 день гуманным умерщвлением всех мышей. По окончании заражения популяцию подсчитывали в трех повторностях для подтверждения истинной инфекционной дозы $3,84 \times 10^4$ КОЕ/мышь.

[0602] Протокол ОРА: для демонстрации наличия функциональных антител против *S. pneumoniae* проводили анализ опсонофагоцитирующей активности (ОРА). В таком анализе наличие функциональных антител подтверждается уничтожением *S. pneumoniae* после инкубации с иммунными сыворотками. Вкратце, банк замороженных клеток *S. pneumoniae* оттаивали и ресуспендировали при 2×10^5 КОЕ/мл в буфере для анализа (забуференный физиологический раствор Хэнка с 10% инактивированной нагреванием FBS, и 0,1% желатин). В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 20 мкл инактивированной нагреванием кроличьей сыворотки, разведенной в буфере для анализа, а затем 10 мкл суспензии бактерий в буфере для анализа. Бактерии и кроличьи сыворотки инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут при встряхивании при 650 об/мин. Дифференцированные клетки HL60 (ATCC) промывали буфером для анализа и ресуспендировали до 1×10^7 клеток/мл в буфере для анализа. В каждую лунку добавляли 40 мкл этой суспензии HL60 (200 к 1, соотношение HL60 к бактериям), а затем 10 мкл

кроличьего комплемента (Pel-Freeze Biologicals). Планшеты для анализа инкубировали при 37 °С с 5% CO₂ и встряхивали при 650 об/мин в течение 45 минут. Каждый планшет переносили на лед и инкубировали в течение 20 минут. Содержимое каждой лунки разводили водой 1/5 и 1/25, и каждое разведение затем высевали на чашки Петри с 5% кровяным агаром. После инкубации в течение ночи при 37°С с 5% CO₂ подсчитывали КОЕ для каждого образца и разведения, отбрасывая точки данных с количеством колоний более 250 КОЕ. Процент уничтожения при каждом разведении сыворотки рассчитывали путем вычитания оставшихся КОЕ/мл каждого образца из КОЕ/мл контроля без кроличьей сыворотки. Затем разницу нормализовали по КОЕ/мл для контроля без кроличьей сыворотки.

Результаты

[0603] Процент выживаемости для каждой группы пассивно иммунизированных мышей исследовали в определенные моменты времени после заражения *S. pneumoniae* (Фиг. 29). Статистический анализ выживаемости проводили с использованием логрангового теста (Мантела-Кокса) по сравнению с группой, получавшей солевой раствор. К 13 дню после заражения мыши, пассивно иммунизированные сывороткой P2 к PCV13, имели выживаемость 13% (2/15 мышей). Напротив, к 13 дню после заражения мыши, пассивно иммунизированные сывороткой P2 к MAPS-34, имели выживаемость 67% (10/15 мышей) для комбинации № 2 и 100% (15/15 мышей) для комбинации № 1. В предыдущей работе мыши, пассивно иммунизированные сывороткой P2 к PCV13 и зараженные истинными дозами $9,4 \times 10^3$ (средняя доза) и $3,32 \times 10^3$ КОЕ/мышь (низкая доза), завершили исследование со 100% выживаемостью (данные не показаны). Эти результаты демонстрируют эффективность вакцины MAPS-34 в обеспечении пассивной защиты.

[0604] На Фиг. 30 показана активность уничтожения репрезентативной кроличьей сыворотки против AR003 *S. pneumoniae*, измеренная с помощью анализа опсонофагоцитирующей активности (OPA). Репрезентативная комбинация № 2 и объединенная кроличья сыворотка к PCV13 имели эквивалентные титры IgG (приблизительно 30000 AU каждый) против полисахаридов *S. pneumoniae* серотипа 3 и демонстрировали сходные уровни активности уничтожения. Кроличья сыворотка к комбинации № 1 имела более высокий титр IgG (примерно в два раза выше) против полисахаридов серотипа 3, чем сыворотки к комбинации № 1 или PCV13, и демонстрировала более высокий уровень активности уничтожения.

[0605] Таким образом, отсутствие защиты, наблюдаемое у мышей, пассивно иммунизированных сывороткой P2 к PCV13, не было связано с более низкими уровнями функционального IgG против полисахаридов серотипа 3 или с более низкой активностью уничтожения. В совокупности эти результаты демонстрируют, что для мышей, пассивно иммунизированных и подвергшихся заражению высокой дозой AR003 *S. pneumoniae*: 1) защита, обеспечиваемая сывороткой к PCV13 против заражения AR003 *S. pneumoniae* в низких и средних дозах, может быть преодолена высокой дозой; 2) сохраняется защита, обеспечиваемая сывороткой к MAPS-34; и 3) разница в защите между сыворотками к

PCV13 и комбинации № 2 MAPS-34, в частности, не объясняется разницей в титрах IgG против полисахаридов *S. pneumoniae* серотипа 3 или разницей в активности уничтожения против AR003. Более высокая степень защиты, достигаемая с помощью сывороток к комбинации № 2 MAPS-34, вместо этого может быть объяснена наличием антител, направленных не только против полисахаридов *S. pneumoniae* серотипа 3 (общим для кроличьих сывороток к PCV13, комбинации № 1 и комбинации № 2), но также антитела к одному или более дополнительным антигенным компонентам, специфичным для вакцин MAPS-34. Результаты, представленные в Примерах 7 и 8, позволяют предположить, что этим дополнительным антигенным компонентом может быть SPP2.

Пример 10. Активная иммунизация и развитие сепсиса III

[0606] В этом исследовании проверялась иммуногенность и защита от летального сепсиса, вызываемого *Streptococcus pneumoniae*, на мышинной модели после иммунизации MAPS-34 на CP1 и SPP2, MAPS-33 на CP1 и SPP2 или SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae*. Контрольные группы иммунизировали выделенным белком Rhavi (отрицательный контроль) или Prevnar 13 в 2 различных дозах (положительный контроль). В вакцины добавляли адъювант фосфат алюминия. SPP2 описан в Примере 1. CP1 представляет собой слитый белок, содержащий остатки ризавидина 45-179 (обозначенные Rhavi), белок SP1500 *S. pneumoniae* и гипотетический белок SP0785 *S. pneumoniae*, причем каждый из трех доменов разделен линкером. Необязательно, CP1 включает His-метки. См. WO2020/056127 и WO2020/056202 для подробного описания комплексов CP1 и MAPS.

Способы

[0607] Составы вакцин, исследованные в этом исследовании, представлены ниже. Общий объем, приготовленный для каждой вакцины, был достаточен как минимум для указанного количества доз, при этом каждая доза составляла 0,2 мл.

A. Rhavi (5 мкг/доза) +AlPO ₄ (0,250 мг/доза); (дозы, n=19)	
3120,8 мкл	Стерильная вода
48,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
9,6 мкл	10% Твин-80 (конечная концентрация 0,02%)
240,0 мкл	0,4 М гистидина, pH 5,5 (конечная концентрация 20 мМ)
142,8 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
1200,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
38,8 мкл	Rhavi, конечная концентрация белка 25 мкг/мл
4,8 мкл	1 М фосфата натрия, pH 5,5 (конечная концентрация 1 мМ)
4800,0 мкл	Конечный объем

B. Prevnar 13 (0,88 мкг/PS/доза); (дозы, n=10)	
2500,0 мкл	0,88 мкг/PS, 0,2 мл неразведенного Prevnar 13 на мышь (= 2/5 дозы для человека)
2500,0 мкл	Конечный объем
C. PPS1- SPP2 (15 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мг/доза); (дозы, n=10)	
1242,0 мкл	Стерильная вода
24,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
4,8 мкл	10% Твин-80 (конечная концентрация 0,02%)
120,0 мкл	0,4 М гистидина, pH 5,5 (конечная концентрация 20 мМ)
61,6 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
347,6 мкл	PS1.SPP2 (комплексы MAPS, SPP2, конечная концентрация 75 мкг/мл)
2,1 мкл	1 М фосфата натрия, pH 5,5 (конечная концентрация 1 мМ)
2400,0 мкл	Конечный объем
D. Prevnar 13 (PPS3, 0,04 мкг/доза); (дозы, n=10)	
2136,9 мкл	Стерильная вода
43,7 мкл	0,25 М сукцинатного буфера, pH 5,5 (конечная концентрация 5 мМ)
4,4 мкл	10% Твин-80 (конечная концентрация 0,02%)
115,0 мкл	Prevnar 13, PPS3, конечная концентрация 0,2 мкг/мл (=1/50 дозы для человека)
2400,0 мкл	Конечный объем
E: MAPS33 (SPP2, 1,5 мкг, без PPS3/доза) + AlPO4 (0,250 мг/доза); (дозы, n=10)	
1371,5	Стерильная вода
24,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
4,8 мкл	10% Твин-80 (конечная концентрация 0,02%)
120,0 мкл	0,4 М гистидина, pH 5,5 (конечная концентрация 20 мМ)
65,6 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)

600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
211,9 мкл	MAPS33, SPP2, конечная концентрация 7,5 мкг/мл
2,2 мкл	1 М фосфата натрия, pH 5,5 (конечная концентрация 1 мМ)
2400,0 мкл	Конечный объем
F: MAPS34 (SPP2, 1,5 мкг/доза+PPS3, 0,04 мкг/доза) + AlPO4 (0,250 мг/доза); (дозы, n=10)	
1371,5	Стерильная вода
24,0 мкл	1% тимеросал (конечная концентрация 0,01%)
4,8 мкл	10% Твин-80 (конечная концентрация 0,02%)
120,0 мкл	0,4 М гистидина, pH 5,5 (конечная концентрация 20 мМ)
65,6 мкл	5 М хлорида натрия (конечная концентрация 150 мМ)
600,0 мкл	5 мг/мл AdjuPhos, фосфата алюминия (конечная концентрация 1,25 мг/мл)
211,9 мкл	MAPS33, SPP2, конечная концентрация 7,5 мкг/мл; PPS3, конечная концентрация 0,2 мкг/мл
2,2 мкл	1 М фосфата натрия, pH 5,5 (конечная концентрация 1 мМ)
2400,0 мкл	Конечный объем

[0608] Исследование проводили с использованием 6 групп, в каждой из которых было по 10 мышей C57BL/6 дикого типа (Charles River Laboratories). Все процедуры с участием мышей были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Mispro Biotech (протокол IACUC № 2018-05-01-AF2) в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения по содержанию и уходу за животными. На 0 день исследования группы мышей иммунизировали подкожно в соответствии с таблицей 7, приведенной ниже. Первую бустерную дозу вводили на 14 день. Вторую бустерную дозу вводили на 28 день. Кровь собирали на 41 день и иммуногенность оценивали с помощью ELISA.

Таблица 7. Группы иммунизации для исследования 021

Группы	Концентрация адьюванта AlPO4 (мг/мл)	Доза адьюванта (мкг)	Доза иммуногена	Объем дозы
A. Rhavi-His (n=10)	1,25	250	5 мкг	0,2 мл п/к
B. Pevnar 13 (2/5 дозы для человека; n=10)	0,25	50	200 мкл неразбавленного	0,2 мл п/к

C. PPS1-SPP2 (n=10)	1,25	250	15 мкг	0,2 мл п/к
D. Prevnar 13 (1/50 дозы для человека; n=10)	0,0125	2,5	0,04 мкг PPS3	0,2 мл п/к
E. MAPS33 (23 на CP1+10 на SPP2) (n=10)	1,25	250	1,5 мкг SPP2	0,2 мл п/к
F. MAPS34 (24 на CP1+10 на SPP2) (n=10)	1,25	250	1,5 мкг SPP2+0,04 мкг PPS3=1/50 дозы Prevnar 13 для человека	0,2 мл п/к

[0609] На 42 день после первой иммунизации мышам инокулировали во внутрибрюшинную (в/б) полость целевую дозу а 3×10^4 КОЕ/мышь *S. pneumoniae* AR003 (штамм серотипа 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. Мышей контролировали на наличие каких-либо признаков заболевания после заражения *S. pneumoniae*; любое выглядящее больным животное (с признаками взъерошенной шерсти, медленно двигающееся и/или с закрытыми глазами) немедленно подвергалось гуманной эвтаназии. После в/б заражения у всех мышей в течение 14 дней после заражения ежедневно определяли массу тела и проводили наблюдения два раза в день. Исследование завершили на 56 день (т. е. на 14 день после заражения) гуманным умерщвлением всех оставшихся мышей.

Пример 11. Корреляция IgG к PdT(G294P) с титром нейтрализации пневмолизина

[0610] Целью данного исследования было определение взаимосвязи между титром IgG к PdT(G294P) и активностью нейтрализации пневмолизина, индуцированной иммунизацией слитым белком SPP2. Новозеландских белых кроликов (2 исследования: n=5 и n=3) иммунизировали внутримышечно 100 мкг белка SPP2 на 0 день и снова на 14 день (с интервалом в две недели). Сыворотку собирали на 0 день перед первой иммунизацией (сыворотка P0), на 14 день перед второй иммунизацией (забор крови после первой иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P1) и на 28 день (забор крови после второй иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P2). Сыворотку оценивали на титры IgG, связывающего анатоксин PdT (анти-PdT(G294P)) с помощью ELISA, и титры нейтрализующих пневмолизин антител (IC50). Способы оценки были такими, как описано в Примере 6.

[0611] На Фиг. 31 показаны репрезентативные титры антител, нейтрализующих пневмолизин P2 (фактор разведения сыворотки P2, необходимый для устранения 50% гемолитической активности пневмолизина (нейтрализация P_{ly} (IC50)), в зависимости от титров IgG к PdT(G294P) (мкг/мл). На этой фигуре объединены результаты двух исследований (n=5 и n=3). Результаты демонстрируют положительную корреляцию между

титрами нейтрализации пневмолизина и титрами IgG к PdT(G294P).

Пример 12. Синергетическая защита SPP2 и полисахарида серотипа 3 от сепсиса

[0612] Заболеваемость вызванного серотипом 3 инвазивного пневмококкового заболевания (ИПЗ) существенно не снизилась, несмотря на введение 13-валентной пневмококковой вакцины (PCV13) у детей во всем мире и взрослых в США. Относительная неэффективность компонента капсульного полисахарида серотипа 3 (CPS3) PCV13 остается необъяснимой, хотя были выдвинуты гипотезы об отсутствии ковалентного прикрепления CPS3 к клеточной стенке бактерий и/или недостаточной иммуногенности компонента типа 3 из PCV13. В исследованиях настоящего примера оценивали иммуногенность и защиту, обеспечиваемую отдельными компонентами кандидатных вакцин MAPS30+, т. е. полисахаридами и, в частности, слитым белком SPP2.

[0613] Модель высоколетального вызванного серотипом 3 пневмококкового инвазивного пневмококкового заболевания (сепсиса), в которой одних антител к CPS3 недостаточно для обеспечения защиты от вызванного серотипом 3 инвазивного пневмококкового заболевания, была разработана для оценки того, может ли включение двух слитых белков (например, CP1 и SPP2) обеспечить синергетическую защиту. Результаты настоящего примера демонстрируют синергетический защитный эффект антител к слитому белку и к CPS3 против летального заражения *S. pneumoniae* серотипа 3. Эти данные убедительно подтверждают подход к созданию вакцин, включающий как пневмококковые полисахариды, так и белки для преодоления клинической устойчивости вызванного пневмококком серотипа 3 заболевания к традиционным гликоконъюгированным вакцинам.

[0614] В первом исследовании, на 0 день и 14 день, группам мышей вводили праймирующую и бустерную дозы, соответственно, Rhavi (n=15, 5 мкг Rhavi/доза), слитого белка SPP2 (n=15, 15 мкг SPP2/доза) или слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 1 *S. pneumoniae* (CPS1) (обозначенный как «1.SPP2»; n=15, 15 мкг SPP2/доза). На 4 неделе (приблизительно на 28 день исследования) наивные мыши получали праймирующую дозу PCV13 (n=15, 0,88 мкг/PS/доза), а мышам, которые ранее получали праймирующую и бустерную дозы 1.SPP2, вводили бустерную дозу PCV13 (0,88 мкг/PS/доза). В вакцины добавляли адъювант фосфат алюминия. «Rhavi» относится к полипептиду, содержащему остатки 45-179 ризавидина. Слитый белок SPP2 описан в Примере 1.

[0615] На 7 неделе (приблизительно на 49 день) после первой иммунизации мышам инокулировали во внутрибрюшинную (в/б) полость дозу 1×10^7 КОЕ/мышь штамма AR003 *S. pneumoniae* (серотип 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. После в/б заражения у всех мышей в течение 14 дней после заражения ежедневно определяли массу тела и проводили наблюдения два раза в день. Исследование завершили приблизительно на 63 день (т. е. на 14 день после заражения) гуманным умерщвлением всех оставшихся мышей. Был построен график для процентной выживаемости каждой группы в течение 14 дней после заражения.

Результаты этого первого исследования показаны на Фиг. 32.

[0616] Во втором исследовании, на 0 день и 14 день, группам мышей вводили праймирующую и бустерную дозы, соответственно, Rhavi (n=15, 5 мкг Rhavi/доза) или слитого белка SPP2 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 1 *S. pneumoniae* (CPS1) (обозначенный как «1.SPP2»; n=15, 15 мкг SPP2/доза). На 4 неделе (приблизительно на 28 день) наивные мыши получали праймирующую дозу PCV13 (n=15, 0,88 мкг/PS/доза), а мышам, которые ранее получали праймирующую и бустерную дозы 1.SPP2, вводили бустерную дозу слитого белка CP1 в комплексах MAPS с капсульным полисахаридом 3 *S. pneumoniae* (CPS3) (обозначается «3.CP1», 0,88 мкг CPS3/доза). В вакцины добавляли адъювант фосфат алюминия. «Rhavi» относится к полипептиду, содержащему остатки 45-179 ризавидина. Слитый белок SPP2 описан в Примере 1. CP1 представляет собой слитый белок, содержащий остатки ризавидина 45-179 (например, Rhavi), белок SP1500 *S. pneumoniae* и гипотетический белок SP0785 *S. pneumoniae*, причем каждый из трех доменов разделен линкером. Необязательно, CP1 включает His-метки. См. WO2020/056127 и WO2020/056202, включенные в данный документ посредством ссылки, для подробного описания слитого белка CP1 и комплексов MAPS.

[0617] На 7 неделе (приблизительно на 49 день) после первой иммунизации мышам инокулировали во внутрибрюшинную (в/б) полость дозу $6,7 \times 10^6$ КОЕ/мышь штамма AR003 *S. pneumoniae* (серотип 3) в 0,2 мл 1X солевого раствора. После в/б заражения у всех мышей в течение 14 дней после заражения ежедневно определяли массу тела и проводили наблюдения два раза в день. Исследование завершили приблизительно на 63 день (т. е. на 14 день после заражения) гуманным умерщвлением всех оставшихся мышей. Был построен график для процентной выживаемости каждой группы в течение 14 дней после заражения. Результаты этого второго исследования показаны на Фиг. 33.

[0618] На Фиг. 32 показано, что иммунизация слитым белком SPP2 или PCV13 в отдельности не является защитной при высоких дозах для заражения (например, 1×10^7 КОЕ/мышь), но комбинация 1.SPP2+PCV13 значительно защищает от сепсиса (p<0,001, Мантел-Кокс). Кроме того, на Фиг. 33 показана частичная защита в группе PCV13 и значительно лучшая (приблизительно двойная) защита в группе 1.SPP2+3.CP1 (p<0,01, Мантел-Кокс), когда животных заражали несколько меньшей дозой AR003 (например, $6,7 \times 10^6$ КОЕ/мышь). В совокупности эти результаты демонстрируют, что защиту, обеспечиваемую традиционными гликоконъюгатными вакцинами против *S. pneumoniae*, такими как PCV13, можно преодолеть с помощью достаточно высоких доз для заражения бактериями. Кроме того, результаты демонстрируют, что слитый белок SPP2 (например, в комплексах MAPS) и CPS3 (например, в комплексах MAPS или в контексте гликоконъюгатов, таких как PCV13) могут взаимодействовать друг с другом, обеспечивая иммунную защиту в строгой высокодозной модели сепсиса, вызванного пневмококком 3 типа.

[0619] В третьем исследовании сыворотки кроликов из групп иммунизации D и E из Примера 6 (исследование распределения серотипов) дополнительно оценивали на

иммуногенность против капсульного полисахарида 3 (CPS3). Результаты показаны на Фиг. 34А. Результаты, полученные в отношении иммуногенности и образования функциональных антител против PdT(G294P) в сыворотках кроликов из групп иммунизации D и E, показаны на Фиг. 34В и 34С (те же данные, что представлены для групп D и E на Фиг. 14 и 16, соответственно). Вкратце, в Примере 6 оценивали различные комбинации слитых белков CP1 и SPP2 с полисахаридами *S. pneumoniae* из более чем 30 серотипов (серия кандидатных вакцин MAPS30+). Кролики групп D и E получали разные 34-валентные вакцины, содержащие капсульные полисахариды 17 серотипов в комплексах MAPS с SPP2 и капсульные полисахариды 17 дополнительных серотипов в комплексах MAPS с CP1, как показано на Фиг. 12. Сыворотку собирали на 0 день перед первой иммунизацией (сыворотка P0), на 14 день перед второй иммунизацией (забор крови после первой иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P1) и на 28 день (забор крови после второй иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P2).

[0620] Титры IgG к CPS3 измеряли методом электрохемилюминесценции. Биотинилированный CPS3 наносили на планшеты, блокировали и инкубировали с образцами кроличьей сыворотки в различных разведениях. Образцы сыворотки анализировали количественно в произвольных единицах (AU) на IgG к CPS3 путем сравнения образцов сыворотки с общим эталонным стандартом на каждой планшете для анализа. Нижний предел количественного определения (НПКО) для этого анализа составил 235 AU.

[0621] На Фиг. 34А показаны репрезентативные результаты для титров IgG к CPS3 в кроличьих сыворотках для групп иммунизации D и E. Представленные данные включают подмножество титров IgG против серотипов капсульного полисахарида (CPS), представленных на Фиг. 17А. На Фиг. 34В и 34С показаны иммуногенность и образование функциональных антител против PdT(G294P) в кроличьих сыворотках для групп иммунизации D и E, которые представляют собой те же данные, что представлены для групп D и E на Фиг. 14 и 16, соответственно. На Фиг. 34В показаны репрезентативные титры IgG, связывающего анатоксин PdT, (анти-PdT(G294P)) для сывороток кроликов групп D и E; На Фиг. 34С показаны репрезентативные титры пневмолизин-нейтрализующих антител (IC50), также для сывороток кроликов групп D и E. Каждая точка представляет собой сыворотку от одного кролика. Горизонтальные столбцы представляют собой средние геометрические концентрации групп, а планки погрешностей представляют собой 95% ДИ.

[0622] Выводы:

SPP2 представляет собой негемолитический слитый белок, который может генерировать пневмолизин (Ply)-нейтрализующие антитела (Пример 1 и Пример 11).

Ни иммунизация одним слитым белком SPP2, ни одним PCV13 не является защитной в строгой модели ИПЗ серотипа 3 при высоких контрольных дозах $1,0 \times 10^7$ КОЕ; однако иммунизация SPP2 в комплексах MAPS с CPS1 с последующей иммунизацией PCV13 (который содержит CPS3) значительно защищает от ИПЗ. При промежуточных дозах заражения $6,7 \times 10^6$ КОЕ иммунизация SPP2 в комплексах MAPS с CPS1 с

последующей иммунизацией слитым белком CP1 в комплексах MAPS с CPS3 примерно удваивает защиту от ИПЗ, наблюдаемую после иммунизации только PCV13 (Пример 12).

В совокупности результаты демонстрируют, что слитый белок SPP2 (например, в комплексах MAPS) и CPS3 (например, в комплексах MAPS или в контексте гликоконъюгатов, таких как PCV13) могут взаимодействовать друг с другом, обеспечивая иммунную защиту от ИПЗ.

Этот синергетический эффект также наблюдается в модели пассивной иммунизации с соответствующими титрами анти-CPS3, что позволяет предположить, что гуморальный ответ, вызванный слитым белком SPP2 (например, P1y-нейтрализующими антителами), является важным фактором защиты от ИПЗ (Пример 8 и Пример 9).

Пример 13. Активность нейтрализации пневмолизина у кроликов, иммунизированных не меченым His SPP2 или PdT(G294P)

[0623] Целью этого исследования являлось определение того, индуцирует ли иммунизация не меченым His слитым белком SPP2 или белком PdT(G294P) нейтрализующую активность против нативного пневмолизина. Новозеландских белых кроликов (n=3 для не меченого His SPP2, и n=5 для PdT(G294P)) иммунизировали внутримышечно 100 мкг белка на 0 день, 14 день и 28 день (с интервалом в две недели). Сыворотку собирали на 0 день перед первой иммунизацией (сыворотка P0), на 14 день перед второй иммунизацией (сыворотка P1), на 28 день (через две недели после второй иммунизации; сыворотка P2) и на 42 день (две недели после третьей иммунизации; сыворотка P3). Сыворотки оценивали на титры IgG против PdT(G294P) и титры нейтрализующих пневмолизин антител (IC50).

[0624] Вкратце, 80 мкл раствора пневмолизина с концентрацией 200 нг/мл в 1 × PBS, 0,1% бычьего сывороточного альбумина и 10 мМ дитиотреитола (ДТТ) инкубировали с 80 мкл серийных разведений сыворотки кроликов в планшете с 96 микролунками с V-образным дном в течение 1 часа при 37°C, и встряхивании при 350 об/мин. После начального периода инкубации 100 мкл раствора сыворотки+пневмолизина переносили во второй планшет с 96 микролунками с V-образным дном и инкубировали со 100 мкл 2% кроличьих эритроцитов в течение дополнительных 30 минут при 37°C, и встряхивании при 450 об/мин. После центрифугирования при 1000×g в течение 5 минут для осаждения интактных эритроцитов супернатанты собирали и измеряли поглощение при 545 нм для количественной оценки степени гемолиза. Значения поглощения анализировали с использованием SoftMax Pro и Microsoft Excel с использованием 4-параметрической логистической кривой, подходящей для определения разведения сыворотки, при котором ингибировалось 50% гемолитической активности пневмолизина (IC50). Асимметричные 95% доверительные интервалы были рассчитаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7, Ла-Хойя, штат Калифорния, США) вместе с средними геометрическими значениями.

[0625] На Фиг. 35А и 35В показаны репрезентативные полумаксимальные ингибирующие концентрации (IC50) пневмолизин-нейтрализующих антител против

гемолитической активности нативного пневмолизина в сыворотке кроликов, иммунизированных SPP2, которые метили His, (Фиг. 35А) или PdT(G294P) (Фиг. 35В). Каждая точка на графике представляет одного кролика. Результаты выражены в виде IC50 (разведение сыворотки) с 95% доверительными интервалами на графиках и сведены в таблицу в виде средних геометрических значений (IC50) под каждым графиком. SPP2, не меченный His, генерирует устойчивые уровни нейтрализующих антител против пневмолизина, аналогичные SPP2, меченному His (Фиг. 31, ось у). 3-кратное увеличение значений IC50 между сыворотками P2 и P3 для группы PdT(G294P) коррелировало с 3-кратным повышением титров IgG против PdT(G294P) (данные не показаны).

Пример 14. Исследования токсичности слитого белка SPP2

[0626] Целью этих исследований являлось определение того, проявляются ли признаки токсичности у мышей, которые получали слитый белок SPP2 отдельно или слитый белок SPP2 в комплексах MAPS с полисахаридом PS1 *Streptococcus pneumoniae* (1.SPP2 MAPS) путем интраназальной ингаляции. Слитый белок SPP2 был либо меченным His, либо не меченным His. Выживаемость мышей, которым вводили SPP2, сравнивали с выживаемостью мышей, получавших пневмолизин дикого типа (Ply). Слитый белок SPP2 описан в Примере 1. Самки мышей C57BL/6 дикого типа в возрасте 9-11 недель были приобретены у Jackson Laboratories. Все процедуры с участием мышей были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных Mispro Biotech (протокол IACUC № 2021-AF-05) в соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения по содержанию и уходу за животными. Каждая группа исследования состояла из n=10 мышей.

Таблица 8. Группа исследования

Группа	Исследуемое соединение	Доза (мкг/мышь)
Исследование 1: Меченный His слитый белок SPP2		
A	Пневмолизин (Ply)	10 мкг
B	His-меченный SPP2	20 мкг
C	Меченный His 1.SPP2 MAPS	20 мкг
D	His-меченный SPP2	100 мкг
Исследование 2: не меченный His слитый белок SPP2		
A	Пневмолизин (Ply)	2 мкг
B	Не меченный His 1.SPP2 MAPS	30 мкг
C	Не меченный His SPP2	30 мкг

[0627] На 0 день всем мышам вводили анестезию и вводили дозы Ply, SPP2 или SPP2 в комплексах MAPS с PS1 (1.SPP2 MAPS) интраназально в указанных количествах в общем объеме 50 мкл (25 мкл/ноздра). Перед дозированием животных подвергали анестезии. После интраназального введения мышей контролировали на наличие клинических признаков, включая признаки в виде затрудненного дыхания, сгорбленной позы и

взъерошенной шерсти с 15-минутными интервалами в течение 2 часов, а затем каждые 30 минут вплоть до 6 часов после интраназальной инокуляции. Через двадцать четыре часа после интраназального введения все выжившие мыши были подвергнуты эвтаназии. Выживаемость групп MAPS Ply, SPP2 и 1.SPP2 была отображена на графиках с использованием GraphPad PRISM.

[0628] На Фиг. 36А и 36В показаны репрезентативные кривые выживаемости через 24 часа после дозирования для групп мышей, получавших Ply, SPP2 и 1.SPP2 MAPS в указанных количествах путем интраназальной инокуляции. На Фиг. 36А показаны репрезентативные результаты для групп, инокулированных His-мечеными SPP2 и 1.SPP2 MAPS. У мышей, получавших 20 мкг или 100 мкг меченого His SPP2 или 20 мкг меченого His 1.SPP2 MAPS, не отмечали признаков токсичности и регистрировали 100% выживаемость через 24 часа после введения дозы. На Фиг. 36В показаны репрезентативные результаты для групп, инокулированных не мечеными His SPP2 и 1.SPP2 MAPS. У мышей, получавших 30 мкг не меченого His SPP2 или 30 мкг не меченого His 1.SPP2 MAPS, не отмечали признаков токсичности и регистрировали 100% выживаемость через 24 часа после введения дозы. Для контрольных групп, получавших 10 мкг или 2 мкг Ply, отмечали явную токсичность и 100% и 80% летальность, соответственно, через 1 час после введения дозы. Таким образом, данные демонстрируют отсутствие ингаляционной токсичности SPP2 или 1.SPP2 MAPS у мышей, независимо от того, мечен ли слитый белок His или нет.

Пример 15. Исследование распределения серотипов (II)

[0629] Целью этого исследования было определение предпочтительных комбинаций полисахаридов (серотипов) *S. pneumoniae* с антигенными слитыми белками CP1 и SPP2 для оптимизации профиля иммунного ответа для 34-валентных кандидатных вакцин MAPS. Кандидатные вакцины, использованные в этом исследовании, включают различные комбинации полисахаридов *S. pneumoniae* и слитых белков только CP1, только SPP2 или и SPP2, и CP1, как показано на Фиг. 37 и таблице 9.

Получение кроличьей гипериммунной сыворотки

[0630] Гипериммунные сыворотки получают с использованием 4 или более групп новозеландских белых кроликов (Cocalico Biologicals), каждая из которых включает до 20 кроликов. На 0 день группы кроликов иммунизируют внутримышечно в соответствии с таблицей 9, приведенной ниже. Вторую иммунизацию проводят на 14 день. Сыворотку собирали на 0 день перед первой иммунизацией (сыворотка P0), на 14 день перед второй иммунизацией (забор крови после первой иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P1) и на 28 день (забор крови после второй иммунизации для оценки выработки антител; сыворотка P2).

Таблица 9. Группы иммунизации для получения гипериммунных сывороток кроликов

Группа	Адьювант
A: 23V MAPS CP1 (Все на CP1)	AlPO ₄

В: 34V MAPS CP1 (Все на CP1)	AlPO ₄
С: 24V MAPS CP1/10V MAPS SPP2 (24-CP1/10-SPP2)	AlPO ₄
С: 24V MAPS CP1/10V MAPS SPP2 (выбранные 24/10)	AlPO ₄

Образование IgG против белков

[0631] Для измерения титров кроличьих антител IgG против частей *S. pneumoniae* из слитых белков CP1 и SPP2 проводят твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), специфичный для каждого слитого белка. Для CP1 образование IgG оценивают против слитой молекулы SP1500-SP0785. Для SPP2 образование IgG оценивают полипептиды PdT(G294P) и SP0435 по отдельности.

[0632] На 96-луночные планшеты MaxiSorp (ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс, США) наносят по 100 мкл на лунку 2,0 мкг/мл SP1500-SP0785, или PdT(G294P), или SP0435 в 1X фосфатно-буферном солевом растворе Дульбекко (DPBS) в течение ночи при комнатной температуре. Планшеты промывают 1X DPBS с 0,05% Твин-20 (DPBS-T), а затем блокируют 200 мкл на лунку 1% BSA в DPBS-T в течение 1 часа. Планшеты промывают 1X DPBS-T перед добавлением для тестирования кроличьей сыворотки, разведенной DPBS-T. Разведения первичных антисывороток инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре с последующей промывкой DPBS-T. Конъюгированные с HRP козы антигена против кроличьего IgG (Fc) (Jackson ImmunoResearch, Вест-Гроув, штат Пенсильвания, США) разводят в соотношении 1:100000 и добавляли по 100 мкл на каждую лунку с последующей инкубацией в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывают DPBS-T; в каждую лунку добавляли по 100 мкл тетраметилбензидина (субстрат пероксидазы ТМВ - KPL), инкубируют в течение 30 минут и останавливают добавлением 100 мкл 1 N HCl. Поглощение измеряют на приборе SpectraMax i3x при ОП₄₅₀. Значения поглощения анализируют с использованием SoftMax Pro и Microsoft Excel с использованием 4-параметрической логистической кривой, подходящей для стандарта с известной концентрацией. Средние геометрические титры (GMT) рассчитывают путем преобразования титров отдельных антител в их log₁₀ концентраций, взяв средние значения трансформированных концентраций от каждой группы животных в каждый момент времени и впоследствии преобразовав эти средние значения в GMT, взяв их анти-log₁₀. Асимметричные 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывают с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7, Ла-Хойя, штат Калифорния, США) вместе с GMT.

Образование нейтрализующих антител против белков

[0633] Анализы нейтрализации пневмолизина проводят для определения того, способны ли антитела против слитого белка SPP2 (в частности, части PdT(G294P) SPP2) нейтрализовать гемолитическую активность нативного пневмолизина (лизис эритроцитов). Вкратце, 50 мкл раствора пневмолизина с концентрацией 200 нг/мл в 1× PBS, 0,1% бычьего

сывороточного альбумина и 10 мМ дитиотреитола (DTT) инкубируют с 50 мкл серийных разведений сыворотки кроликов в планшете с 96 микролунками с V-образным дном в течение 30 минут при 37°C с 5% CO₂ и встряхивании со скоростью 350 об/мин. После начального периода инкубации добавляют 50 мкл 2% кроличьих эритроцитов и инкубируют еще 30 минут в тех же условиях. После центрифугирования при 1000×g в течение 5 минут для осаждения интактных эритроцитов супернатанты собирают и измеряют поглощение при 545 нм для количественной оценки степени гемолиза. Поглощение измеряют на приборе SpectraMax i3x при ОП₅₄₅. Значения поглощения анализируют с использованием SoftMax Pro и Microsoft Excel с использованием 4-параметрической логистической кривой, подходящей для определения разведения сыворотки, при котором ингибируется 50% гемолитической активности пневмолизина (IC₅₀). Для образцов, которые не достигают 50% нейтрализации, регистрируют наименьшее протестированное разведение. Средние геометрические титры (GMT) рассчитывают путем преобразования отдельных IC₅₀ в их log₁₀ концентраций, взяв средние значения трансформированных концентраций от каждой группы животных в каждый момент времени и впоследствии преобразовав эти средние значения в GMT, взяв их анти-log₁₀. Асимметричные 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывают с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 7, Ла-Хойя, штат Калифорния, США) вместе с GMT.

Образование IgG и функциональных (ОПА) антител против полисахаридов S. pneumoniae

[0634] Для оценки уровней антител IgG, специфичных для 24 серотипов полисахаридов 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, и 33F у иммунизированных кроликов выполняют электрохемилюминесцентный иммуноанализ Meso Scale Discovery (MSD) с использованием эталонного стандарта. Вкратце, создавали 5-кратные серийные разведения, начиная с разведения эталонного стандарта ~1:200 в PBS-T, 1% BSA и 5 мкг/мл CWPS. Контрольные и экспериментальные образцы сыворотки кроликов разводили в 1000, 5000 и 25000 раз PBS-T, 1% BSA и 5 мкг/мл CWPS, соответственно. Планшеты промывали 1X PBS-T перед добавлением эталонного стандарта, контрольной сыворотки и экспериментальной кроличьей сыворотки. После инкубации при комнатной температуре в течение одного часа планшеты промывали PBS-T и добавляли вторичное сульфо-конъюгированное антикроличье антитело. Планшеты промывали PBS-T; добавляли 1X буфере для считывания, и планшеты считывали с использованием MSD Meso QuickPlex SQ 120, модель № 1300. Уровни антител IgG для дополнительных 10 полисахаридов серотипов 6C, 7C, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B и 38 определяют с использованием анализа на основе MSD в формате разведения до конечной точки.

[0635] Для оценки уровня функциональных (опсонофагоцитирующих) антител, специфичных к серотипам полисахаридов, у иммунизированных кроликов используют мультиплексный анализ опсонофагоцитирующей активности (МОРА). МОРА измеряет

уровень сывороточных антител, специфичных к 4 капсульным серотипам *S. pneumoniae* одновременно в одной и той же реакции. Для этого были отобраны и размножены серотипы *S. pneumoniae* на основе их уникальной устойчивости к 4 антибиотикам (например, оптохину, спектиномицину, стрептомицину и триметоприму). Образцы сыворотки кроликов, инактивированные нагреванием, серийно разбавляли и смешивали с бактериями *S. pneumoniae*, расположенными в разных кассетах (стадия опсонизации). После периода инкубации к реакционной смеси добавляли комплемент (комплемент крольчонка, BRC) и фагоциты (HL-60) (стадия фагоцитоза, опосредованного комплементом). После второго инкубационного периода аликвоту смеси оценивали для определения количества выживших бактерий с использованием подходящей среды, содержащей антибиотик. Титры функциональных антител (ОРА) рассчитывали по стандартному протоколу.

[0636] При первом анализе уровни антител отображали на графике в виде произвольных единиц (AU для IgG) и титров (для функциональных антител) для сравнения во всех группах иммунизации. В другом анализе уровни IgG, измеренные в сыворотке из каждой группы иммунизации, попарно сравнивают с исходным уровнем. Для каждого сравнения уровни IgG к полисахаридам *S. pneumoniae* выражаются в виде соотношения средних геометрических титров (GMT) с 95% доверительным интервалом относительно исходного уровня, представленного пунктирной линией при соотношении GMT, равном 1. Если точечная оценка соотношения $GMT > 1$, то уровни антител к полисахаридам для данной группы иммунизации выше. Если точечная оценка соотношения $GMT < 1$, то уровни антител к полисахаридам для данной группы иммунизации ниже.

Перечень последовательностей

[0637] SEQ ID NO: 1, белок ризавидин, полноразмерный [AK 1-179]:

MIITSLYATFGTIADGRRITSGGKTMIRTNVAALVFAVATSALAFDASNFKDFSSI
ASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVG
WNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTE
NKSLLD

[0638] SEQ ID NO: 2, укороченный белок ризавидин [AK 45-179], обозначаемый как Rhavi:

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY
PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPA
IEQGQDTFQYVPTTENKSLLD

[0639] SEQ ID NO: 3, белок пневмолизин *Streptococcus pneumoniae*:

MANKAVNDFILAMNYDKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLST
NTSDISVTATNDSRLYPGALLVDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPLGLASSDSFLQV
EDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPAARMQYKITAHSMEQLKVKFGSDFEKT
GNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVKNPQDVFQDVTVEDLKQRGISAER
PLVYISSVAYGRQVYLKLETTSKSDEVEAAFEALIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVI
LGGDPSSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSLFRDNVVATFQNSTDY
VETKVTAYRNGDLLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYDHQGEVLTPKAWDRNGQDLTA

HFTTSIPLKGNVRNLSVKIRECTGLAWEWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVE
DKVEND

[0640] SEQ ID NO: 4, белок пневмолизин *Streptococcus pneumoniae* с мутациями D385N, C428G и W433F, обозначаемый как PdT:

MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLST
NTSDISVTATNDSRLYPGALLVVDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQV
EDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKT
GNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDVTVEDLKQRGISAER
PLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDVEEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVI
LGGDPSSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSFRLDNVVATFQNSTDY
VETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTA
HFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVED
KVEND

[0641] SEQ ID NO: 5, белок пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* с мутациями G294P, D385N, C428G и W433F, обозначаемый как PdT(G294P):
MANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDI
SVTATNDSRLYPGALLVVDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSN
SSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLD
IDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDVTVEDLKQRGISAERPLVYI
SSVAYGRQVYLKLETTSSKSDVEEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGPD
SSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSFRLDNVVATFQNSTDYVETKV
TAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIP
LKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEND

[0642] SEQ ID NO: 6, белок пневмолизин PdT(G294P) [AK 2-470] *Streptococcus pneumoniae*:

ANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDI
VTATNDSRLYPGALLVVDETLLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSN
SVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDI
DFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDVTVEDLKQRGISAERPLVYI
SVAYGRQVYLKLETTSSKSDVEEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGPD
SSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSFRLDNVVATFQNSTDYVETKV
TAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPL
KGNVRNLSVKIREGTGLAFEWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEND

[0643] SEQ ID NO: 7, белок SP0435 *Streptococcus pneumoniae*, полноразмерный, штамм TIGR4 (GenBank: ABJ54475.1):

MIEASKLKAGMTFETADGKLIRVLEASHHKPGKNTIMRMKLRDVRTGSTFDTS
YRPEEKFEQAIETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYDQYEIPVNVENELLYILENSDVKI
QFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKL
VINTAEGTYVSRA

[0644] SEQ ID NO: 8, белок SP0435 *Streptococcus pneumoniae* [AK 62-185], штамм

TIGR4:

EQAIETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQF
YGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVIN
TAEGTYVSR

[0645] SEQ ID NO: 9, белок SP0785, полноразмерный [AK 1-399], штамм TIGR4:
(Примечание: одно несоответствие T394A с последовательностями SP0785 NCBI
ABJ54007.1 и YP816180)

MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKE
GSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAA
YDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASID
AQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEVNSNVSKSPTGASQVMVHI
VSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEASP
AAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIV
DEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

[0646] SEQ ID NO: 10, белок SP0785, лишенный сигнальной последовательности
[AK 33-399]: (Примечание: одно несоответствие T394A с последовательностями NCBI
SP0785 ABJ54007.1 и YP816180)

FRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEI
LVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQL
PAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLST
LEGTVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKV
YPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFSVNI
VKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGA
KVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

[0647] SEQ ID NO: 11, белок SP1500, полноразмерный [AK 1-278], штамм TIGR4:

MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMG
FAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDER
REKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIV
ANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYINVFTVGLETEAF
AVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEVDVATKEVKEGQ

[0648] SEQ ID NO: 12, SP1500 [AK 27-278]:

TSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVN
WQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTA
KDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLI
DRVYANYYLEAEGVLNDYINVFTVGLETEAFVAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKF
QEISQKWFGEVDVATKEVKEGQ

[0649] SEQ ID NO: 13, ген Ply, кодирующий белок Ply, полноразмерный [AK 1-470]

ATGGCAAATAAAGCAGTAAATGACTTTATACTAGCTATGAATTACGATAAAA
AGAAACTCTTGACCCATCAGGGAGAAAGTATTGAAAATCGTTTCATCAAAGAGGGT
AATCAGCTACCCGATGAGTTTGTGTGTTATCGAAAGAAAGAAGCGGAGCTTGTCGAC

AAATACAAGTGATATTTCTGTAACAGCTACCAACGACAGTCGCCTCTATCCTGGAGC
 ACTTCTCGTAGTGGATGAGACCTTGTTAGAGAATAATCCCCTCTTCTTGCGGTCGA
 TCGTGCTCCGATGACTTATAGTATTGATTTGCCTGGTTTGGCAAGTAGCGATAGCTTT
 CTCCAAGTGGAAGACCCCAGCAATTCAAGTGTTTCGCGGAGCGGTAAACGATTTGTT
 GGCTAAGTGGCATCAAGATTATGGTCAGGTCAATAATGTCCAGCTAGAATGCAGC
 ATGAAAAAATCACGGCTCACAGCATGGAACAACCTCAAGGTCAAGTTTGGTTCTGAC
 TTTGAAAAGATAGGGAATTCTCTTGATATTGATTTTAACTCTGTCCATTCAGGCGAA
 AAGCAGATTCAGATTGTTAATTTTAAGCAGATTTATTATACAGTCAGCGTAGATGCT
 GTTAAAAATCCAGGAGATGTGTTTCAAGATACTGTAACGGTAGAGGATTTAAGGCA
 GAGAGGAATTTCTGCAGAGCGTCCTTTGGTCTATATTTTCGAGTGTTGCTTATGGGCG
 CCAAGTCTATCTCAAGTTGGAAACCACGAGTAAGAGTGATGAAGTAGAGGCTGCTT
 TTGAATCTTTGATAAAAGGAGTAGCTCCTCAGACAGAGTGGAAGCAGATTTTGGAC
 AATACAGAAGTGAAGGCGGTTATTTTAGGGGGCGACCCAAGTTCGGGTGCCCGAGT
 TGTAACAGGCAAGGTGGATATGGTAGAGGACTTGATTCAAGAAGGCAGTCGCTTTA
 CAGCCGATCATCCAGGCTTGCCGATTTCTATAACAACCTCTTTTTTACGTGACAATGT
 AGTTGCGACCTTTCAAACAGTACAGACTATGTTGAGACTAAGGTTACAGCTTACAG
 AAACGGAGATTTACTGCTGGATCATAGTGGTGCCTATGTTGCTCAATATTATATTAC
 TTGGGATGAATTATCCTATGATCATCAAGGCAAGGAAGTCTTGACTCCTAAGGCTTG
 GGACAGAAATGGGCAGGATTTGACGGCTCACTTTACCACTAGTATTCCTTTAAAAGG
 GAATGTTTCGCAATCTCTCTGTCAAATTAGAGAGTGTACCGGGCTTGCCTGGGAATG
 GTGGCGTACGGTTTATGAAAAAACGATTTGCCACTAGTGCGTAAGCGGACGATTTTC
 TATTTGGGGAACAACCTCTCTATCCTCAGGTAGAGGATAAGGTAGAAAATGATTAG

[0650] SEQ ID NO: 14, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность,
 кодирующая PdT(G294P) [AK 1-470]:

ATGGCGAACAAGGCGGTGAACGATTTTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGA
 AGAAACTGCTGACCCACCAAGGCGAGAGCATTGAGAACCGTTTCATTAAAGAAGGC
 AACCAGCTGCCGGACGAGTTTGTGGTTATCGAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCAC
 CAACACCAGCGACATTAGCGTGACCGCGACCAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTG
 CGCTGCTGGTTGTGGATGAAACCCTGCTGGAAAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTG
 GACCGTGCGCCGATGACCTATAGCATCGATCTGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAG
 CTTCTGCAAGTTGAGGATCCGAGCAACAGCAGCGTGCGTGGTGCGGTTAACGACC
 TGCTGGCGAAGTGGCACCAGGATTACGGCCAAGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATG
 CAGTATGAAAAAATCACCGCGCACAGCATGGAGCAACTGAAGGTTAAATTCGGTAG
 CGACTTTGAAAAGACCGGCAACAGCCTGGACATTGATTTCAACAGCGTGCACAGCG
 GCGAGAAGCAGATCCAAATCGTTAACTTCAAGCAGATCTACTACCCGTGAGCGTT
 GACGCGGTGAAGAACCCGGGTGACGTTTTCCAGGATACCGTGACCGTTGAAGATCT
 GAAACAACGTGGCATTAGCGCGGAGCGTCCGCTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGT
 ACGGTCGTCAAGTGTATCTGAAGCTGGAAACCACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAA
 GCGGCGTTTGAGGCGCTGATTAAGGGCGTGAAAGTTGCGCCGCAGACCGAATGGAA
 GCAAATTCTGGACAACACCGAGGTGAAAGCGGTTATTCTGGGCCCGGATCCGAGCA

GCGGCGCGCGTGTGGTTACCGGTAAGTGGACATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAA
 GGTAGCCGTTTTACCGCGGACCACCCGGGCTGCCGATCAGCTACACCACCAGCTTC
 CTGCGTGACAACGTGGTTGCGACCTTTCAAACAGCACCGATTACGTGGAACCAA
 GGTTACCGCGTATCGTAACGGTGACCTGCTGCTGGACCACAGCGGTGCGTACGTGGC
 GCAGTACTATATCACCTGGGATGAACTGAGCTATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGC
 TGACCCCGAAAGCGTGGGACCGTAACGGCCAGGATCTGACCGCGCACTTCACCACC
 AGCATTCCGCTGAAGGGCAACGTGCGTAACCTGAGCGTTAAAATCCGTGAGGGTAC
 CGGCCTGGCGTTTTGAATGGTGGCGTACCGTGTACGAGAAGACCGACCTGCCGCTGG
 TTCGTAAACGTACCATCAGCATTTGGGGTACCACCCTGTATCCGCAGGTGGAGGACA
 AAGTTGAAAATGAT

[0651] SEQ ID NO: 15, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая PdT(G294P) [AK 2-470]:

GCGAACAAGGCGGTGAACGATTTTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGAAGA
 AACTGCTGACCCACCAAGGCGAGAGCATTGAGAACCGTTTCATTAAGAAGGCAAC
 CAGCTGCCGGACGAGTTTGTGGTTATCGAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCACCAA
 CACCAGCGACATTAGCGTGACCGCGACCAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTGCGC
 TGCTGGTTGTGGATGAAACCCTGCTGGAAAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTGGAC
 CGTGCGCCGATGACCTATAGCATCGATCTGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAGCTTC
 CTGCAAGTTGAGGATCCGAGCAACAGCAGCGTGCGTGGTGCGGTTAACGACCTGCT
 GGCGAAGTGGCACCAGGATTACGGCCAAGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATGCAGT
 ATGAAAAAATCACCGCGCACAGCATGGAGCAACTGAAGGTTAAATTCGGTAGCGAC
 TTTGAAAAGACCGGCAACAGCCTGGACATTGATTTCAACAGCGTGACAGCGGCGA
 GAAGCAGATCCAAATCGTTAACTTCAAGCAGATCTACTACACCGTGAGCGTTGACG
 CGGTGAAGAACCCGGGTGACGTTTTCCAGGATACCGTGACCGTTGAAGATCTGAAA
 CAACGTGGCATTAGCGCGGAGCGTCCGCTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGTACGG
 TCGTCAAGTGTATCTGAAGCTGGAAACCACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAAGCGG
 CGTTTGAGGCGCTGATTAAGGGCGTGAAAGTTGCGCCGCAGACCGAATGGAAGCAA
 ATTCTGGACAACACCGAGGTGAAAGCGGTTATTCTGGGCCCGGATCCGAGCAGCGG
 CGCGCGTGTGGTTACCGGTAAGTGGACATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAAGGTA
 GCCGTTTTACCGCGGACCACCCGGGCTGCCGATCAGCTACACCACCAGCTTCCTGC
 GTGACAACGTGGTTGCGACCTTTCAAACAGCACCGATTACGTGGAACCAAGGTT
 ACCGCGTATCGTAACGGTGACCTGCTGCTGGACCACAGCGGTGCGTACGTGGCGCA
 GТАCTATATCACCTGGGATGAACTGAGCTATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGCTGA
 CCCCAGAAAGCGTGGGACCGTAACGGCCAGGATCTGACCGCGCACTTCACCACCAGC
 ATTCGCTGAAGGGCAACGTGCGTAACCTGAGCGTTAAAATCCGTGAGGGTACCGG
 CCTGGCGTTTTGAATGGTGGCGTACCGTGTACGAGAAGACCGACCTGCCGCTGGTTCC
 TAAACGTACCATCAGCATTTGGGGTACCACCCTGTATCCGCAGGTGGAGGACAAAG
 TTGAAAATGAT

[0652] SEQ ID NO:16, ген SP0435, кодирующий белок SP0435, полноразмерный [AK 1-186], штамм TIGR4:

ATGATTGAAGCAAGTAAATTA AAAAGCTGGTATGACCTTTGAAACAGCTGACG
 GCAAATTGATTTCGCGTTTTGGAAGCTAGTCACCACAAACCAGGTAAAGGAAACACG
 ATCATGCGTATGAAATTGCGTGATGTCCGTA CTGGTTCTACATTTGACACAAGCTAC
 CGTCCAGAGGAAAAATTTGAACAAGCTATTATCGAGACTGTCCCAGCTCAATACTTG
 TACAAAATGGATGACACAGCATACTTCATGAATACAGAACTTATGACCAATACGA
 AATCCCTGTAGTCAATGTTGAAAACGAATTGCTTTACATCCTTGAAA ACTCTGATGT
 GAAAATCCAATTCTACGGA ACTGAAGTGATCGGTGTCACCGTTCCACTACTGTTGA
 GTTGACAGTTGCTGAAA CTCAACCATCTATCAAAGGTGCTACTGTTACAGGTTCTGG
 TAAACCAGCAACGATGGAA ACTGGACTTGTCGTAAACGTTCCAGACTTCATCGAAG
 CAGGACAAAAACTCGTTATCAACACTGCAGAAGGAACTTACGTTTCTCGTGCC

[0653] SEQ ID NO: 17, ген SP0785, кодирующий белок SP0785, полноразмерный [AK
 1-399], штамм TIGR4:

ATGAAGAAAAAGAATGGTAAAGCTAAAAAGTGGCAACTGTATGCAGCAATC
 GGTGCTGCGAGTGTAGTTGTATTGGGTGCTGGGGGGATTTACTCTTTAGACAACCT
 TCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTTGCCAAGGAAGGAAGC
 GTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTAACAGCAAAAAATGAACAATATGTT
 TATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAGATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAG
 GTCAGCGAAGGGCAGGCTTTAGTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCTA
 TGATTCAGCTAGTCGAGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCA
 AGCACGAAATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAG
 GAGAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGCTTCT
 ATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTGCGGCGCAATTA
 AGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACA ACTGTTCTCAGTACCCTAGAGGGAAC
 TGTGGTCGAAGTCAATAGCAATGTTTCTAAATCTCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTAT
 GGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATTTACAAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACA
 ATCTAGCCAACCTTTCTGTAGGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTG
 ATAAAAAATGGACTGGGAAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGT
 GAAGCAGCTAGTCCAGCAGCCGGGAATAACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATT
 GATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTGTCAACATTGAGGTT
 AAAAGCAAACTAAGGCTATTCTTGTTCCCTGTTAGCAGTCTAGTAATGGATGATAGT
 AAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAGGCTAAAAAAGTTGAGGTTTC
 ATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGAAATCACTTCTGGTTTAACGAACGGTG
 CTAAGGTCATCAGTAATCCAACATCTTCCTTGGAAGAAGGAAAAGAGGTGAAGGCT
 GATGAAGCAACTAAT

[0654] SEQ ID NO: 18, ген SP1500, кодирующий белок SP1500, полноразмерный [AK
 1-278], штамм TIGR4:

ATGAAAAAATGGATGCTTGATTAGTCAGTCTGATGACTGCTTTGTTCTTAGT
 AGCTTGTGGGAAAAATTCTAGCGAACTAGTGGAGATAATTGGTCAAAGTACCAGT
 СТААСАAGTCTATTA CTATTGGATTTGATAGTACTTTTGTTC AATGGGATTTGCTCA
 GAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGATTTAGCTACAGCTGTTTTTGAAAA

ATACGGAATCACGGTAAATTGGCAACCGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAAT
 TGACAAAAGGAACGATTGATCTGATTTGGAATGGCTATTCGCTACAGACGAACGC
 CGTGA AAAAGGTGGCTTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGGTATTGGTTAC
 GAAGAAATCATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGACATTAGGAG
 CTCAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTTTGAAGA
 ATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAAACCTTTAATGAAGCCTTGATTG
 ATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGACCGTGTCTATGCAAACCTATT
 ATTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTATAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAA
 CAGAAGCTTTTTCGCGTTGGAGCCCGTAAGGAAGATACAAACTTGGTTAAGAAGATA
 AATGAAGCTTTTTCTAGTCTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAA
 ATGGTTTGGAGAAGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

[0655] SEQ ID NO: 19, слитый белок Rhavi-линкер-PdT(G294P)-линкер-SP0435 [AK 62-185], обозначаемый как SPP2:

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY
 PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPA
 IEQGQDTFQYVPTTENKSLKDG GGGSSSANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIEN
 RFIKEGNQLPDEFV VIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVDETLLENNPTLLA
 VDRAPMTYSIDL PGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPARM
 QYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVD AVK
 NPGDVFQDVTVVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYVKLETTSKSDEVEAAFEALIK
 GVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGDPSSGARVVTGKVDMVEDLIQEGSRFTADHPG
 LPISYTT SFLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYN
 HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHF TTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEEWRTVYEKT
 DLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVENDGGGGSSSEQAIIETVPAQYLYKMDDTA YFMN
 TETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATV
 TGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSR

[0656] SEQ ID NO: 20, слитый белок Rhavi-линкер-PdT(G294P)-линкер-SP0435 [AK 62-185]-Hisx6, обозначаемый как SPP2-H:

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY
 PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPA
 IEQGQDTFQYVPTTENKSLKDG GGGSSSANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIEN
 RFIKEGNQLPDEFV VIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVDETLLENNPTLLA
 VDRAPMTYSIDL PGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPARM
 QYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVD AVK
 NPGDVFQDVTVVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYVKLETTSKSDEVEAAFEALIK
 GVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGDPSSGARVVTGKVDMVEDLIQEGSRFTADHPG
 LPISYTT SFLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYN
 HQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHF TTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEEWRTVYEKT
 DLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVENDGGGGSSSEQAIIETVPAQYLYKMDDTA YFMN
 TETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATV

TGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSRHHHHHH

[0657] SEQ ID NO: 21, слитый белок Rhavi-линкер-SP0435 [AK 62-185]-линкер-PdT(G294P):

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY
 PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPA
 IEQGQDTFQYVPTTENKSLKDGSGSSSEQAIHETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYD
 QYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGK
 PATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSRGGGGSSSANKAVNDFILAMNYDKK
 KLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVVD
 ETLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDY
 GQVNNVPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQ
 IYYTVSVDVAVKNPGDVFQDQDTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSK
 DEVEAAFEALIKGVKVPAPQTEWKQILDNTEVKAVILGPDPSGARVVTGKVDMMVEDLIQ
 EGSRFTADHPGLPISYTTSLRDNVVA TFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQ
 YYITWDELSYNHQKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAF
 EWWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDK VEND

[0658] SEQ ID NO: 22, слитый белок PdT(G294P)-линкер-SP0435 [AK 62-185]-линкер-Rhavi:

ANKAVNDFILAMNYDKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVIERKKRSLSTN
 TSDISVTATNDSRLYPGALLVVD ETLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVE
 DPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTG
 NSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDQDTVTVEDLKQRGISAERP
 LVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDVEVEAAFEALIKGVKVPAPQTEWKQILDNTEVKAVIL
 GPDPSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSLRDNVVA TFQNSTDYV
 ETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQKEVLTPKAWDRNGQDLTAHF
 TTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAF EWWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDK
 VENDGGGGSSSEQAIHETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYDQYEIPVVNVENELLYILEN
 SDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEA
 GQKLVINTAEGTYVSRGGGGSSSFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNV
 SGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGN
 NTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLKDG

[0659] SEQ ID NO: 23, слитый белок SP0435 [AK 62-185]-линкер-PdT(G294P)-линкер-Rhavi:

EQAIHETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQF
 YGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVIN
 TAEGTYVSRGGGGSSSANKAVNDFILAMNYDKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFV
 VIERKKRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVVD ETLENNPTLLAVDRAPMTYSIDL
 PGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPARMQYEKITAHSMEQL
 KVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDQDTVT
 EDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKSDVEVEAAFEALIKGVKVPAPQTEWK

QILDNTEVKAVILGPDSSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSSFLRDN
 VVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQGKEVLTPKA
 WDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWWRVTVYEKTDLPLVRKRTISI
 WGTTLYPQVEDKVENDGGGGSSSFDA SNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGN
 VSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNG
 NNTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLK

[0660] SEQ ID NO: 24, слитый белок PdT(G294P)-**линкер**-Rhavi-**линкер**-SP0435 [AK 62-185]:

ANKAVNDFILAMNYDKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTN
 TSDISVTATNDSRLYPGALLVDETLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPLGLASSDSFLQVE
 DPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGVNNVPPARMQYKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTG
 NSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDTVTVEDLKQRGISAERP
 LVYISSVAYGRQVYLKLETTSKSDEVEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVIL
 GPDSSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADHPGLPISYTTSSFLRDNVVATFQNSTDYV
 ETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHF
 TTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWWRVTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDK
 VENDGGGGSSSFDA SNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGT
 GCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAY
 EGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLKGGGGSSSEQAIETVPAQYLKMDDTAYFM
 NTETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGAT
 VTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSR

[0661] SEQ ID NO: 25, слитый белок SP0435 [AK 62-185]-**линкер**-Rhavi-**линкер**-PdT(G294P):

EQAIIETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETYDQYEIPVVNVENELLYILENSDVKIQF
 YGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSGKPATMETGLVVNVPDFIEAGQKLVIN
 TAEGTYVSRGGGGSSSFDA SNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVN
 RAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTS
 WNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLKGGGGSSSANKAVNDFILAMNYDK
 KLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
 DETLENNPTLLAVDRAPMTYSIDLPLGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQD
 YGVNNVPPARMQYKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFK
 QIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSK
 SDEVEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGPDSSGARVVTGKVDMMVEDLI
 QEGSRFTADHPGLPISYTTSSFLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVA
 QYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGL
 AFEWWRVTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEND

[0662] SEQ ID NO: 26, слитый белок Rhavi-**линкер**-SP1500 [AK 27-278]-**линкер**-SP0785 [AK 33-399], обозначаемый как CP1:

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY
 PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYEGGSGPA

IEQGQDTFQYVPTTENKSLKDGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQ
 KDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREK
 VAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVAN
 KEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYVFTVGLLETEAFV
 GARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKQFQEISQKWFGEVDVATKEVKEGQAAAQFRQPSQTA
 LKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGO
 ALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQ
 SPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNV
 SKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYI
 SDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYDVTGEVGLKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSS
 LVMDDSKNYVWIVDEQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGK
 EVKADEATN

[0663] SEQ ID NO: 27, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая Rhavi-линкер-PdT(G294P)-линкер-SP0435 [AK 62-185], обозначаемый как SPP2:

TTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAG
 CTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGT
 CAGCGGTCAATATGTTAATCGTGACACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTACCC
 GCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTC
 TACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCA
 ATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCG
 GCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTC
 CCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGGCGAACAAGGCGGTGAACGATT
 TTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGAAGAACTGCTGACCCACCAAGGCGAGAGC
 ATTGAGAACCGTTTCATTAAGAAGGCAACCAGCTGCCGGACGAGTTTGTGGTTATC
 GAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCACCAACACCAGCGACATTAGCGTGACCGCGAC
 CAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTGCGCTGCTGGTTGTGGATGAAACCCTGCTGGA
 AAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTGGACCGTGCGCCGATGACCTATAGCATCGATC
 TGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAGCTTCTGCAAGTTGAGGATCCGAGCAACAGC
 AGCGTGCGTGGTGCGGTTAACGACCTGCTGGCGAAGTGGCACCAGGATTACGGCCA
 AGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATGCAGTATGAAAAAATCACCGCGCACAGCATGG
 AGCAACTGAAGGTTAAATTCGGTAGCGACTTTGAAAAGACCGGCAACAGCCTGGAC
 ATTGATTTCAACAGCGTGACAGCGGCGAGAAGCAGATCCAAATCGTTAACTTCAA
 GCAGATCTACTACACCGTGAGCGTTGACGCGGTGAAGAACCCGGGTGACGTTTTCC
 AGGATACCGTGACCGTTGAAGATCTGAAACAACGTGGCATTAGCGCGGAGCGTCCG
 CTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGTACGGTCGTCAAGTGTATCTGAAGCTGGAAACC
 ACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAAGCGGCGTTTGAGGCGCTGATTAAGGGCGTGAA
 AGTTGCGCCGACAGACCGAATGGAAGCAAATCTGGACAACACCGAGGTGAAAGCGG
 TTATTCTGGGCCCGGATCCGAGCAGCGGCGCGCGTGTGGTTACCGGTAAAGTGGAC
 ATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAAGGTAGCCGTTTTACCGCGGACCACCCGGGCCTG

CCGATCAGCTACACCACCAGCTTCCTGCGTGACAACGTGGTTGCGACCTTTCAAAC
 AGCACCGATTACGTGGAAACCAAGGTTACCGCGTATCGTAACGGTGACCTGCTGCT
 GGACCACAGCGGTGCGTACGTGGCGCAGTACTATATCACCTGGGATGAACTGAGCT
 ATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGCTGACCCCGAAAGCGTGGGACCGTAACGGCCAG
 GATCTGACCGCGCACTTCACCACCAGCATTCCGCTGAAGGGCAACGTGCGTAACCTG
 AGCGTTAAAATCCGTGAGGGTACCGGCCTGGCGTTTGAATGGTGGCGTACCGTGTAC
 GAGAAGACCGACCTGCCGCTGGTTCGTAAACGTACCATCAGCATTTGGGGTACCAC
 CCTGTATCCGCAGGTGGAGGACAAAGTTGAAAATGATGGTGGTGGTGGTAGCAGCA
 GCGAGCAGGCGATCATTGAAACCGTGCCGGCGCAATACCTGTATAAGATGGACGAT
 ACCGCGTACTTCATGAACACCGAAACCTACGACCAATATGAAATTCCGGTGGTTAAC
 GTTGAGAACGAACTGCTGTACATCCTGGAAAACAGCGATGTGAAAATTCAGTTTTAT
 GGTACCGAGGTTATCGGCGTGACCGTTCGACCACCGTGGAGCTGACCGTTGCGGA
 AACCCAACCGAGCATCAAGGGTGCACCGTGACCGGTAGCGGTAAACCGGGCGACCA
 TGGAACCGGTCTGGTGGTTAACGTGCCGACTTCATTGAGGCGGGCCAGAAGCTG
 GTTATCAATACCGCGGAGGGTACCTATGTTAGCCGTTAATGA

[0664] SEQ ID NO: 28, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность,
 кодирующая Rhavi-линкер-SP0435 [AK 62-185]-линкер-PdT(G294P):

TTCGACGCATCCAACSTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAG
 CTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGT
 CAGCGGTCAATATGTTAATCGTGACACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTACCC
 GCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTC
 TACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCA
 ATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCG
 GCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTC
 CCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGGAGCAGGCGATCATTGAAACCG
 TGCCGGCGCAATACCTGTATAAGATGGACGATACCGCGTACTTCATGAACACCGAA
 ACCTACGACCAATATGAAATTCCGGTGGTTAACGTTGAGAACGAACTGCTGTACATC
 CTGGAAAACAGCGATGTGAAAATTCAGTTTTATGGTACCGAGGTTATCGGCGTGACC
 GTTCCGACCACCGTGGAGCTGACCGTTGCGGAAACCCAACCGAGCATCAAGGGTGC
 GACCGTGACCGGTAGCGGTAAACCGGCGACCATGGAAACCGGTCTGGTGGTTAACG
 TGCCGACTTCATTGAGGCGGGCCAGAAGCTGGTTATCAATACCGCGGAGGGTACC
 TATGTTAGCCGTTAATGAGGTGGTGGTGGTAGCAGCAGCGCAACAAGGCGGTGAA
 CGATTTTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGAAGAACTGCTGACCCACCAAGGCG
 AGAGCATTGAGAACCGTTTCATTAAGAAGGCAACCAGCTGCCGGACGAGTTTGTG
 GTTATCGAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCACCACACAGCGACATTAGCGTGAC
 CGCGACCAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTGCGCTGCTGGTTGTGGATGAAACCCT
 GCTGGAAAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTGGACCGTGCGCCGATGACCTATAGCA
 TCGATCTGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAGCTTCCTGCAAGTTGAGGATCCGAGC
 AACAGCAGCGTGCGTGGTGGGTTAACGACCTGCTGGCGAAGTGGCACCAGGATTA
 CGGCCAAGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATGCAGTATGAAAAAATCACCGCGCACA

GCATGGAGCAACTGAAGGTAAATTCGGTAGCGACTTTGAAAAGACCGGCAACAGC
 CTGGACATTGATTTCAACAGCGTGCACAGCGGCGAGAAGCAGATCCAAATCGTTAA
 CTTCAAGCAGATCTACTACACCGTGAGCGTTGACGCGGTGAAGAACCCGGGTGACG
 TTTTCCAGGATACCGTGACCGTTGAAGATCTGAAACAACGTGGCATTAGCGCGGAG
 CGTCCGCTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGTACGGTCGTCAAGTGTATCTGAAGCTG
 GAAACCACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAAGCGGCGTTTGAGGCGCTGATTAAGGG
 CGTCAAAGTTGCGCCGACACCGAATGGAAGCAAATTCTGGACAACACCGAGGTGA
 AAGCGGTTATTCTGGGCCCGGATCCGAGCAGCGGCGCGCGTGTGGTTACCGGTAAA
 GTGGACATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAAGGTAGCCGTTTTACCGCGGACCACCC
 GGGCCTGCCGATCAGCTACACCACCAGCTTCCTGCGTGACAACGTGGTTGCGACCTT
 TCAAAACAGCACCGATTACGTGGAAACCAAGGTTACCGCGTATCGTAACGGTGACC
 TGCTGCTGGACCACAGCGGTGCGTACGTGGCGCAGTACTATATCACCTGGGATGAA
 CTGAGCTATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGCTGACCCCGAAAGCGTGGGACCGTAA
 CGGCCAGGATCTGACCGCGCACTTCACCACCAGCATTCCGCTGAAGGGCAACGTGC
 GTAACCTGAGCGTTAAAATCCGTGAGGGTACCGGCCTGGCGTTTGAATGGTGGCGT
 ACCGTGTACGAGAAGACCGACCTGCCGCTGGTTCGTAAACGTACCATCAGCATTTGG
 GGTACCACCCTGTATCCGCAGGTGGAGGACAAAGTTGAAAATGAT

[0665] SEQ ID NO: 29, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая слитый белок Rhavi-линкер-SP1500 [AK 27-278]-линкер-SP0785 [AK 33-399], обозначаемый как CP1:

TTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAG
 CTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGT
 CAGCGGTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTACCC
 GCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTC
 TACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCA
 ATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCG
 GCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTC
 CCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGACCAGCGGCGACAATTGGTCCA
 AATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATG
 GGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGACCGCT
 GTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTGAAA
 GAGGCCGAACTACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAAC
 CGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAG
 TGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAG
 ACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCCGAATCCTGA
 GATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACG
 AAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGT
 ACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTTTACCG
 TGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATAACCAACCTG
 GTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGA

AATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCC
 AAGCGGCCGCATTTCCGCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCAT
 CTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGT
 TACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATG
 AAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTAT
 TCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGC
 CGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAG
 CACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCAGAGCCCGACC
 CCGGTTGCGGGTAATTCGGTCCGAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGA
 TGCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGA
 CGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTGCGAAGTCAACAGCAATGTGAGC
 AAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAATT
 ACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAG
 AGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGC
 TACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAA
 CAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTCGGCGACCT
 GAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGG
 TTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGACG
 AGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAA
 CCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCA
 GCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAAC

[0666] SEQ ID NO: 30, линкерная последовательность [7 аминокислот]:

GGGGSSS

[0667] SEQ ID NO: 31, линкерная последовательность [3 аминокислот]:

AAA

[0668] SEQ ID NO: 32, линкерная последовательность [5 аминокислотных повторов]:

(GGGGS)_n

[0669] SEQ ID NO: 33, линкерная последовательность [6 аминокислот]:

GGGGGG

[0670] SEQ ID NO: 34, линкерная последовательность [15 аминокислот]:

GGGSGGGSGGGGS

[0671] SEQ ID NO: 35, линкерная последовательность [30 аминокислот]:

GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS

[0672] SEQ ID NO: 36, линкерная последовательность [18 аминокислот]:

KESGSVSSEQLAQFRSLD

[0673] SEQ ID NO: 37, линкерная последовательность [14 аминокислот]:

EGKSSGSGSESKST

[0674] SEQ ID NO: 38, линкерная последовательность:

(Gly)_n

[0675] SEQ ID NO: 39, линкерная последовательность [8 аминокислот]:

GGGGGGGG

[0676] SEQ ID NO: 40, линкерная последовательность [12 аминокислот]:

GSAGSAAGSGEF

[0677] SEQ ID NO: 41, линкерная последовательность [5 аминокислотных повторов]:

(EAAAK)_n

[0678] SEQ ID NO: 42, линкерная последовательность:

A(EAAAK)_nA

[0679] SEQ ID NO: 43, линкерная последовательность:

A(EAAAK)₄ALEA(EAAAK)₄A

[0680] SEQ ID NO: 44, линкерная последовательность:

[A(EAAAK)_nA]_m

[0681] SEQ ID NO: 45, линкерная последовательность [12 аминокислот]:

AEAAAKEAAAKA

[0682] SEQ ID NO: 46, линкерная последовательность [2 аминокислотных повтора]:

(XP)_n

[0683] SEQ ID NO: 47, линкерная последовательность [2 аминокислотных повтора]:

(AP)_n

[0684] SEQ ID NO: 48, линкерная последовательность [2 аминокислотных повтора]:

(KP)_n

[0685] SEQ ID NO: 49, линкерная последовательность [2 аминокислотных повтора]:

(QP)_n

[0686] SEQ ID NO: 50, линкерная последовательность [14 аминокислот]:

APAPAPAPAPAPAP

[0687] SEQ ID NO: 51, линкерная последовательность GAG [21 аминокислота]:

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP

[0688] SEQ ID NO: 52, линкерная последовательность GAG₂ [39 аминокислот]:

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP

[0689] SEQ ID NO: 53, линкерная последовательность GAG₃ [57 аминокислот]:

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAG

GGGGGAP

[0690] SEQ ID NO: 54, линкерная последовательность [4 аминокислоты]:

GGGG

[0691] SEQ ID NO: 55, His-метка 1:

HHHHHH

[0692] SEQ ID NO: 56, His-метка 2:

MSYYHHHHHH

[0693] SEQ ID NO: 57, укороченный белок ризавидин [AK 45-179], обозначенный Rhavi, включает лидерный метионин:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSP
YPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP

AIEQGQDTFQYVPTTENKSLKLD

[0694] SEQ ID NO: 58, слитый белок Rhavi-**линкер**-PdT(G294P)-**линкер**-SP0435 [AK 62-185], обозначаемый как SPP2, включает лидерный метионин:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSP
 YPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP
 AIEQGQDTFQYVPTTENKSLKLD**GGGGSSS**ANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIE
 NRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVVDLLENNTLL
 AVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPAR
 MQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDA
 VKNPGDVFQDQTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKDEVEAAFEA
 LIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVILGPDPSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADH
 PGLPISYTTSLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELS
 YNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWWRVYE
 KTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEN**DDGGGS**SEQAIETVPAQYLYKMDDTAYF
 MNTETYDQYEIPVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKG
 ATVTGSGKPATMETGLVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSR

[0695] SEQ ID NO: 59, слитый белок Rhavi-**линкер**-PdT(G294P)-**линкер**-SP0435 [AK 62-185]-Hisx6, обозначаемый как SPP2-H, включает лидерный метионин:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSP
 YPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP
 AIEQGQDTFQYVPTTENKSLKLD**GGGGSSS**ANKAVNDFILAMNYDKKKLLTHQGESIE
 NRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLVVDLLENNTLL
 AVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQDYGQVNNVPAR
 MQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFKQIYYTVSVDA
 VKNPGDVFQDQTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSSKDEVEAAFEA
 LIKGVKVPQTEWKQILDNTEVKAVILGPDPSGARVVTGKVDMMVEDLIQEGSRFTADH
 PGLPISYTTSLRDNVVATFQNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVAQYYITWDELS
 YNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFTTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGLAFEWWRVYE
 KTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEN**DDGGGS**SEQAIETVPAQYLYKMDDTAYF
 MNTETYDQYEIPVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKG
 ATVTGSGKPATMETGLVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSRHHHHHH

[0696] SEQ ID NO: 60, слитый белок Rhavi-**линкер**-SP0435 [AK 62-185]-**линкер**-PdT(G294P) включает лидерный метионин:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSP
 YPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP
 AIEQGQDTFQYVPTTENKSLKLD**GGGGSSS**SEQAIETVPAQYLYKMDDTAYFMNTETY
 DQYEIPVNVENELLYILENSDVKIQFYGTEVIGVTVPTTVELTVAETQPSIKGATVTGSG
 KPATMETGLVNVPDFIEAGQKLVINTAEGTYVSR**GGGGSSS**ANKAVNDFILAMNYDK
 KKKLLTHQGESIENRFIKEGNQLPDEFVVIKRRSLSTNTSDISVTATNDSRLYPGALLV
 DETLLENNTLLAVDRAPMTYSIDLPGGLASSDSFLQVEDPSNSSVRGAVNDLLAKWHQD

YGQVNNVPARMQYEKITAHSMEQLKVKFGSDFEKTGNSLDIDFNSVHSGEKQIQIVNFK
 QIYYTVSVDVAVKNPGDVFQDQTVTVEDLKQRGISAERPLVYISSVAYGRQVYLKLETTSK
 SDEVEAAFEALIKGVKVAPQTEWKQILDNTEVKAVILGPDPSGARVVTGKVDMMVEDLI
 QEGSRFTADHPGLPISYTTSFRLRDNVVFQFNSTDYVETKVTAYRNGDLLLDHSGAYVA
 QYYITWDELSYNHQGKEVLTPKAWDRNGQDLTAHFSTSIPLKGNVRNLSVKIREGTGL
 AFEWWRTVYEKTDLPLVRKRTISIWGTTLYPQVEDKVEND

[0697] SEQ ID NO: 61, слитый белок Rhavi-линкер-SP1500 [AK 27-278]-линкер-SP0785 [AK 33-399], обозначаемый как CP1, включает лидерный метионин:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSP
 YPLTGRVNGTFIAFSVGNWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP
 AIEQGQDTFYVPTTENKSLKDGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFA
 QKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERRE
 KVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVA
 NKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLTEAFA
 VGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKQFQEISQKWFGEVATKEVKEGQAAAFRQPSQT
 ALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEG
 QALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATV
 QSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVEVNSN
 VSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLS
 YISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYDVTGEVGLKQGFVNIEVKSKTKAILVPVS
 SLVMDDSKNYVWVWVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSLEEG
 KEVKADEATN

[0698] SEQ ID NO: 62, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая Rhavi-линкер-PdT(G294P)-линкер-SP0435 [AK 62-185], обозначаемый как SPP2, включает лидерную последовательность ATG:

ATGTTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTC
 TAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAA
 CGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTA
 CCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTTCGGTTGGAACAA
 TTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATG
 GCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGT
 CCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAA
 GTCCCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGGCGAACAAGGCGGTGAACG
 ATTTTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGAAGAACTGCTGACCCACCAAGGCGAG
 AGCATTGAGAACCGTTTCATTAAGAAGGCAACCAGCTGCCGGACGAGTTTGTGGT
 TATCGAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCACCACACCAGCGACATTAGCGTGACCG
 CGACCAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTGCGCTGCTGGTGTGGATGAAACCCTGC
 TGAAAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTGGACCGTGCGCCGATGACCTATAGCATC
 GATCTGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAGCTTCCTGCAAGTTGAGGATCCGAGCAA
 CAGCAGCGTGCGTGGTGCAGGTTAACGACCTGCTGGCGAAGTGGCACCAGGATTACG

GCCAAGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATGCAGTATGAAAAAATCACCGCGCACAGC
 ATGGAGCAACTGAAGGTTAAATTCGGTAGCGACTTTGAAAAGACCGGCAACAGCCT
 GGACATTGATTTCAACAGCGTGCACAGCGGCGAGAAGCAGATCCAAATCGTAACT
 TCAAGCAGATCTACTACACCGTGAGCGTTGACGCGGTGAAGAACCCGGGTGACGTT
 TTCCAGGATACCGTGACCGTTGAAGATCTGAAACAACGTGGCATTAGCGCGGAGCG
 TCCGCTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGTACGGTCGTCAAGTGTATCTGAAGCTGGA
 AACCACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAAGCGGCGTTTGAAGGCGCTGATTAAGGGCG
 TGAAAGTTGCGCCGCAGACCGAATGGAAGCAAATTCTGGACAACACCGAGGTGAAA
 GCGGTTATTCTGGGCCC GGATCCGAGCAGCGGCGCGCGTGTGGTTACCGGTAAAGT
 GGACATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAAGGTAGCCGTTTTACCGCGGACCACCCGG
 GCCTGCCGATCAGCTACACCACCAGCTTCCTGCGTGACAACGTGGTTGCGACCTTTC
 AAAACAGCACCGATTACGTGGAAACCAAGGTTACCGCGTATCGTAACGGTGACCTG
 CTGCTGGACCACAGCGGTGCGTACGTGGCGCAGTACTATATCACCTGGGATGAACT
 GAGCTATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGCTGACCCCGAAAGCGTGGGACCCTAACG
 GCCAGGATCTGACCGCGCACTTCACCACCAGCATTCCGCTGAAGGGCAACGTGCGT
 AACCTGAGCGTTAAAATCCGTGAGGGTACCGGCCTGGCGTTTGAATGGTGGCGTAC
 CGTGTACGAGAAGACCGACCTGCCGCTGGTTCGTAAACGTACCATCAGCATTTGGG
 GTACCACCCTGTATCCGCAGGTGGAGGACAAAGTTGAAAATGATGGTGGTGGTGGT
 AGCAGCAGCGAGCAGGCGATCATTGAAACCGTGCCGGCGCAATACCTGTATAAGAT
 GGACGATACCGCGTACTTCATGAACACCGAAACCTACGACCAATATGAAATTCGG
 TGGTTAACGTTGAGAACGAACTGCTGTACATCCTGAAAACAGCGATGTGAAAATT
 CAGTTTTATGGTACCGAGGTTATCGGCGTGACCGTTCCGACCACCGTGGAGCTGACC
 GTTGC GGAAACCAACCGAGCATCAAGGGTGCGACCGTGACCGGTAGCGGTAAACC
 GGCGACCATGGAACCGGTCTGGTGGTTAACGTGCCGGACTTCATTGAGGCGGGCC
 AGAAGCTGGTTATCAATACCGCGGAGGGTACCTATGTTAGCCGTTAATGA

[0699] SEQ ID NO: 63, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая Rhavi-линкер-SP0435 [AK 62-185]-линкер-PdT(G294P), включает лидерную последовательности ATG:

ATGTTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTC
 TAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAA
 CGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTA
 CCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAA
 TTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATG
 GCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGT
 CCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAA
 GTCCCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGGAGCAGGCGATCATTGAAA
 CCGTGCCGGCGCAATACCTGTATAAGATGGACGATACCGCGTACTTCATGAACACC
 GAAACCTACGACCAATATGAAATTCGGTGGTTAACGTTGAGAACGAACTGCTGTA
 CATCCTGGAAAACAGCGATGTGAAAATTCAGTTTTATGGTACCGAGGTTATCGGCGT
 GACCGTTCCGACCACCGTGGAGCTGACCGTTGCGGAAACCAACCGAGCATCAAGG

GTGCGACCGTGACCGGTAGCGGTAAACCGGCGACCATGGAAACCGGTCTGGTGGTT
AACGTGCCGGACTTCATTGAGGCGGGCCAGAAGCTGGTTATCAATACCGCGGAGGG
TACCTATGTTAGCCGTTAATGAGGTGGTGGTGGTAGCAGCAGCGCAACAAGGCGG
TGAACGATTTTATCCTGGCGATGAACTATGACAAGAAGAACTGCTGACCCACCAA
GGCGAGAGCATTGAGAACCGTTTCATTAAAGAAGGCAACCAGCTGCCGGACGAGTT
TGTGGTTATCGAGCGTAAGAAACGTAGCCTGAGCACCAACACCAGCGACATTAGCG
TGACCGCGACCAACGATAGCCGTCTGTACCCGGGTGCGCTGCTGGTTGTGGATGAA
ACCCTGCTGGAAAACAACCCGACCCTGCTGGCGGTGGACCGTGCGCCGATGACCTA
TAGCATCGATCTGCCGGGTCTGGCGAGCAGCGACAGCTTCCTGCAAGTTGAGGATCC
GAGCAACAGCAGCGTGCCTGGTGCGGTTAACGACCTGCTGGCGAAGTGGCACCAGG
ATTACGGCCAAGTGAACAACGTTCCGGCGCGTATGCAGTATGAAAAAATCACCGCG
CACAGCATGGAGCAACTGAAGGTTAAATTCGGTAGCGACTTTGAAAAGACCGGCAA
CAGCCTGGACATTGATTTCAACAGCGTGCACAGCGGCGAGAAGCAGATCCAAATCG
TTAACTTCAAGCAGATCTACTACACCGTGAGCGTTGACGCGGTGAAGAACCCGGGT
GACGTTTTCCAGGATACCGTGACCGTTGAAGATCTGAAACAACGTGGCATTAGCGC
GGAGCGTCCGCTGGTGTACATCAGCAGCGTTGCGTACGGTCGTCAAGTGTATCTGAA
GCTGGAAACCACCAGCAAAAGCGATGAGGTTGAAGCGGCGTTTGAGGCGCTGATTA
AGGGCGTGAAAGTTGCGCCGCAGACCGAATGGAAGCAAATCTGGACAACACCGAG
GTGAAAGCGGTTATTCTGGGCCCGGATCCGAGCAGCGGCGCGCGTGTGGTTACCGG
TAAAGTGGACATGGTTGAGGATCTGATTCAGGAAGGTAGCCGTTTTACCGCGGACC
ACCCGGGCTGCCGATCAGCTACACCACCAGCTTCCTGCGTGACAACGTGGTTGCGA
CCTTTCAAACAGCACCGATTACGTGGAAACCAAGGTTACCGCGTATCGTAACGGT
GACCTGCTGCTGGACCACAGCGGTGCGTACGTGGCGCAGTACTATATCACCTGGGAT
GAACTGAGCTATAACCACCAGGGTAAAGAGGTGCTGACCCCGAAAGCGTGGGACCG
TAACGGCCAGGATCTGACCGCGCACTTCACCACCAGCATTCCGCTGAAGGGCAACG
TGCGTAACCTGAGCGTTAAATCCGTGAGGGTACCGGCCTGGCGTTTGAATGGTGGC
GTACCGTGTACGAGAAGACCGACCTGCCGCTGGTTCGTAAACGTACCATCAGCATT
GGGGTACCACCCTGTATCCGCAGGTGGAGGACAAAGTTGAAAATGAT

[0700] SEQ ID NO: 64, кодон-оптимизированная нуклеотидная последовательность, кодирующая слитый белок Rhavi-линкер-SP1500 [AK 27-278]-линкер-SP0785 [AK 33-399], обозначаемый как CP1, включает лидерную последовательности ATG:

ATGTTTCGACGCATCCAACCTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTC
TAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAA
CGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTA
CCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAA
TTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATG
GCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGT
CCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAA
GTCCCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGACCAGCGGCGACAATTGGT
CCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCG

ATGGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGAC
 CGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCT
 GAAAGAGGCCGAACCTACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCG
 CAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAA
 CAAGTGTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGG
 TAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTGAGGGCGAATC
 CTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGGCGAACCAGTACCAGACCTTT
 AACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCG
 TGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTT
 TACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTGCGGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCA
 ACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTC
 CAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGA
 GGGCCAAGCGGCCGATTTGCGCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGA
 CCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGT
 ACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCT
 GGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGA
 AGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCG
 CGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGC
 GCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCAGAGCC
 CGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCG
 CGTGATGCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACCTGGA
 CGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTCGAAGTCAACAGCAATG
 TGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAA
 AACTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGG
 TCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGT
 TGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCC
 GGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTGCG
 CGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAA
 TTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTG
 TCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCC
 GAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCC
 GACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAAC

References

- Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 1998 Jun;177(6):1614-21.
- Berry AM, Alexander JE, Mitchel TJ, Andrew PW, Hansman D, Paton JC. Effect of defined point mutations in the pneumolysin gene on the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun.* 1995; 63(5):1969-74.
- Buller HR, Halperin J, Hankey GJ, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Comparison of

idrabiotaparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: the Borsealis-Atrial Fibrillation study. *J Thromb Haemost*. 2014;12:824-30.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2000;49:1-55.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010;59:1-24.

Chase (1967). Perinatal and infant mortality in the United States and six West European countries. *Am J Public Health Nations Health*. 1967 Oct;57(10):1735-48.

Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Mar;8(2):266-72.

Douce et al. Mutants of *Escherichia coli* heat-labile toxin lacking ADP-ribosyltransferase activity act as non-toxic, mucosal adjuvants. *PNAS* Vol. 92, pp. 1644-1648, February 1995.

Douce et al. Genetically detoxified mutants of heat-labile toxin from *Escherichia coli* are able to act as oral adjuvants” *Infect Immun*. 1999 Sep;67(9):4400-6)

Evans JT et al. Enhancement of antigen-specific immunity via the TLR-4 ligands MPL adjuvant and Ribi.529. *Expert Rev Vaccines* 2003 Apr;2(2):219-29.

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C et al. Pneumococcal Capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev* 2015 Jul;28(3):871-899.

Giuliani MM et al. Mucosal adjuvant activity and immunogenicity of LTR72, a novel mutant of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin with partial knockout of ADP-ribosyltransferase activity. *J Exp Med*. 1998 Apr 6;187(7):1123-32.

Gruber MF, Pratt D, Haase M. Licensing of pneumococcal conjugate vaccines for children and adults: Regulatory perspective from the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine*. Washington, DC: ASM Press; 2008;183-96.

Helppolainen SH, Nurminen KP, Määttä JA, Halling KK, Slotte JP, Huhtala T, et al. Rhizavidin from *Rhizobium etli*: the first natural dimer in the avidin protein family. *Biochem J*. 2007;405:397- 405.

Holliger P, Prospero T, Winter G. "Diabodies": small bivalent and bispecific antibody fragments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jul 15;90(14):6444-8.

Ishizaka ST et al. “E6020: a synthetic Toll-like receptor 4 agonist as a vaccine adjuvant.” *Expert Rev. Vaccines*. 2007 Oct; 6(5):773-84.

Kaufmann F, Lund E, Eddy B. Proposal for a change in the nomenclature of *Diplococcus pneumoniae* and a comparison of the Danish and American type designations. *Intl Bulletin of Bacterial Nomenclature and Taxonomy* 1960 Jan; 10(1):31-40.

Kim KH, Yu J, Nahm MH. Efficiency of a pneumococcal opsonophagocytic killing assay improved by multiplexing and by coloring colonies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Jul; 10(4):616-21.

Lazzeri E, Pauwels EK, Erba PA, Volterrani D, Manca M, Bodei L, et al. Clinical feasibility of two- step streptavidin/111In-biotin scintigraphy in patients with suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1505-11.

Kojima K, Ishizaka A, Oshika E, Taguchi Y, Tomizawa K, et al. Quantitation of IgG subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by ELISA, using Pneumovax-specific antibodies as a reference. *Tohoku J Exp Med*. 1990 Jul;161(3):209-15.

Koskela M, Leinonen M. Comparison of ELISA and RIA for measurement of pneumococcal antibodies before and after vaccination with 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine. *J Clin Pathol*. 1981 Jan;34(1):93-8.

Martin, EW, Ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th ed. Easton, PA: Mack Publishing Company, 1975.

Martinez JE, Romero-Steiner S, Pilishvili T, Barnard S, Schinsky J, et al. A flow cytometric opsonophagocytic assay for measurement of functional antibodies elicited after vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999 Jul;6(4):581-6.

Meyers and Miller. *CABIOS*, 1989, 4:11-17.

Munro CS, Stanley PJ, Cole PJ. Assessment of biological activity of immunoglobulin preparations by using opsonized micro-organisms to stimulate neutrophil chemiluminescence. *Clin Exp Immunol*. 1985 Jul;61(1):183-8.

Ojo-Amaize EA, Church JA, Barka NE, Agopian MS, Peter JB. A rapid and sensitive chemiluminescence assay for evaluation of functional opsonic activity of *Haemophilus influenzae* type b-specific antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1995 May;2(3):286-90

Paty I, Trelu M, Destors JM, Cortez P, Boelle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. *J Thromb Haemost*. 2010;8:722-9.

Oloo EO, Yethon JA, Ochs MM, Carpick B, Oomen R. Structure-guided antigen engineering yields pneumolysin mutants suitable for vaccination against pneumococcal disease. 2011; 286(14):12133-40.

PNEUMOVAX® 23 (prescribing information). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; May 2015.

PREVNAR 13® (prescribing information). New York, NY: Pfizer; August 2017.

Poljak RJ. Production and structure of diabodies. *Structure*. 1994 Dec 15;2(12):1121-3.

Powell MF and Newman MJ, Eds. *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*. New York, NY: Plenum Press, 1995.

Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13 valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6484-9.

Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997 Jul;4(4):415-22.

Romero-Steiner S, Holder PF, Gomez de Leon P, Spear W, Hennessy TW, et al. Avidity determinations for *Haemophilus influenzae* Type b anti-polyribosylribitol phosphate antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Sep;12(9):1029-35.

Saeland E, Vidarsson G, Jonsdottir I. Pneumococcal pneumonia and bacteremia model in mice for the analysis of protective antibodies. Microb Pathog. 2000 Aug;29(2):81-91.

Singh et al. Curr. HIV Res. 1:309-20, 2003.

Stack AM, Malley R, Thompson CM, Kobzik L, Siber GR, et al. Minimum protective serum concentrations of pneumococcal anti-capsular antibodies in infant rats. J Infect Dis. 1998 Apr;177(4):986-90.

Williams et al., Innate imprinting by the modified heat-labile toxin of *Escherichia coli* (LTK63) provides generic protection against lung infectious disease. The Journal of Immunology, 2004 173:7435-7443.

Wu W, Huang J, Duan B, Traficante DC, Hong H, et al. T_H17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):420-7.

Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:13564-9.

Эквиваленты

[0701] Специалистам в данной области техники станет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, существование многочисленных эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе. Объем настоящего изобретения не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен в следующей формуле изобретения:

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вакцина, содержащая один или более видов иммуногенных комплексов, причем иммуногенный комплекс по меньшей мере одного из видов содержит:

(а) биотинилированный полисахаридный антиген; и

(b) слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) полипептид негемолитического пневмолизина (Ply), содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа, или его антигенный фрагмент; и

(iii) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент;

при этом биотинилированный полисахаридный антиген нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка с образованием иммуногенного комплекса.

2. Вакцина по п. 1, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*.

3. Вакцина по п. 1 или п. 2, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F и 48.

4. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

5. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

6. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

7. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F и 33F.

8. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип,

выбранный из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В и 38.

9. Вакцина, содержащая:

множество иммуногенных комплексов, содержащих:

(а) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6Н, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48; и

(b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

10. Вакцина по п. 9, в которой множество иммуногенных комплексов дополнительно содержит:

(а) множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6Н, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F, и 48; и

(b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

11. Вакцина по п. 10, в которой каждый из множества вторых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

12. Вакцина по любому из пп. 1-11, в которой слитый белок или каждый из множества первых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 58 или SEQ ID NO: 59

13. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(a) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный

фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 16F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по

меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

15. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

причем слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 20B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка.

16. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(б) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную

последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 11А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго

17. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

18. Вакцина по любому из пп. 1-17, в которой биотинсвязывающий фрагмент представляет собой (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая вакцину по любому из пп. 1-18 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ изготовления вакцины, включающий проведение нековалентного комплексообразования для множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством первых слитых белков,

при этом каждый первый слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид пневмолизина (Ply) или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент.

21. Способ по п. 20, дополнительно включающий проведение нековалентного комплексообразования для множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством вторых слитых белков,

при этом каждый второй слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид SP1500 или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0785 или его антигенный фрагмент.

22. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция, содержащая капсульные полисахариды *S. pneumoniae* по меньшей мере из 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 или 34 различных пневмококковых серотипов, каждый из которых ассоциирован с белком-носителем.

23. Поливалентная пневмококковая иммуногенная композиция по п. 22, в которой

капсульные полисахариды *S. pneumoniae* содержат по меньшей мере 30, 31, 32, 33 или 34 капсульных полисахарида, выбранных из *S. pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 7С, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15А, 15В, 16F, 17F, 18С, 19А, 19F, 20 (например, 20В), 22F, 23А, 23В, 23F, 24F, 31, 33F, 35В и 38.

24. Способ иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, включающий введение субъекту иммунологически эффективного количества вакцины по любому из пп. 1-18, фармацевтической композиции по п. 19 или поливалентной пневмококковой вакцины по п. 22 или п. 23.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Вакцина, содержащая один или более видов иммуногенных комплексов, причем иммуногенный комплекс по меньшей мере одного из видов содержит:

(а) биотинилированный полисахаридный антиген; и

(b) слитый белок, содержащий:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) полипептид негемолитического пневмолизина (Ply), содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа, или его антигенный фрагмент, содержащий мутации в аминокислотных остатках 294, 385, 428 и 433 пневмолизина *Streptococcus pneumoniae* дикого типа; и

(iii) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент;

при этом биотинилированный полисахаридный антиген нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка с образованием иммуногенного комплекса.

2. Вакцина по п. 1, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*.

3. Вакцина по п. 1 или п. 2, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F и 48.

4. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

5. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

6. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 7C, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15A, 15B, 16F, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23A, 23B, 23F, 24F, 31, 33F, 35B и 38.

7. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F и 33F.

8. Вакцина по любому из пп. 1-3, в которой биотинилированный полисахаридный антиген содержит полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, который имеет серотип, выбранный из 6С, 7С, 15А, 16F, 23А, 23В, 24F, 31, 35В и 38.

9. Вакцина, содержащая:

множество иммуногенных комплексов, содержащих:

(а) множество первых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6Н, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F и 48; и

(b) множество первых слитых белков, причем каждый первый слитый белок содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;

(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества первых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

10. Вакцина по п. 9, в которой множество иммуногенных комплексов дополнительно содержит:

(а) множество вторых биотинилированных полисахаридных антигенов, причем множество содержит полисахаридные антигены одного или более *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6А, 6В, 6С, 6D, 6Е, 6F, 6G, 6Н, 7А, 7В, 7С, 7F, 8, 9А, 9L, 9N, 9V, 10А, 10В, 10С, 10F, 11А, 11В, 11С, 11D, 11Е, 11F, 12А, 12В, 12F, 13, 14, 15А, 15В, 15С, 15F, 16А, 16F, 17А, 17F, 18А, 18В, 18С, 18F, 19А, 19В, 19С, 19F, 20А, 20В, 21, 22А, 22F, 23А, 23В, 23F, 24А, 24В, 24F, 25А, 25F, 27, 28А, 28F, 29, 31, 32А, 32F, 33А, 33В, 33С, 33D, 33Е, 33F, 34, 35А, 35В, 35С, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41А, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47А, 47F и 48; и

(b) множество вторых слитых белков, причем каждый второй слитый белок

содержит:

(i) биотинсвязывающий фрагмент;
(ii) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(iii) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

причем каждый из множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов нековалентно связан с биотинсвязывающим фрагментом одного или более из множества вторых слитых белков с образованием иммуногенного комплекса.

11. Вакцина по п. 10, в которой каждый из множества вторых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 26 или SEQ ID NO: 61.

12. Вакцина по любому из пп. 1-11, в которой слитый белок или каждый из множества первых слитых белков представляет собой или содержит аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 58 или SEQ ID NO: 59

13. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(a) биотинсвязывающий фрагмент;
(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 16F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(c) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%,

по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

слитого белка.

14. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого

слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35B, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

15. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

причем слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6A, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 20В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 22F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 24F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом слитого белка.

16. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 3, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9N, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 10А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

17. Вакцина, содержащая множество различных видов иммуногенных комплексов, причем разные виды содержат:

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 1, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

при этом первый слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 6, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 8, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 4, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 9V, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 15В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 18С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

19А, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 23F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 33F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом первого слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 2, нековалентно связанный в комплекс со вторым слитым белком;

при этом второй слитый белок содержит:

(а) биотинсвязывающий фрагмент;

(b) первый полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 12, или его антигенный фрагмент; и

(с) второй полипептидный антиген, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 10, или его антигенный фрагмент;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 5, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 6С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7С, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 7F, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 8, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа

слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 31, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка;

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 35В, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка; и

биотинилированный полисахаридный антиген *Streptococcus pneumoniae* серотипа 38, нековалентно связанный в комплекс с биотинсвязывающим фрагментом второго слитого белка.

18. Вакцина по любому из пп. 1-17, в которой биотинсвязывающий фрагмент представляет собой (i) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 1, или его биотинсвязывающий фрагмент; или (ii) полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, которая имеет по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5% или 100% идентичности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 57, или его биотинсвязывающий фрагмент.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая вакцину по любому из пп. 1-18 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ изготовления вакцины, включающий проведение нековалентного комплексообразования для множества первых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством первых слитых белков,

при этом каждый первый слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид пневмолизина (Ply) или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0435 или его антигенный фрагмент.

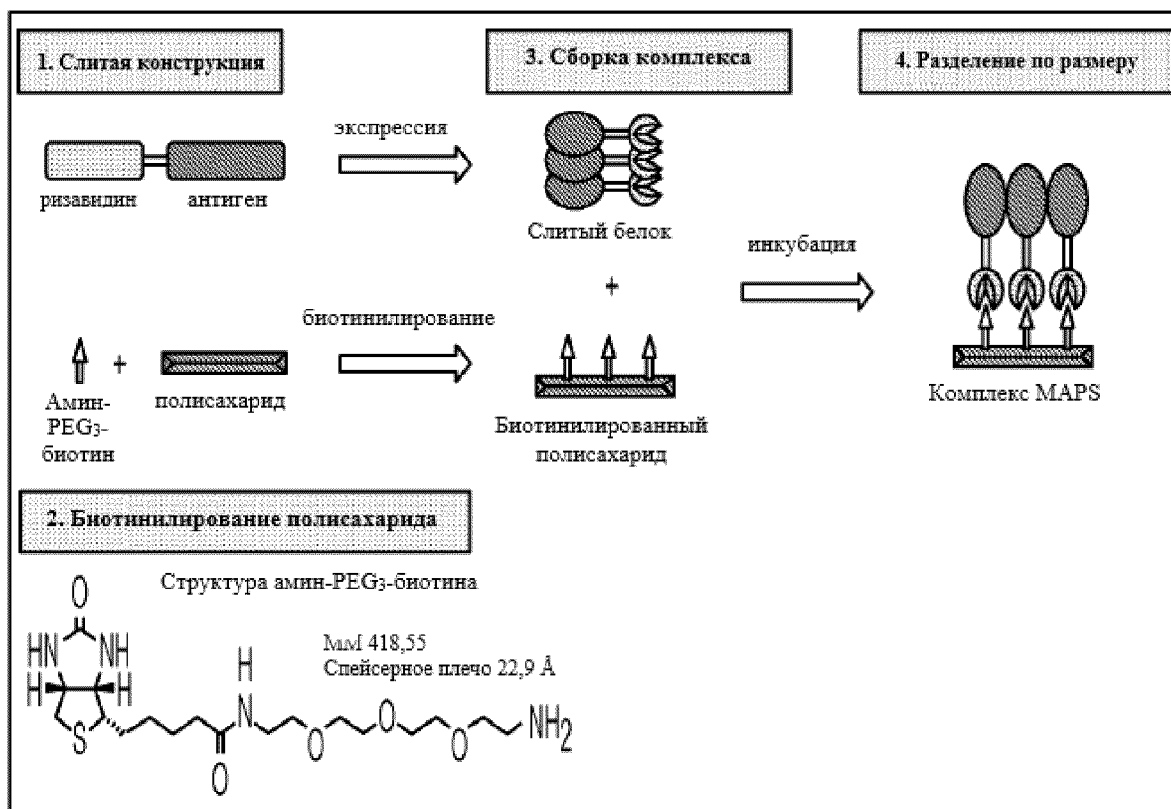
21. Способ по п. 20, дополнительно включающий проведение нековалентного комплексообразования для множества вторых биотинилированных полисахаридных антигенов с множеством вторых слитых белков,

при этом каждый второй слитый белок содержит:

- (a) биотинсвязывающий фрагмент;
- (b) полипептид SP1500 или его антигенный фрагмент; и
- (c) полипептид SP0785 или его антигенный фрагмент.

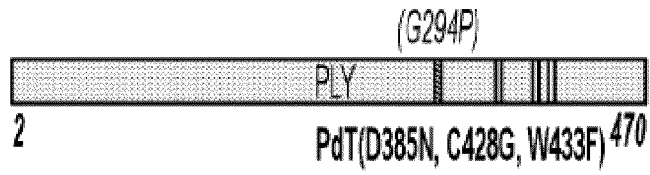
22. Вакцина по любому из пп. 1-18 или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения в способе иммунизации субъекта против инфекции и/или колонизации *Streptococcus pneumoniae*, который включает введение субъекту иммунологически

эффективного количества вакцины или фармацевтической композиции.

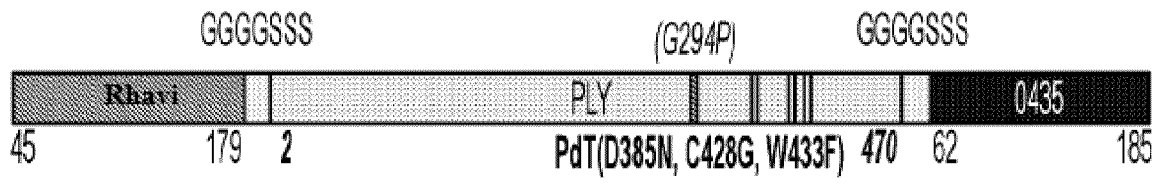


ФИГ. 1

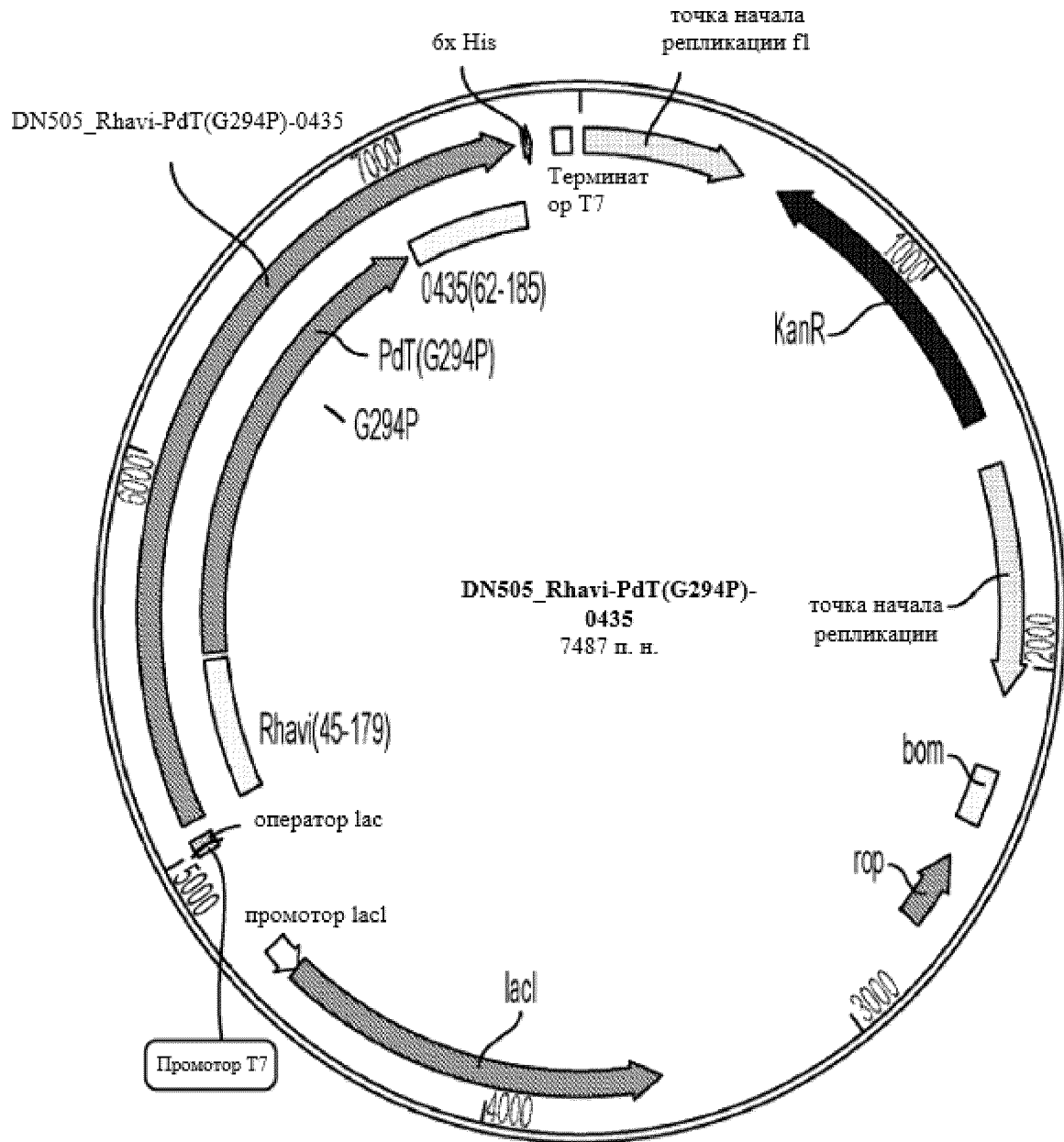
2/71



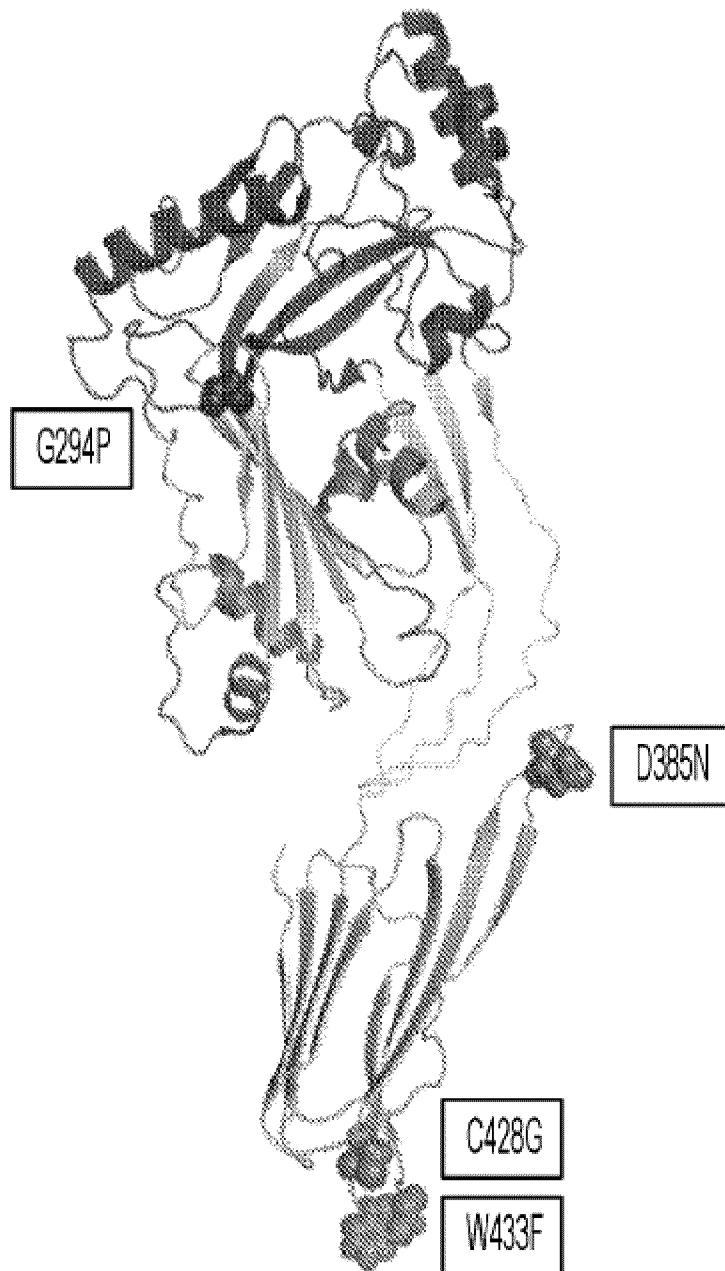
ФИГ. 2А



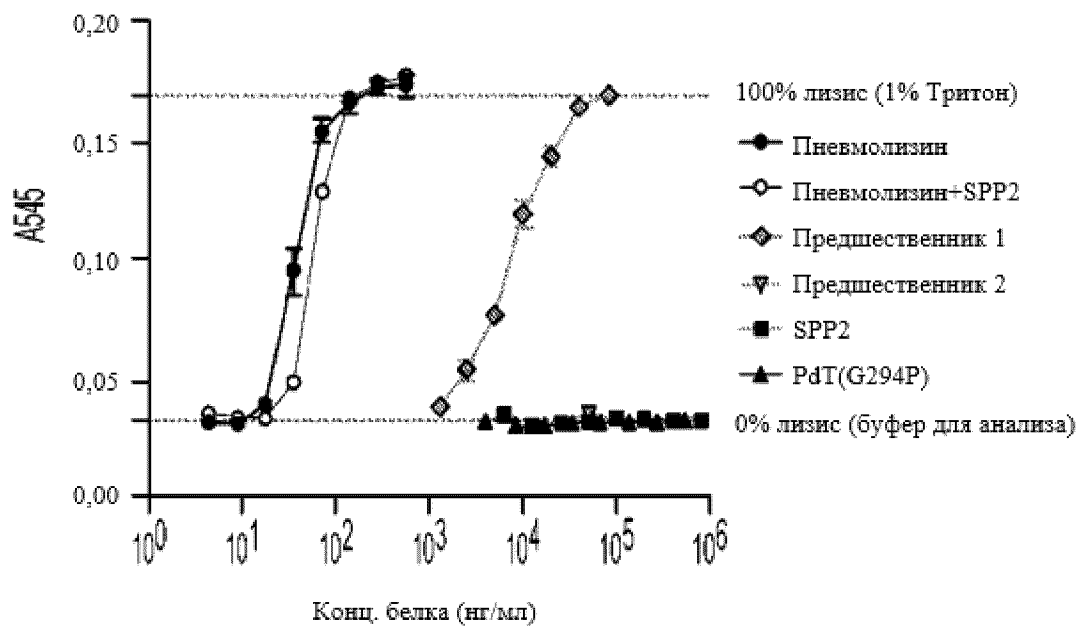
ФИГ. 2В



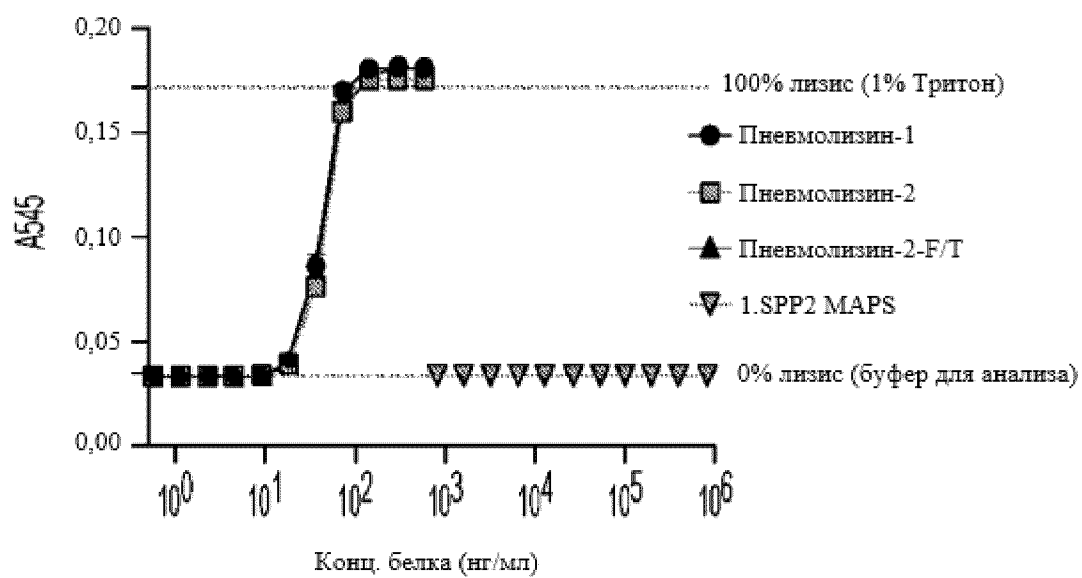
ФИГ. 3



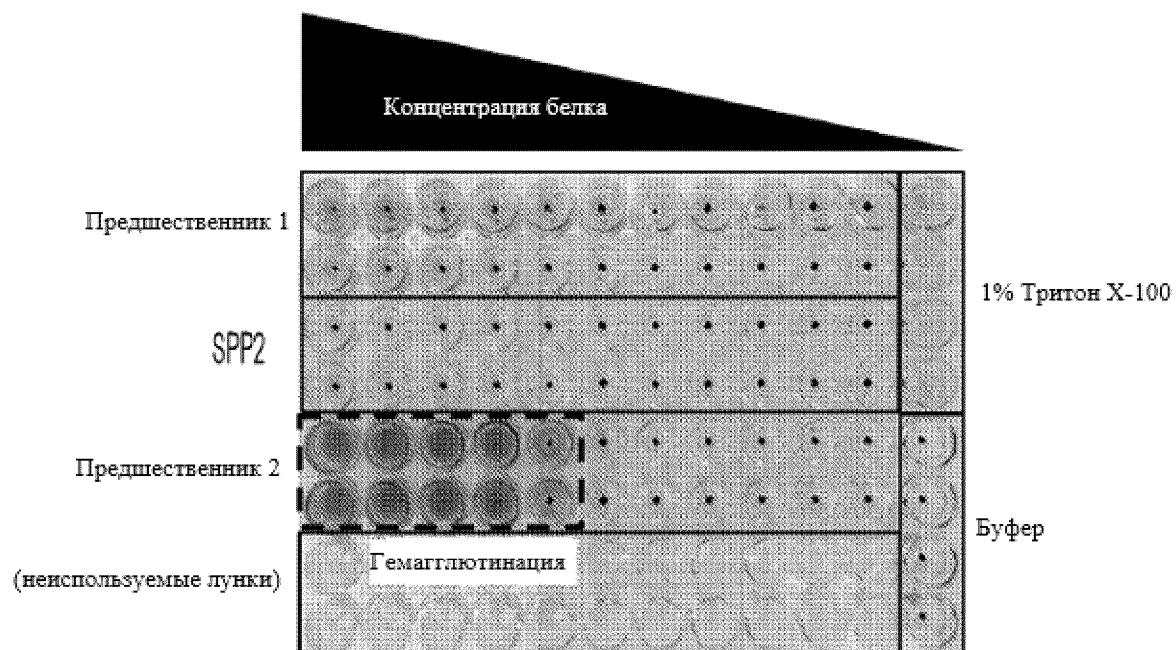
ФИГ. 4



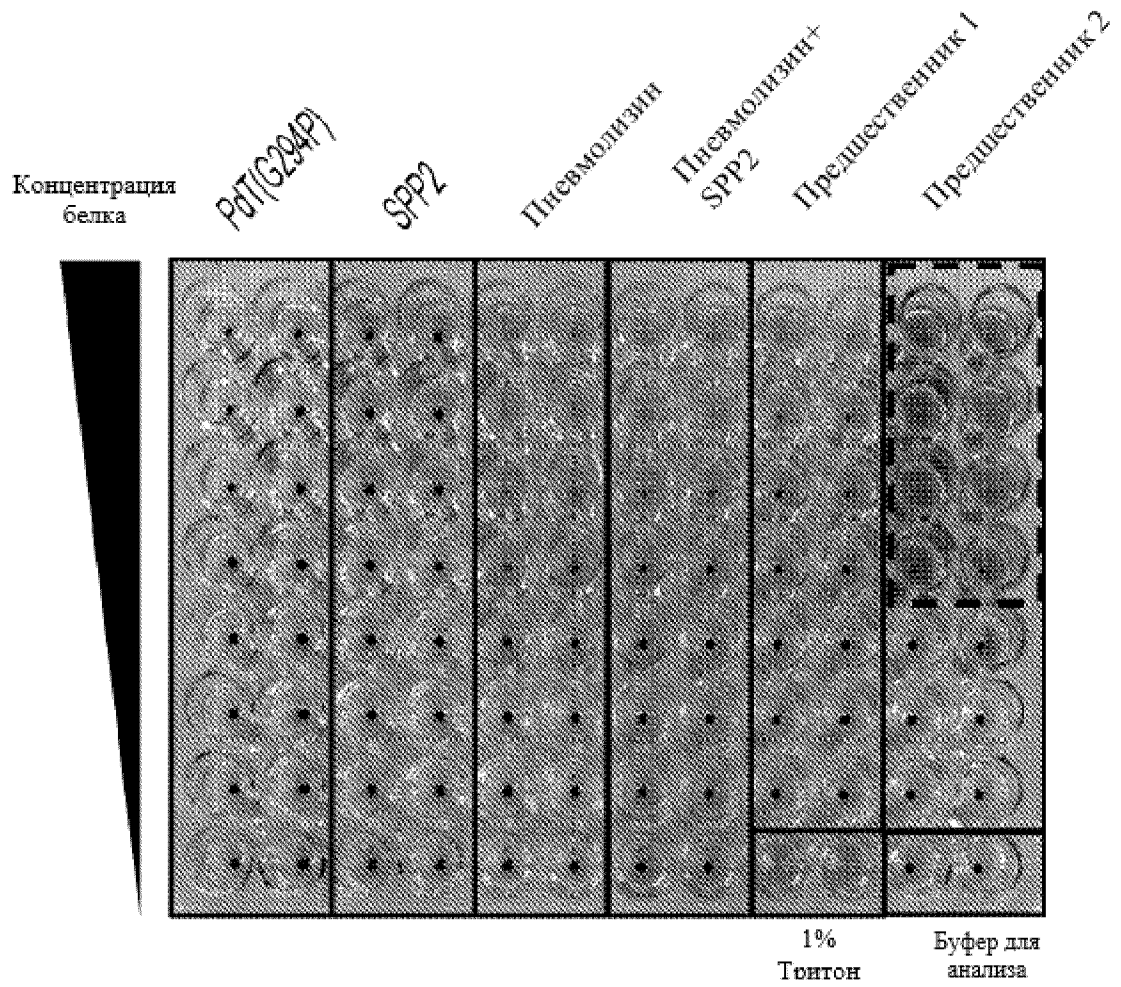
ФИГ. 5А



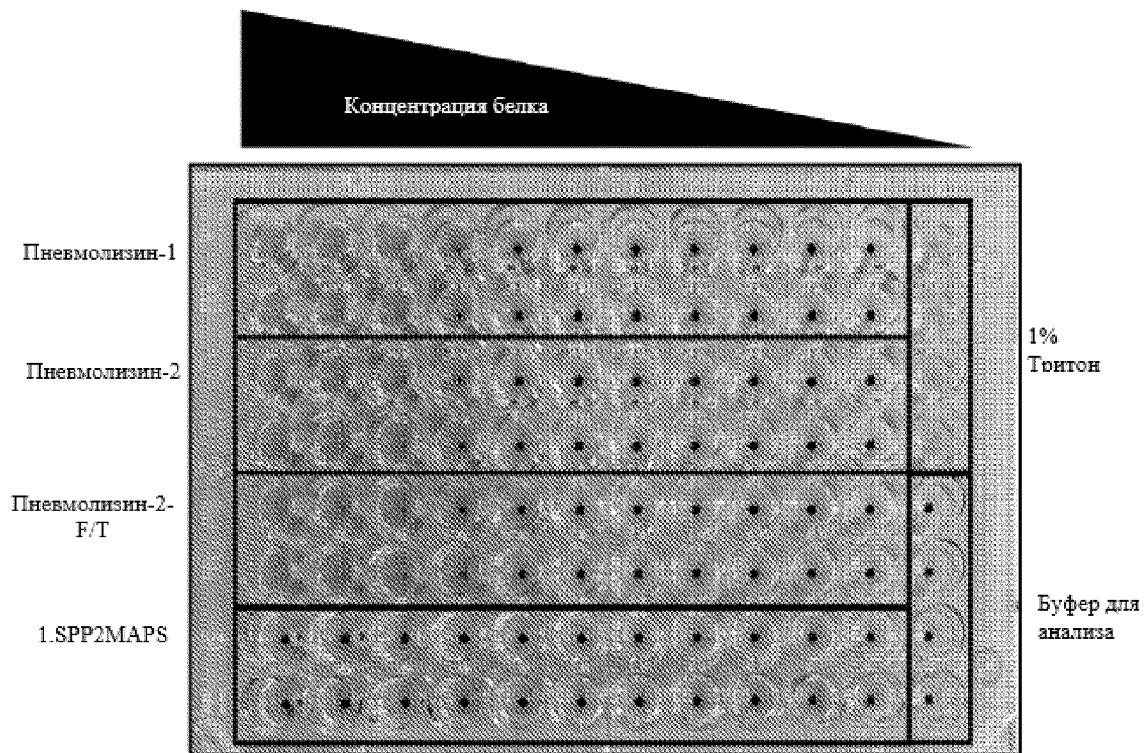
ФИГ. 5В



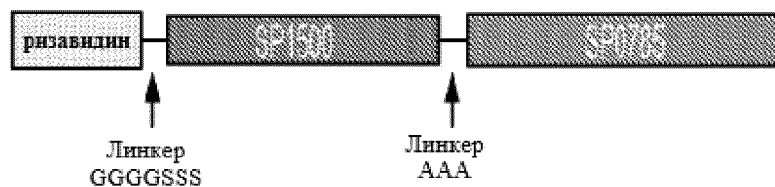
ФИГ. 6А



ФИГ. 6В



ФИГ. 6С



Ризавидин

- Аминокислоты 45–179 биотинсвязывающего белка ризавидина (без сигнального пептида); 17 кДа
- Отсутствие перекрестной реактивности в образцах сыворотки человека, полученных от субъектов подвергшихся воздействию авидина.

SP1500 (аминокислотный ABC-транспортер, белок, связывающий аминокислоты, (без сигнального пептида), консервативный в штаммах *S. pneumoniae*)

- Аминокислоты 27–278 из 278 исходных аминокислот (без сигнального пептида); 28 кДа
- Отсутствие гомологии с человеческой последовательностью

SP0785 (эффлюксный белок-транспортер, консервативный в штаммах *S. pneumoniae*)

- Аминокислоты 33–399 из 399 исходных аминокислот (без сигнального пептида); 38 кДа
- Отсутствие гомологии с человеческой последовательностью

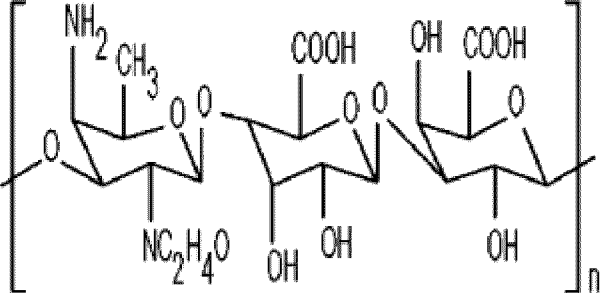
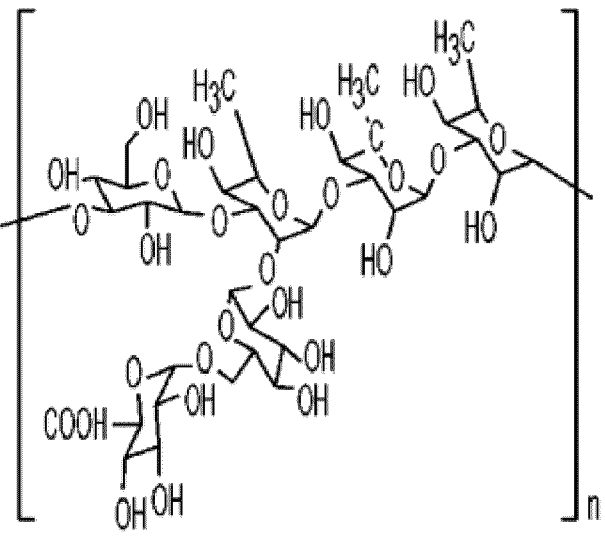
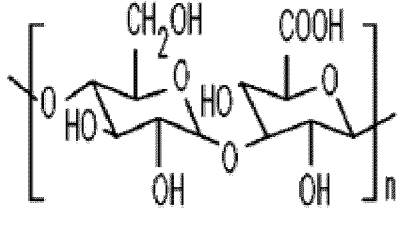
Линкеры

- «GGGGSSS»: «SSS» происходит из сайта Sac I в плазмиде PET21/24b. «GGGG» был добавлен для создания гибкого линкера с минимальными стерическими препятствиями
- «AAA», сайт Not I в плазмиде PET21/24b.

ФИГ. 7



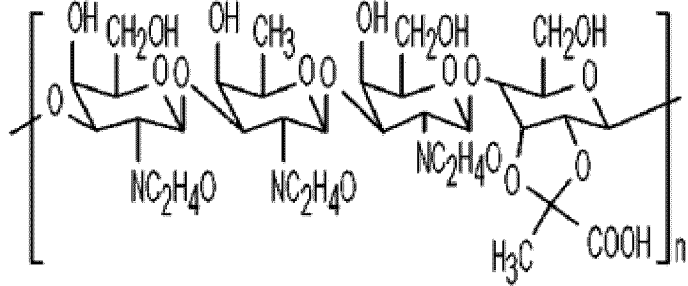
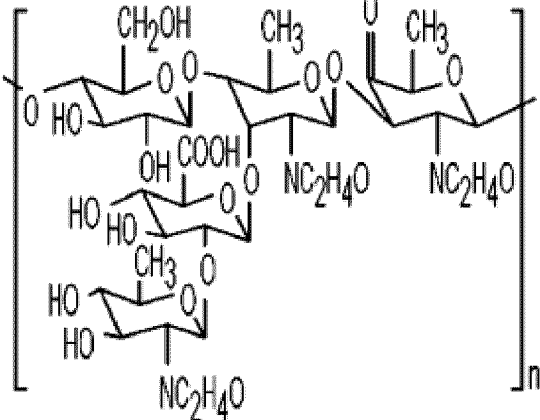
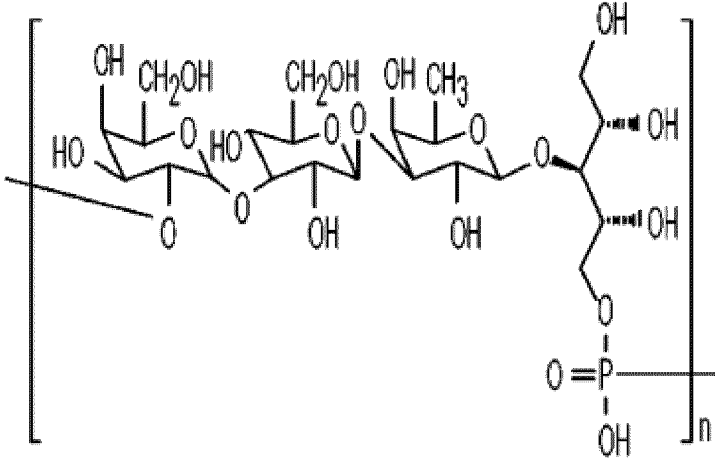
ФИГ. 8

ТИП	СТРУКТУРА
1	 <p data-bbox="678 716 1141 772">[→3AcTp1→4D-GalpA1→3D-GalpA1→]n</p>
2	 <p data-bbox="550 1422 1157 1489">[→4D-GlcP1→3L-Rhap1→3L-Rhap1→3L-Rhap1→]n</p> <p data-bbox="734 1489 1013 1568">D-GlcP1→6D-GlcP1→²</p>
3	 <p data-bbox="678 1881 1045 1937">[→4D-GlcP1→3D-GlcP1→]n</p>

ФИГ. 9

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	538,165 (C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₁₅)
ММ(Na ⁺):	583,136 (C ₂₀ H ₂₉ N ₂ O ₁₅ Na ₂)
ММ(Na ⁺ , OAc):	625,147 (C ₂₂ H ₃₁ N ₂ O ₁₆ Na ₂)
Моносахариды:	1 ААТ, 2D-GalA
ААТ:	2-ацетиламино-4-амино-2,4,6-тридексой-D-галактопираноза
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
О-ацетат:	1
ММ(H ⁺):	938,829 (C ₃₆ H ₅₈ O ₂₈)
ММ(Na ⁺):	960,811 (C ₃₆ H ₅₇ O ₂₈ Na ₁)
Моносахариды:	2 D-Glc, 3 L-Rha, 1 D-GlcA
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
ММ(H ⁺):	338,085 (C ₁₂ H ₁₈ O ₁₁)
ММ (Na ⁺):	360,067 (C ₁₂ H ₁₇ O ₁₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 D-GlcA
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1

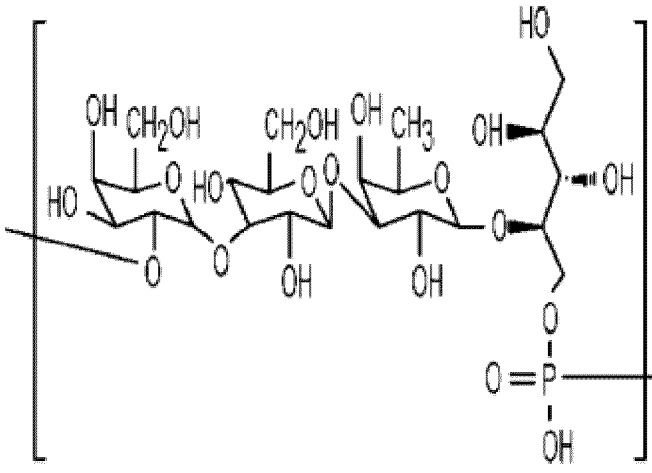
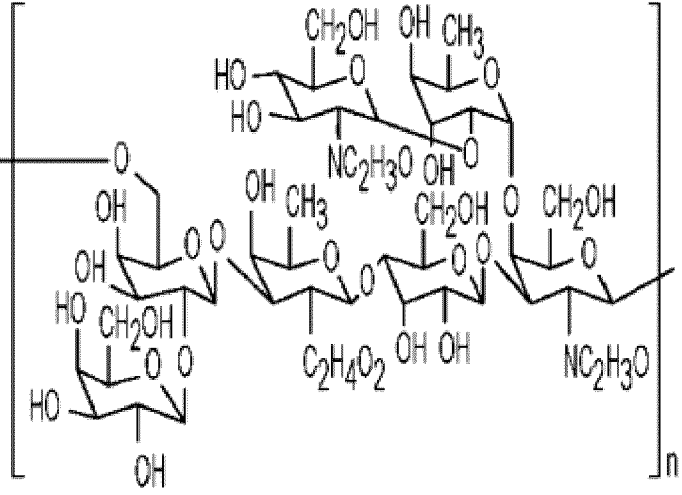
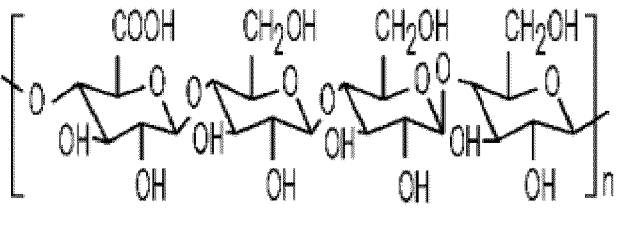
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
4	 <p data-bbox="480 667 1187 792">[→³D-ManpNac¹ →³L-FucpNac¹ →³D-GalpNac¹ →⁴D-Galp¹→] ³L-Pyr-²</p>
5	 <p data-bbox="603 1263 1114 1406">[→⁴D-Glc¹ →⁴L-FucpNac¹ →³D-Sugp¹→]_n L-PrepNac¹ →²D-GlcA¹ ↑³</p>
6A	 <p data-bbox="523 1912 1241 1980">[→²D-Galp¹ →³D-Glc¹ →³L-Rhap¹ →⁴D-рибитол¹ → PO₄ →]_n</p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
MM(H ⁺):	825,302 (C ₃₃ H ₅₁ N ₃ O ₂₁)
MM(Na ⁺):	847,283 (C ₃₃ H ₅₀ N ₃ O ₂₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 D-ManNac, 1 L-FucNac
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Пируват:	1
MM(H ⁺):	897,323 (C ₃₆ H ₅₅ N ₃ O ₂₃)
MM(Na ⁺):	919,305 (C ₃₆ H ₅₄ N ₃ O ₂₃ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 L-FucNac, 1 D-GlcA, 1 D-Sug, 1 L-PneNac
D-Sug:	2-ацетамидо-2,6-дидезокси-D-ксилогексоз-4-улоза
L-PneNac:	2-ацетамидо-2,6-дидезокси-L-талоза (пневмозамин)
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
MM(H ⁺):	683,525 (C ₂₃ H ₄₀ O ₂₁ P ₁)
MM(Na ⁺):	704,507 (C ₂₃ H ₃₉ O ₂₁ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 рибитол
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове

ФИГ. 9
(продолжение)

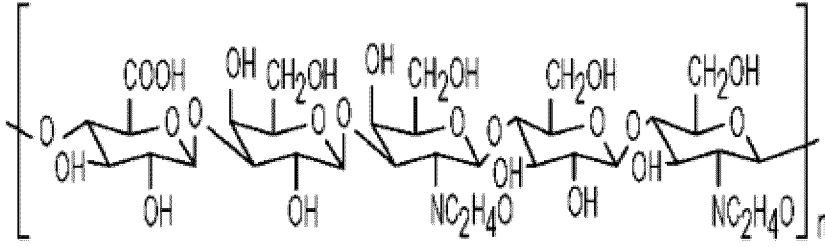
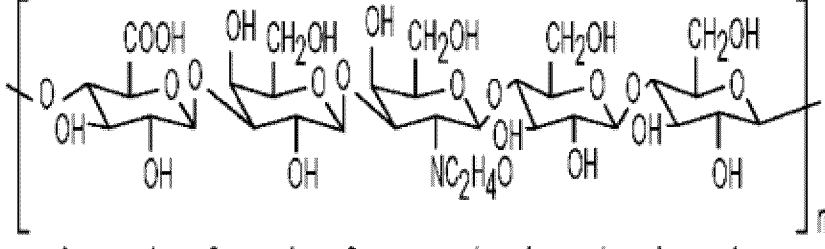
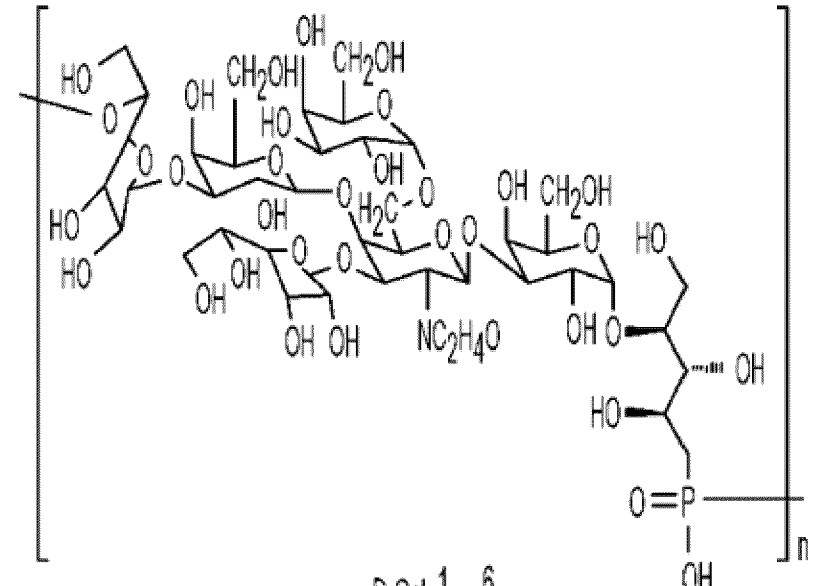
ТИП	СТРУКТУРА
6B	 <p data-bbox="470 840 1204 907">[$\rightarrow 2\text{D-Galp}^1 \rightarrow 3\text{D-Glcp}^1 \rightarrow 3\text{L-Rhap}^1 \rightarrow 4\text{D-рибитол}^5 \rightarrow \text{PO}_4 \rightarrow]_n$</p>
7F	 <p data-bbox="518 1456 1173 1590">[$\rightarrow 6\text{D-Galp}^1 \rightarrow 3\text{L-Rhap}^1 \rightarrow 4\text{D-Glcp}^1 \rightarrow 3\text{D-GalpNAc}^1 \rightarrow]_n$ $\text{D-Galp}^1 \xrightarrow{2} \text{AcO} \xrightarrow{2} \text{D-GlcpNAc}^1 \rightarrow 2\text{L-Rhap}^1 \xrightarrow{4}$</p>
8	 <p data-bbox="534 1915 1157 1982">[$\rightarrow 4\text{D-GlcpA}^1 \rightarrow 4\text{D-Glcp}^1 \rightarrow 4\text{D-Glcp}^1 \rightarrow 4\text{D-Galp}^1 \rightarrow]_n$</p>

ФИГ. 9
(продолжение)

17/71

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	684,188 (C ₂₃ H ₄₁ O ₂₁ P ₁)
ММ(Na ⁺):	706,170 (C ₂₃ H ₄₀ O ₂₁ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 рибитол
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове
ММ(H ⁺):	1226,444 (C ₄₈ H ₇₇ N ₂ O ₃₄)
Моносахариды:	1 D-Glc, 2 D-Gal, 2 L-Rha, 1 D-GlcNac, 1 D-GalNac
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	0
О-ацетат:	1
ММ(H ⁺):	662,546 (C ₂₄ H ₃₈ O ₂₁)
ММ(Na ⁺):	684,528 (C ₂₄ H ₃₇ O ₂₁ Na ₁)
Моносахариды:	2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-GlcA
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1

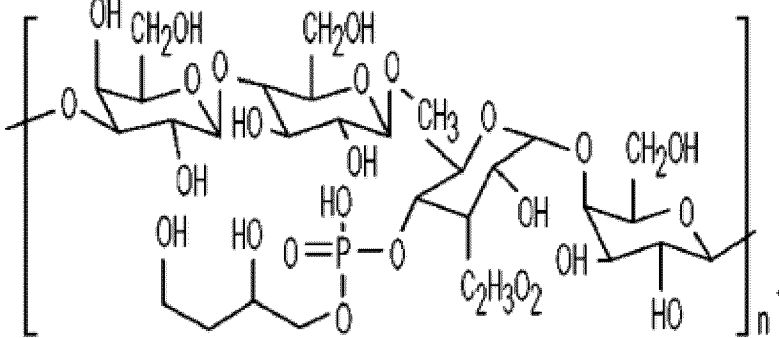
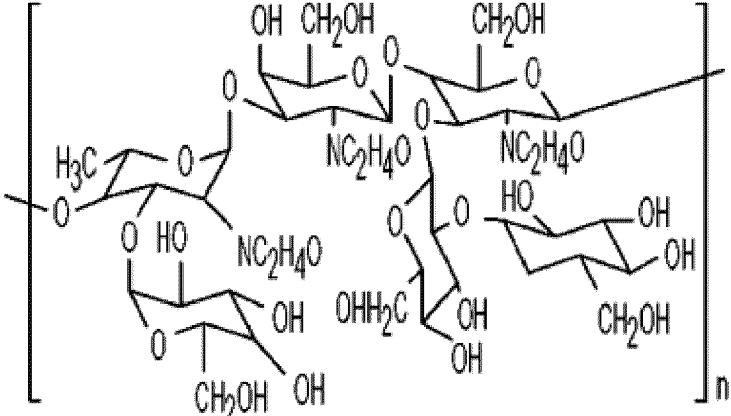
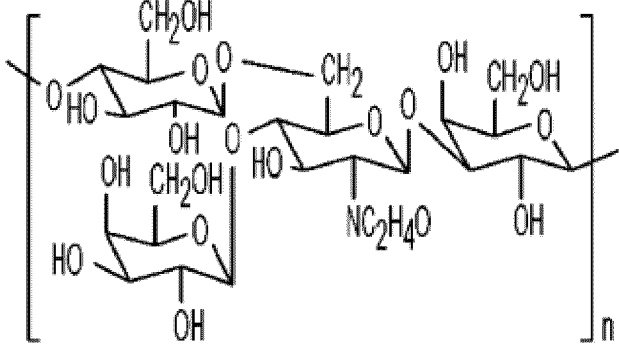
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
9N	 <p data-bbox="399 649 1228 716">[→ 4D-GlcpA¹ → 3D-Galp¹ → 3D-ManpNAc¹ → 4D-Glcp¹ → 4D-GlcpNAc¹ →]_n</p>
9V	 <p data-bbox="399 1019 1228 1086">[→ 4D-GlcpA¹ → 3D-Galp¹ → 3D-ManpNAc¹ → 4D-Glcp¹ → 4D-Glcp¹ →]_n</p>
10A	 <p data-bbox="399 1769 1228 1881">[→ 5D-Galp¹ → 3D-Galp¹ → 4D-GalpNAc¹ → 3D-Galp¹ → D-рибитол¹ → PO₄ →]_n</p>

ФИГ. 9
(продолжение)

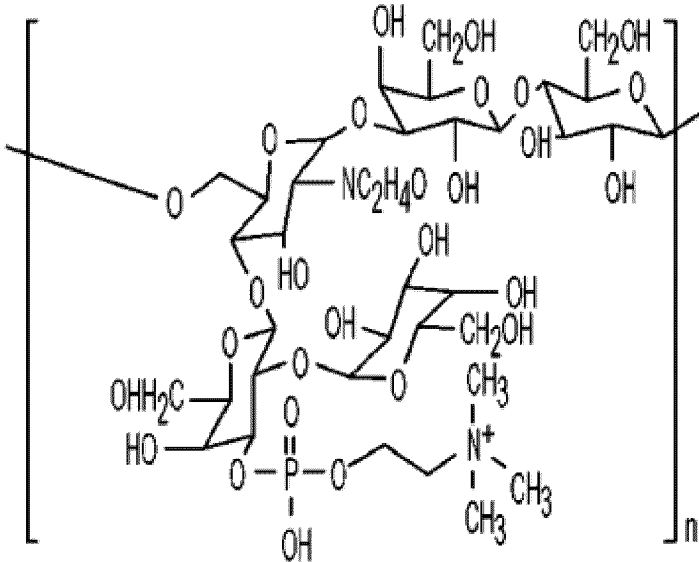
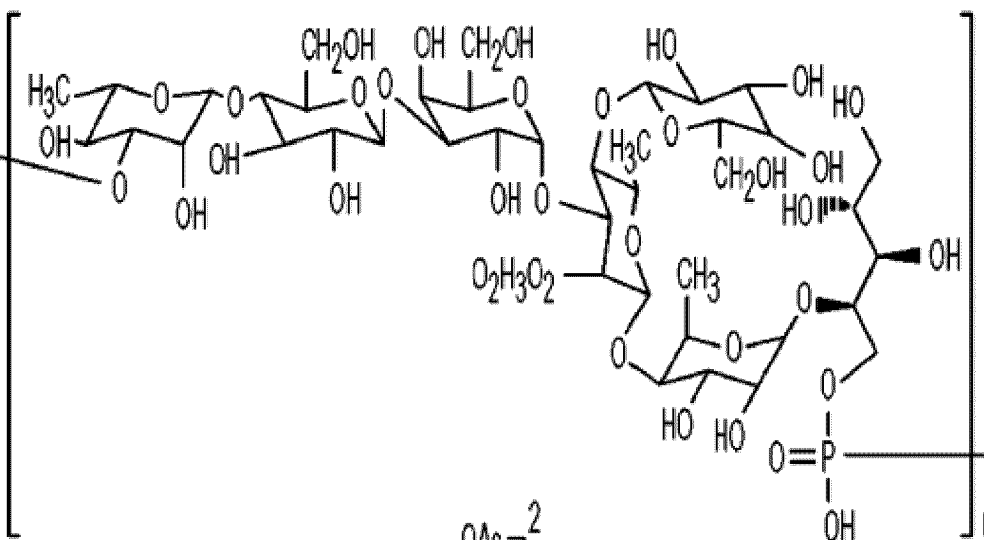
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	906,296 (C ₃₄ H ₅₄ N ₂ O ₂₆)
ММ(Na ⁺):	928,278 (C ₃₄ H ₅₃ N ₂ O ₂₆ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-GlcNac, 1 D-ManNac, 1 D-GlcA
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
ММ(H ⁺):	865,270 (C ₃₂ H ₅₁ NO ₂₆)
ММ(Na ⁺):	887,252 (C ₃₂ H ₅₀ NO ₂₆ Na ₁)
ММ(Na ⁺ , OAc):	971,273 (C ₃₆ H ₅₄ NO ₂₈ Na ₁)
Моносахариды:	2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-ManNac, 1 D-GlcA
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
О-ацетат:	2
ММ(H ⁺):	1242,076 (C ₄₅ H ₈₀ NO ₃₆ P ₁)
ММ(Na ⁺):	1264,057 (C ₄₅ H ₇₉ NO ₃₆ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	5 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 рибитол
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове

ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
11A	 <p data-bbox="638 728 1252 851"> $[\rightarrow 3\text{-D-Galp}1 \rightarrow 4\text{-D-Glcp}1 \rightarrow 6\text{-D-Glcp}1 \rightarrow 4\text{-D-Galp}1 \rightarrow]_n$ Глицерин¹ \rightarrow PO₄ \uparrow 4 </p>
12F	 <p data-bbox="638 1321 1252 1456"> $[\rightarrow 4\text{-L-FucpNAc}1 \rightarrow 3\text{-D-GalpNAc}1 \rightarrow 4\text{-D-ManpNAcA}1 \rightarrow]_n$ D-Galp1 \uparrow 3 D-Glcp1 \rightarrow 2-D-Glcp1 \uparrow 3 </p>
14	 <p data-bbox="638 1881 1157 2004"> $[\rightarrow 4\text{-D-Glcp}1 \rightarrow 6\text{-D-GlcpNAc}1 \rightarrow 3\text{-D-Galp}1 \rightarrow]_n$ D-Galp1 \uparrow 4 </p>

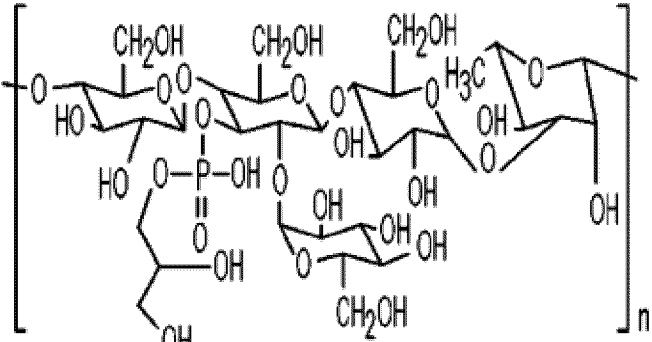
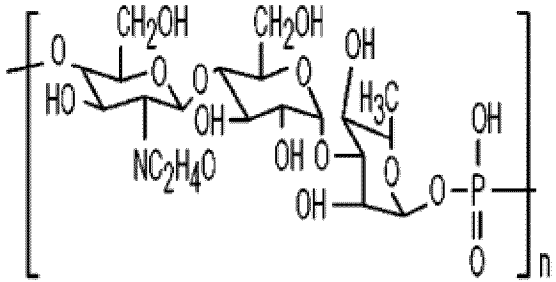
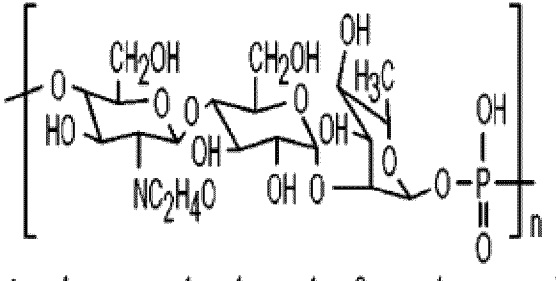
ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	859,692 (C ₃₀ H ₅₂ O ₂₆ P ₁)
ММ(Na ⁺):	881,674 (C ₃₀ H ₅₁ O ₂₆ P ₁ Na ₁)
ММ(Na ⁺ ,0Ac):	923,711 (C ₃₂ H ₅₃ O ₂₇ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	2 D-Glc, 2 D-Gal, 1 глицерин
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридной боковой цепи
О-ацетат:	1
ММ(H ⁺):	1080,000 (C ₄₂ H ₆₉ N ₃ O ₂₉)
Моносахариды:	2 D-Glc, 1 D-Gal, 1 D-GalNac, 1 L- FucNac, 1 D-ManNacA
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
ММ(H ⁺):	689,238 (C ₂₆ H ₄₃ NO ₂₀)
Моносахариды:	1 D-Glc, 2 D-Gal, 1 D-GlcNac
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	0

ТНП	СТРУКТУРА
15B	 <p style="text-align: center;"> $[\rightarrow 6\text{D-GlcNAc}^1 \rightarrow 3\text{D-Galp}^1 \rightarrow 4\text{D-Glc}^1 \rightarrow \text{In}$ $4 \uparrow 1\text{D-Galp}^2 \leftarrow 1\text{D-Galp}$ $3 \uparrow [\text{PO}_4 \rightarrow \text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_3]_{0.2}$ </p>
17F	 <p style="text-align: center;"> $[\rightarrow 3\text{L-Rhap}^1 \rightarrow 4\text{D-Glc}^1 \rightarrow 3\text{D-Galp}^1 \rightarrow 3\text{L-Rhap}^1 \rightarrow 4\text{L-Rhap}^1 \rightarrow 2\text{D-}$ $\text{Арабинитол}^1 \rightarrow \text{PO}_4 \rightarrow]_n$ $\text{D-Galp}^1 \rightarrow 4$ </p>

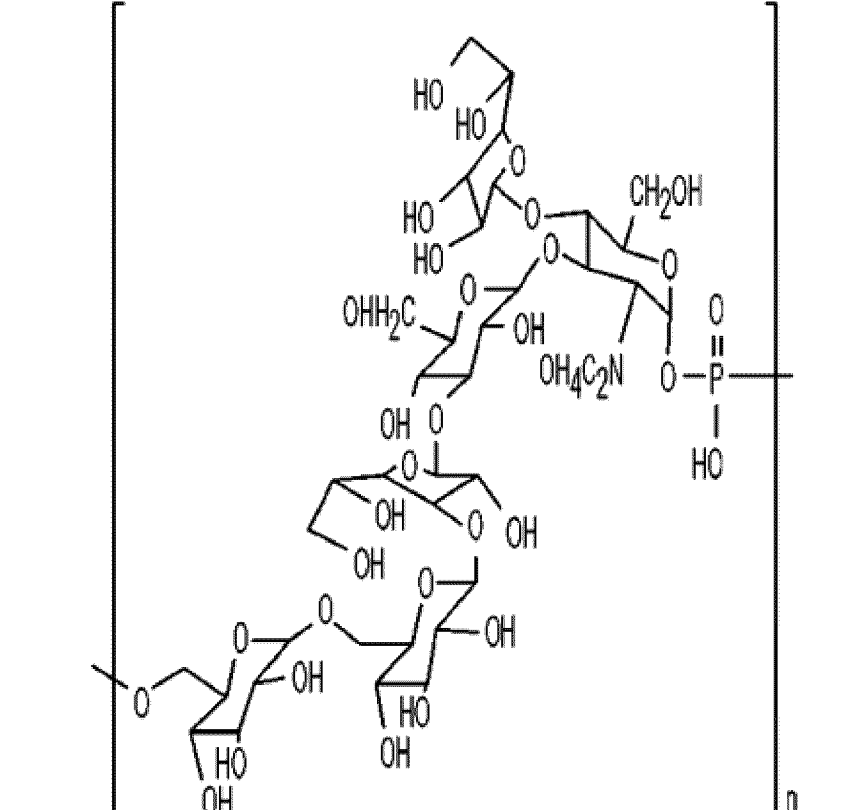
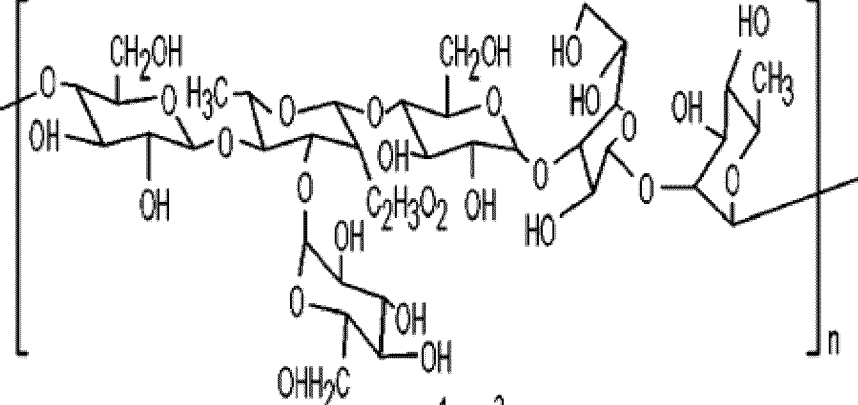
ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	851,755 (C ₃₂ H ₅₃ NO ₂₅)
ММ(H ⁺ ,OAc):	893,792 (C ₃₄ H ₅₅ NO ₂₆)
ММ(Na ⁺ ,OAc,PC):	1059,927 (C ₃₉ H ₆₈ N ₂ O ₂₉ P ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 3 D-Gal, 1 D-GlcNac
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридной боковой цепи
О-ацетат:	1
Пируват:	1
<p>Примечание: Опубликованная структура указывает на 0,2 моля фосфохолина на моль повторяющейся единицы. Анализ методом ядерного магнитного резонанса в компании Merck показывает, что фосфохолин отсутствует.</p>	
ММ(H ⁺):	1179,985 (C ₄₃ H ₇₂ O ₃₅ P ₁)
ММ(Na ⁺):	1201,966 (C ₄₃ H ₇₁ O ₃₅ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 2 D-Gal, 3 L-Rha, 1 Арабинитол
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове
О-ацетат:	1
Пируват:	1

ТИП	СТРУКТУРА
18С	 <p style="text-align: center;">D-Glc¹ →²</p> <p style="text-align: center;">[→⁴D-Glc¹ →⁴D-Galp¹ →⁴D-Glc¹ →³L-Rhap¹ →]_n</p> <p style="text-align: center;">Глицерин¹ → PO₄ →³</p>
19А	 <p style="text-align: center;">[→⁴D-ManpNAc¹ →⁴D-Glc¹ →³L-Rhap¹ → PO₄ →]_n</p>
19F	 <p style="text-align: center;">[→⁴D-ManpNAc¹ →⁴D-Glc¹ →²L-Rhap¹ → PO₄ →]_n</p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	948,272 (C ₃₃ H ₅₇ O ₂₉ P ₁)
ММ(Na ⁺):	970,254 (C ₃₃ H ₅₆ O ₂₉ P ₁ Na ₁)
ММ(Na ⁺ ,OAc):	1012,265 (C ₃₅ H ₅₈ O ₃₀ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	3 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 глицерин
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридной боковой цепи
О-ацетат:	1
ММ(H ⁺):	591,156 (C ₂₀ H ₃₄ N ₁ O ₁₇ P ₁)
ММ(Na ⁺):	613,138 (C ₂₀ H ₃₃ N ₁ O ₁₇ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 L-Rha, 1 D-ManNac
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове
ММ(H ⁺):	591,156 (C ₂₀ H ₃₄ N ₁ O ₁₇ P ₁)
ММ(Na ⁺):	613,138 (C ₂₀ H ₃₃ N ₁ O ₁₇ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 L-Rha, 1 D-ManNac
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове

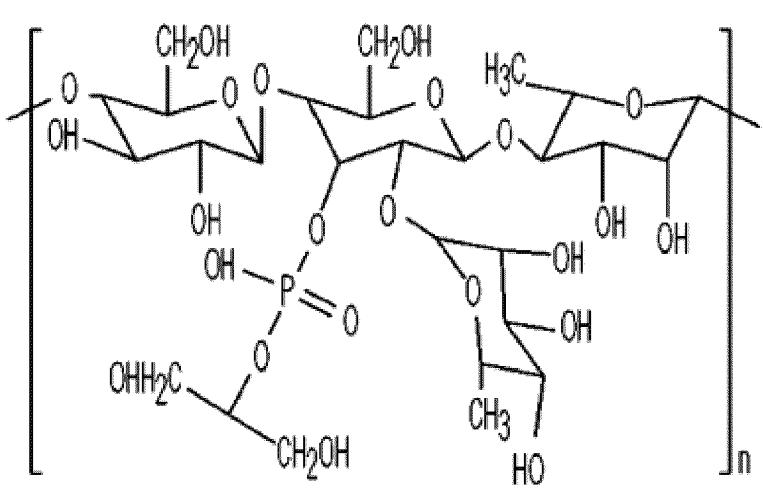
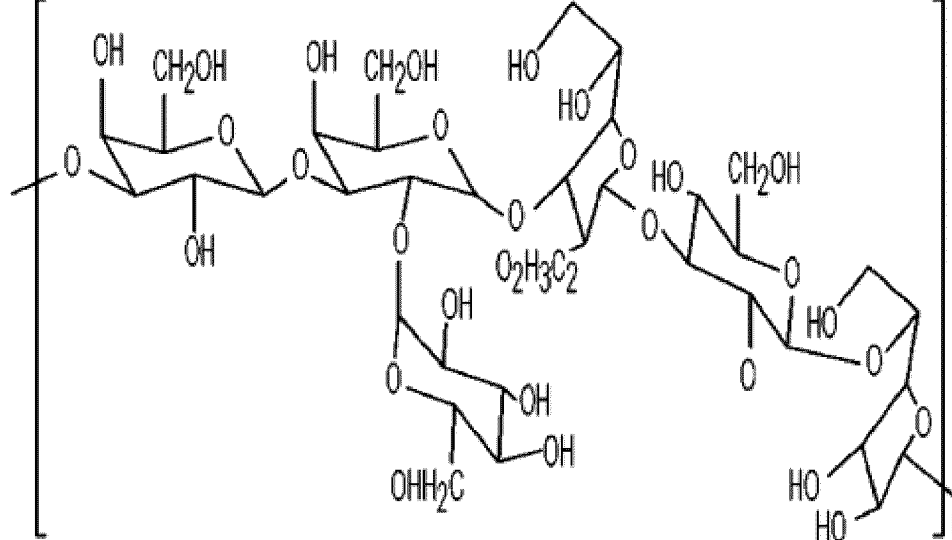
ТИП	СТРУКТУРА
20B	 <p data-bbox="399 1232 1244 1366"> $[\rightarrow 6\text{D-Glc}1 \rightarrow 6\text{D-Glc}1 \rightarrow 3\text{D-Galp}1 \rightarrow 3\text{D-Glc}1 \rightarrow 3\text{D-GlcNAc}1 \rightarrow \text{PO}_4 \rightarrow \text{In}]_n$ $\text{D-Galp}1 \xrightarrow{4}$ </p>
22F	 <p data-bbox="383 1814 1244 1971"> $[\rightarrow 4\text{D-Glc}1 \rightarrow 4\text{L-Rhap}1 \rightarrow 4\text{D-Glc}1 \rightarrow 3\text{D-Galp}1 \rightarrow 2\text{L-Rhap}1 \rightarrow \text{In}]_n$ $\text{OAc} \xrightarrow{2}$ </p>

ФИГ. 9
(продолжение)

27/71

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
MM(H ⁺):	1093,875 (C ₃₈ H ₆₄ NO ₃₃ P ₁)
MM(Na ⁺):	1115,857 (C ₃₈ H ₆₃ NO ₃₃ P ₁ Na ₁)
MM(Na ⁺ , OAc):	1157,894 (C ₄₀ H ₆₅ NO ₃₄ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	3 D-Glc, 2 D-Gal, 1 D-GlcNac
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	.1
Фосфор:	1 в полисахаридном остове
О-ацетат:	1
MM(H ⁺):	982,882 (C ₃₈ H ₆₂ O ₂₉)
Моносахариды:	2 D-Glc, 1 D-Gal, 2 L-Rha, 1 D-GlcA
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	.1
О-ацетат:	1

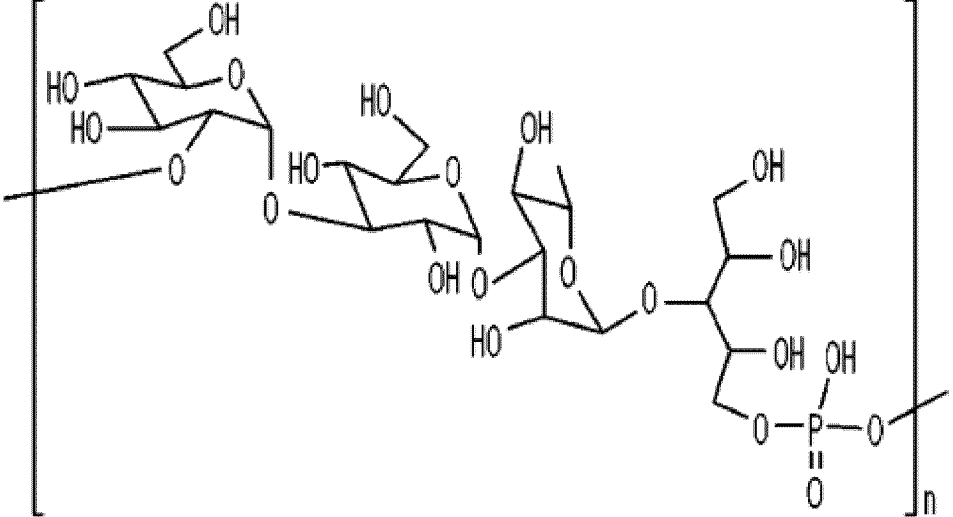
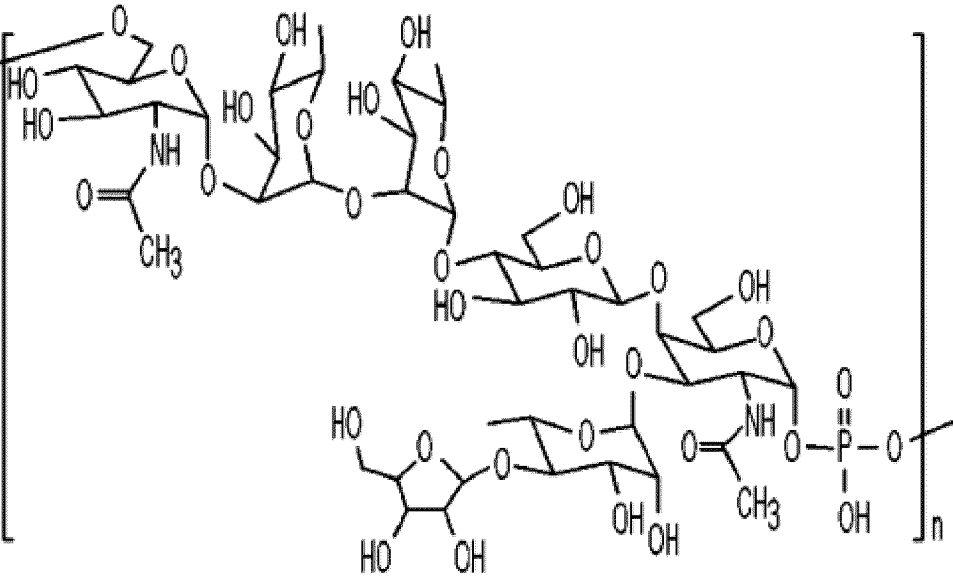
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
23F	 <p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{L-Rhap1} \xrightarrow{2} \\ \left[\rightarrow 4\text{D-Glcp1} \rightarrow 4\text{D-Galp1} \rightarrow 4\text{L-Rhap1} \rightarrow \right] \\ \text{Глицерин}^2 \rightarrow \text{PO}_4 \xrightarrow{3} \end{array}$ </p>
33F	 <p style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \left[\rightarrow 3\text{D-Galp1} \rightarrow 3\text{D-Galp1} \rightarrow 3\text{D-Galp1} \rightarrow 3\text{D-Glcp1} \rightarrow 5\text{D-Galp1} \rightarrow \right]_n \\ \text{D-Galp1} \xrightarrow{2} \quad \text{OAc} \xrightarrow{2} \end{array}$ </p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	770,225 (C ₂₇ H ₄₇ O ₂₃ P ₁)
ММ(Na ⁺):	792,207 (C ₂₇ H ₄₆ O ₂₃ P ₁ Na ₁)
Моносахариды:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 2 L-Rha, ¹ глицерин
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	-1
Фосфор:	1 в полисахаридной боковой цепи
ММ(H ⁺):	1014,880 (C ₃₈ H ₆₂ O ₃₁)
ММ(H ⁺ ,OAc):	1056,917 (C ₄₀ H ₆₄ O ₃₂)
Моносахариды:	1 D-Glc, 5 D-Gal
Структура:	Разветвленная
Суммарный заряд:	0
О-ацетат:	1

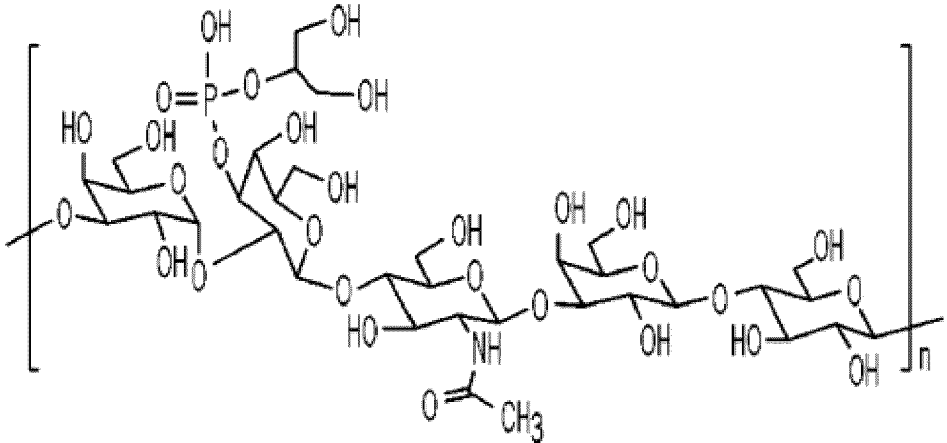
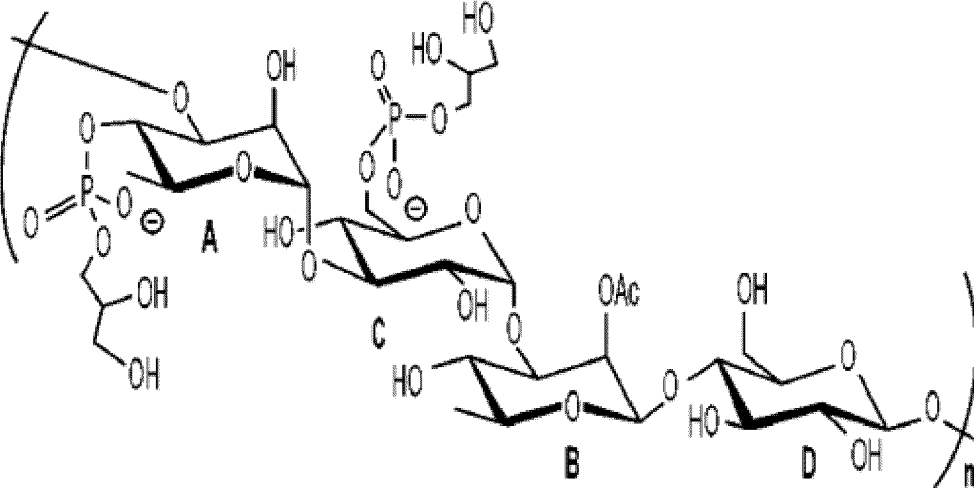
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
6C	 <p style="text-align: center;"> $\rightarrow 2) \text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow 3)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap-(1}\rightarrow 3)\text{-D-}$ Рибитол-(5\rightarrowфосфат- </p>
7C	 <p style="text-align: center;"> $\rightarrow 6) \text{-}\alpha\text{-D-GlcpNAc-(1}\rightarrow 2)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap-(1}\rightarrow 2)\text{-}\beta\text{-L-Rhap-(1}\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-GalpNAc-(1}\rightarrow 0\text{-P}\rightarrow$ $\uparrow (1\text{-}3)$ $\beta\text{-D-Ribf-(1}\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap}$ </p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	684,53 (C ₂₃ H ₄₁ O ₂₁ P)
ММ(Na ⁺):	706,51 (C ₂₃ H ₄₀ O ₂₁ PNa)
Композиция:	2 D-Glc, 1 L-Rha, 1 рибитол
Структура:	Линейная
Суммарный	
заряд:	-1
Фосфат:	1 в остове
ММ(H ⁺):	1219,04 (C ₄₅ H ₇₅ N ₂ O ₃₄ P)
ММ(Na ⁺):	1241,03 (C ₄₅ H ₇₄ N ₂ O ₃₄ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 3 L-Rha, 1 D-Rib, 1 D-GlcNAc, 1 D-GalNAc
Структура:	Разветвленная
Суммарный	
заряд:	-1
Фосфат:	1 в остове

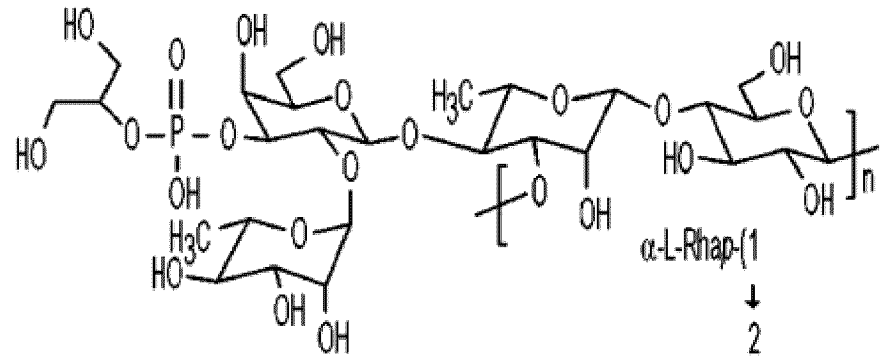
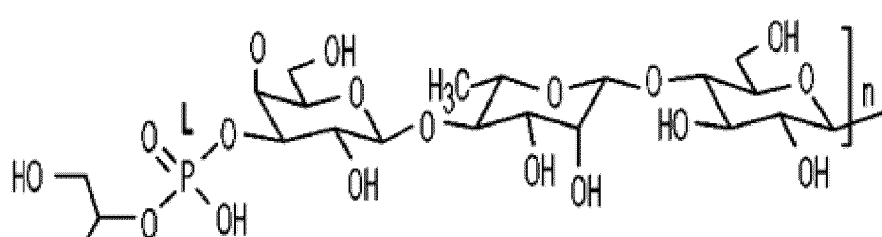
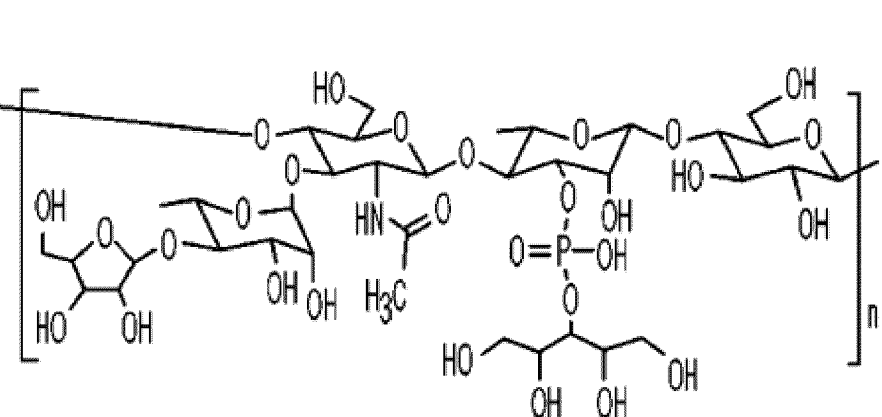
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
15A	 <p data-bbox="395 869 1369 1048"> $\rightarrow 3) -\alpha\text{-D-Galp}-(1 \rightarrow 2) -\beta\text{-D-Galp}-(1 \rightarrow 4) -\beta\text{-D-Glc}(\text{NAc})-(1 \rightarrow 3) -\beta\text{-D-Galp}-(1 \rightarrow 4) -\beta\text{-D-Glc}-(1 \rightarrow$ $\begin{matrix} 3 \\ \uparrow \\ \text{Gro}_{0,7}-(2 \rightarrow \text{P}) \end{matrix}$ </p>
16F	 <p data-bbox="379 1653 1182 1944"> $\rightarrow 3) -\alpha\text{-L-Rhap}-(1 \rightarrow 3) -\alpha\text{-D-Glc}-(1 \rightarrow 3) -\beta\text{-L-Rhap}-[2\text{-OAc}]- (1 \rightarrow 4) -\beta\text{-D-Glc}-(1$ $\begin{matrix} \text{P-1-Gro} \\ \downarrow \\ 6 \\ \uparrow \\ \text{P-1-Gro} \end{matrix}$ </p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	1005,81 (C ₃₅ H ₆₀ NO ₃₀ P)
ММ(Na ⁺):	1027,80 (C ₃₅ H ₅₉ O ₃₀ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 3 D-Gal, 1 D-GlcNAc, 1 Gro
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфат:	1 в разветвленной структуре
ММ(H ⁺):	966,72 (C ₃₂ H ₅₆ O ₂₉ P ₂)
ММ(Na ⁺):	988,70 (C ₃₂ H ₅₅ O ₂₉ P ₂ Na)
ММ(2Na ⁺):	1010,68 (C ₃₂ H ₅₄ O ₂₉ P ₂ Na ₂)
Композиция:	2 D-Glc, 2 L-Rha, 2 Gro, 1 O-Ac
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-2
Фосфат:	2 в разветвленной структуре

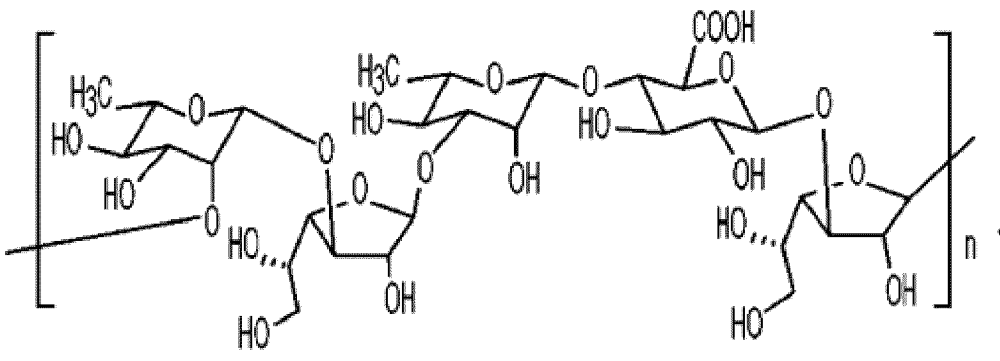
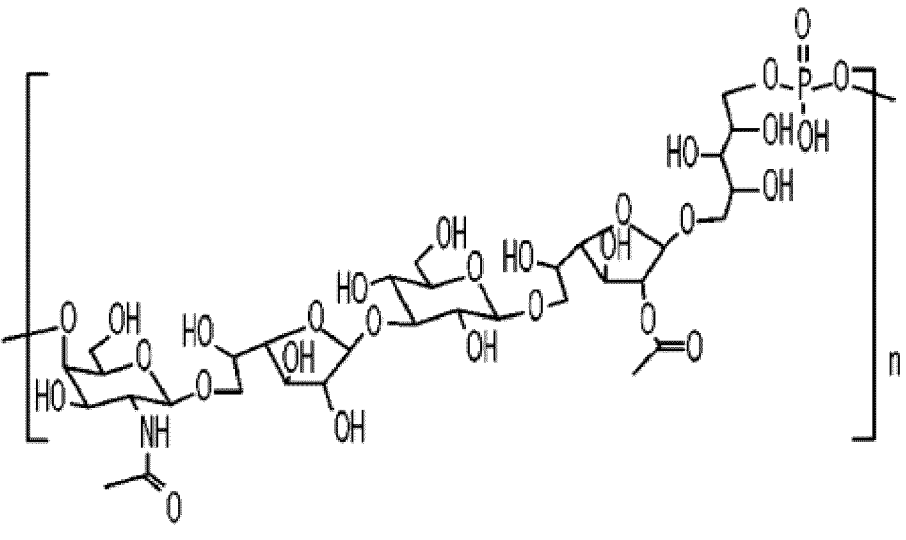
ФИГ. 9
(продолжение)

ТИП	СТРУКТУРА
23A	 <p style="text-align: center;"> $\alpha\text{-L-Rhap-(1} \downarrow 2 \text{Gro-(2} \rightarrow \text{P} \rightarrow 3) \text{-}\beta\text{-D-Galp-(1} \downarrow 4 \text{)} \rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-D-Glcp-(1} \rightarrow 3) \text{-}\beta\text{-L-Rhap-(1} \rightarrow$ </p>
23B	 <p style="text-align: center;"> $\rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-D-Glcp-(1} \rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-D-Galp-(1} \rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-L-Rhap-(1} \rightarrow$ $\uparrow 3$ $\text{Gro-(2} \rightarrow \text{P}$ </p>
24F	 <p style="text-align: center;"> $[\rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-GlcpNAc-(1} \rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-L-Rhap-(1} \rightarrow 4) \text{-}\beta\text{-D-Glcp-(1} \rightarrow]_n$ $\uparrow 3$ $\uparrow 1$ $\beta\text{-Ribf-(1} \rightarrow 4) \text{-}\alpha\text{-Rhap}$ \uparrow PO_4 \uparrow Арабинитол </p>

ФИГ. 9
(продолжение)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	770,62(C ₂₇ H ₄₇ O ₂₃ P)
ММ(Na ⁺):	792,60(C ₂₇ H ₄₆ O ₂₃ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 2 L-Rha, 1 Gro
Структура: Суммарный	Разветвленная
заряд:	-1
Фосфат:	1 в разветвленной структуре
ММ(H ⁺):	624,48 (C ₂₁ H ₃₇ O ₁₉ P)
ММ(Na ⁺):	646,46 (C ₂₁ H ₃₆ O ₁₉ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 1 D-Gal, 1 L-Rha, 1 Gro
Структура: Суммарный	Линейная
заряд:	-1
Фосфат:	1 в разветвленной структуре
ММ(H ⁺):	1003,84(C ₃₆ H ₆₂ NO ₂₉ P)
ММ(Na ⁺):	1025,82(C ₃₆ H ₆₁ NO ₂₉ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 2 L-Rha, 1 D-GlcNAc, 1 D-Rib, 1 Арабинитол
Структура: Суммарный	Разветвленная
заряд:	-1
Фосфат:	1 в разветвленной структуре

ФИГ. 9
(продолжение)

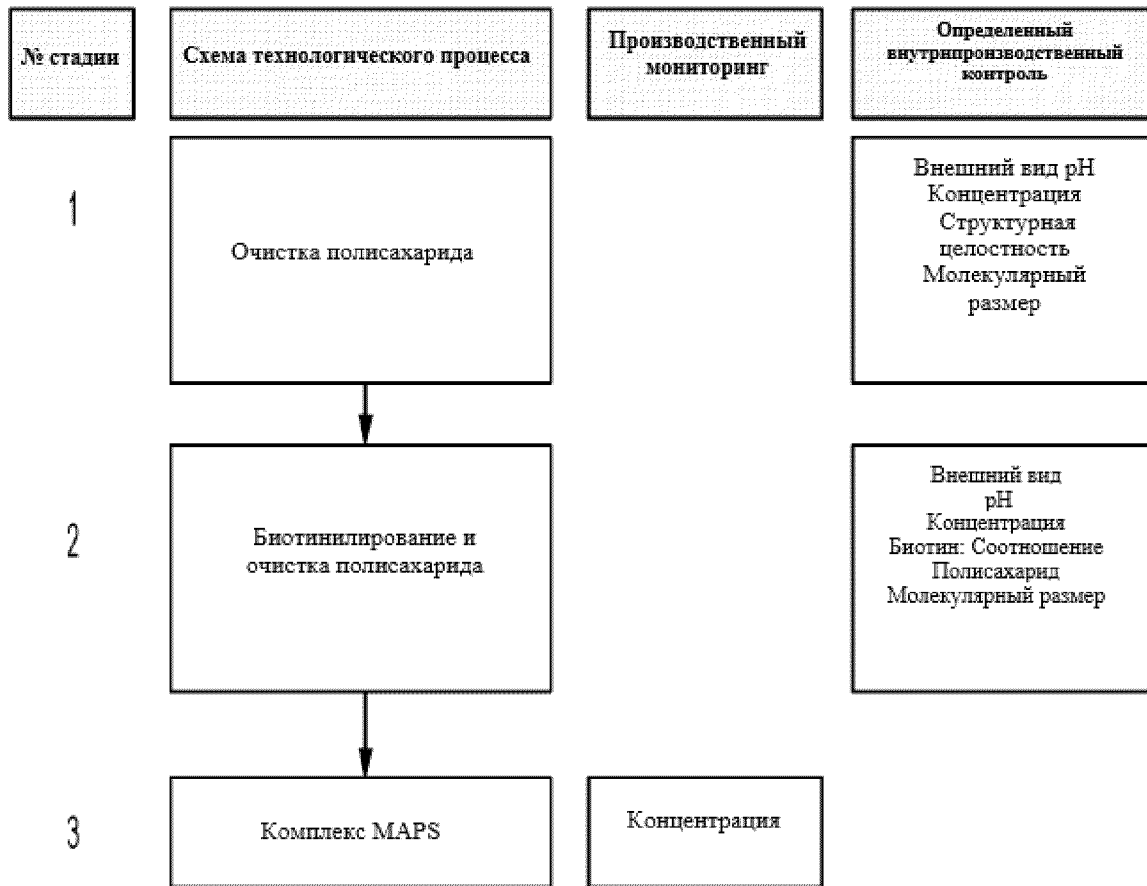
ТИП	СТРУКТУРА
31	 <p data-bbox="359 840 1364 896">→ 2) -β-L-Rhap-(1→3) -β-D-Galf-(1→3) -β-L-Rhap-(1→4) -β-D-GlcA-(1→3) -β-D-Galf-(1→</p>
35B	 <p data-bbox="359 1668 1364 1724">→ 4) -β-D-GalpNAc-(1→6) -β-D-Galf-(1→3) -β-D-Glc-(1→6) -β-D-Galf2Ac0,7-(1→1) -Rib-ol-(5→P→</p>

ФИГ. 9
(продолжение)

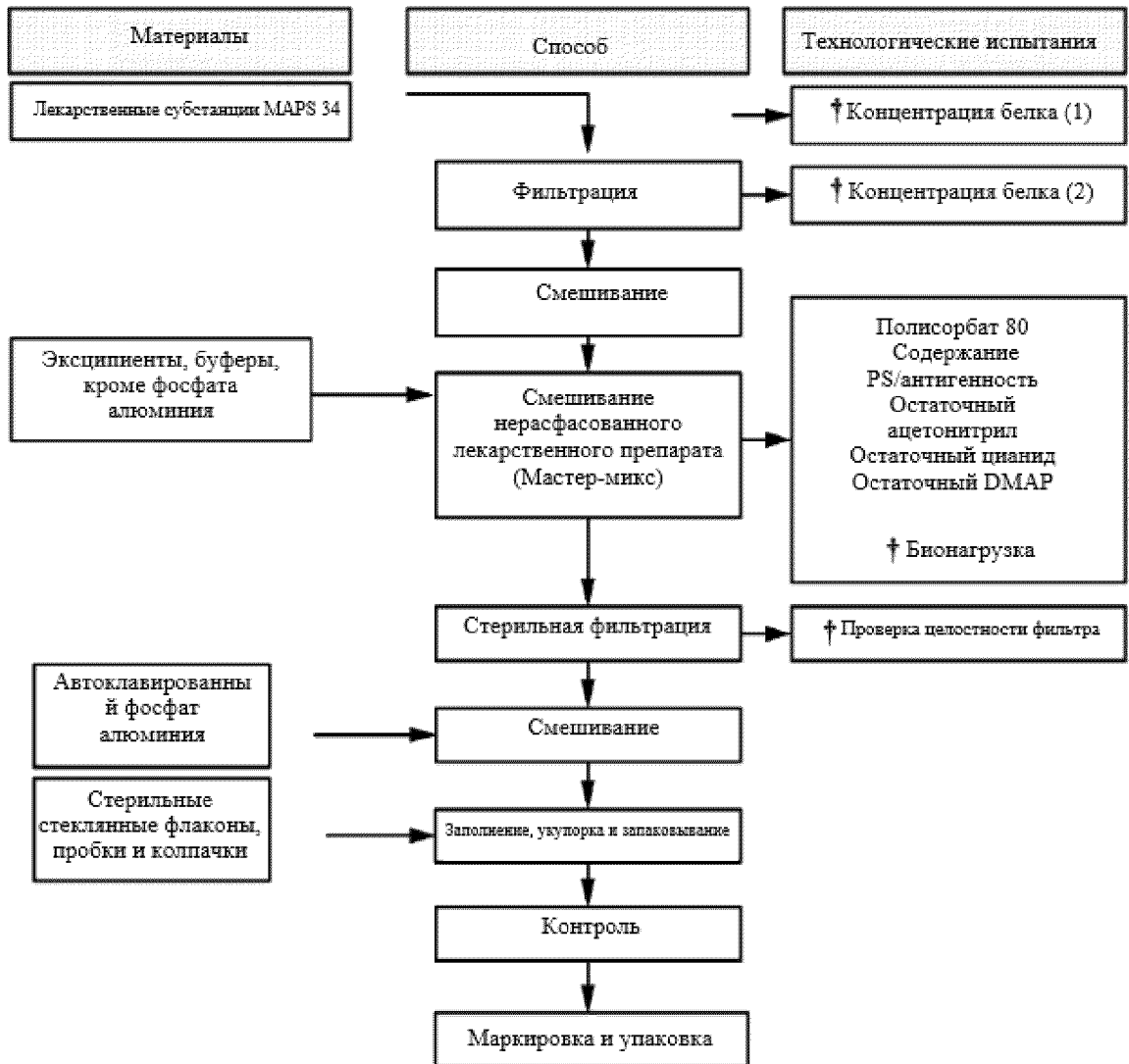
37/71

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
ММ(H ⁺):	792,69 (C ₃₀ H ₄₈ O ₂₄)
ММ(Na ⁺):	814,67 (C ₃₀ H ₄₇ O ₂₄ Na)
Композиция:	2 D-Gal, 2 L-Rha, 1 GlcA, 3 O-Ac (каждый на 80%)
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
3 О-ацетильные сайты не определены; каждый сайт с ~80% ацетилированием	
ММ(H ⁺):	945,76 (C ₃₃ H ₅₆ NO ₂₈ P)
ММ(Na ⁺):	967,74 (C ₃₃ H ₅₅ NO ₂₈ PNa)
Композиция:	1 D-Glc, 2 D-Gal, 1 D-GalNAc, 1 рибитол, 0,7 О-Ас
Структура:	Линейная
Суммарный заряд:	-1
Фосфат:	1 в остове

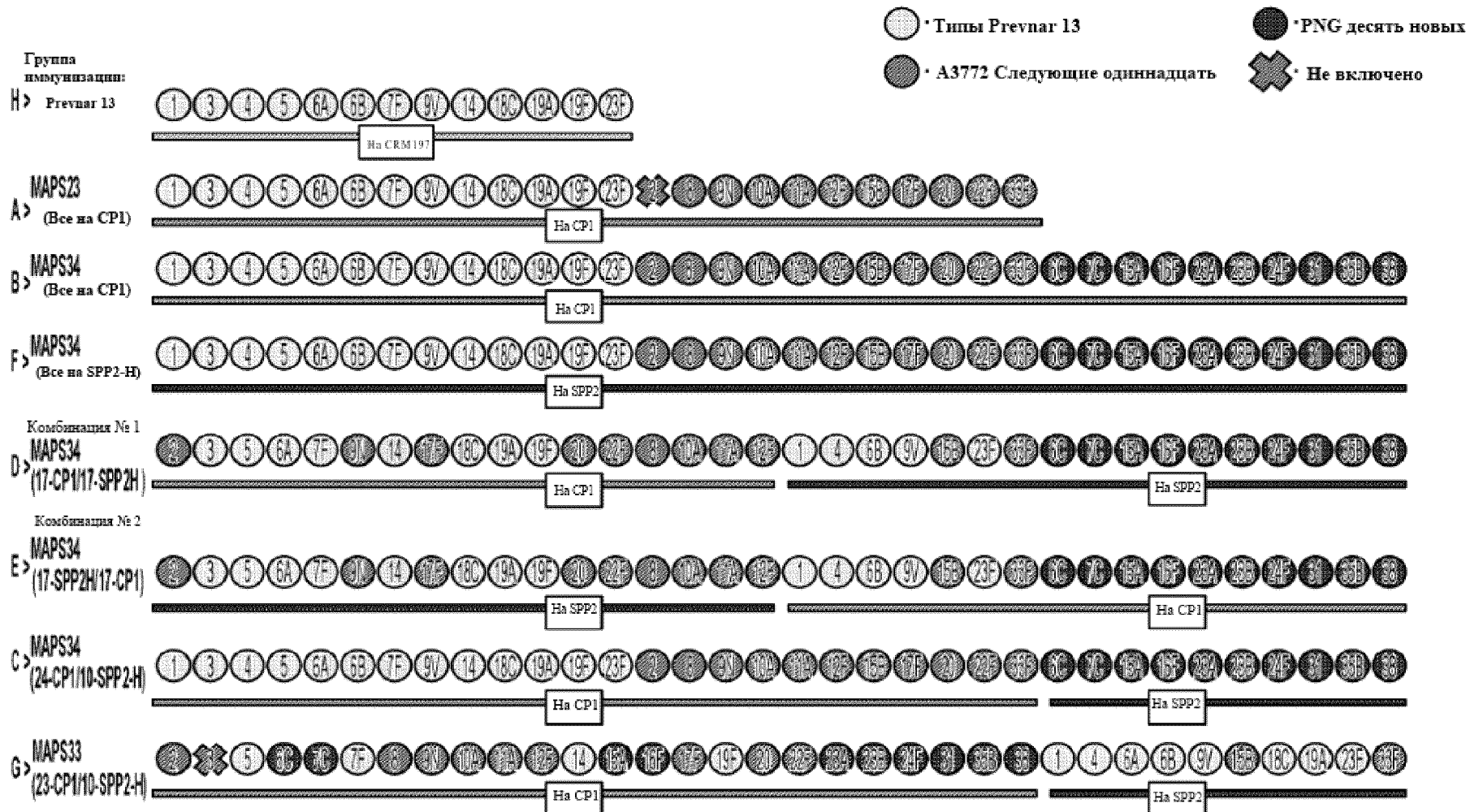
ФИГ. 9
(продолжение)



ФИГ. 10



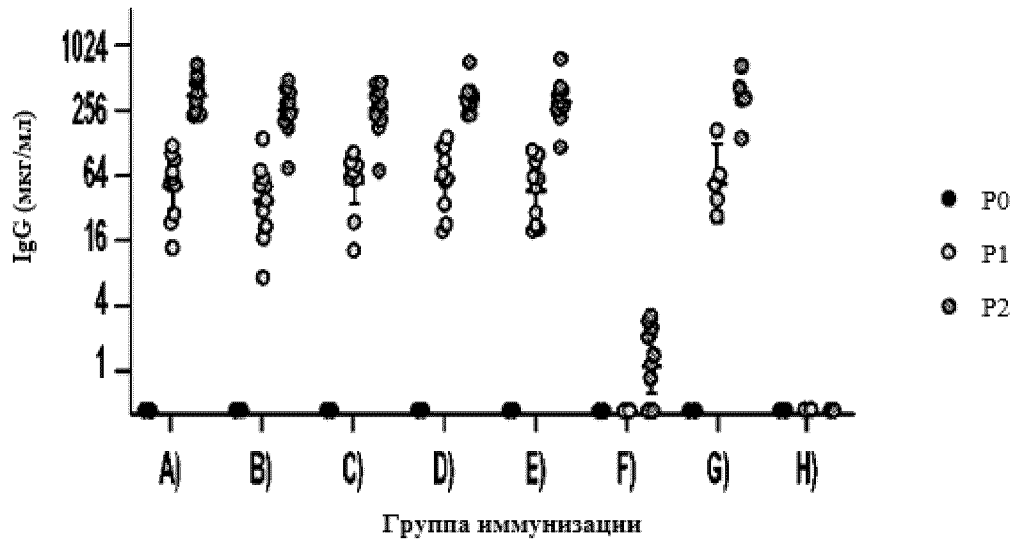
ФИГ. 11



ФИГ. 12

40771

CP1 (SP1500-SP0785) титры IgG



Геометрические средние (мкг/мл)	A	B	C	D	E	F	G	H
P1	52,3	38,0	56,9	61,7	48,0	0,4	58,4	0,4
P2	372,7	264,4	274,0	356,6	321,1	1,2	352,1	0,4

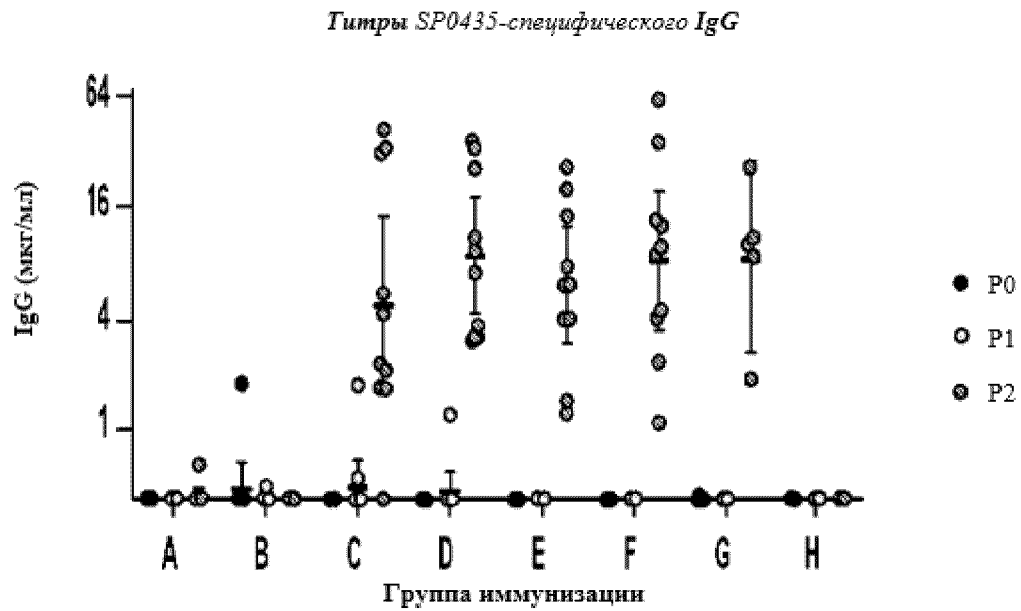
ФИГ. 13

Титры PdI(G294P)-специфического IgG



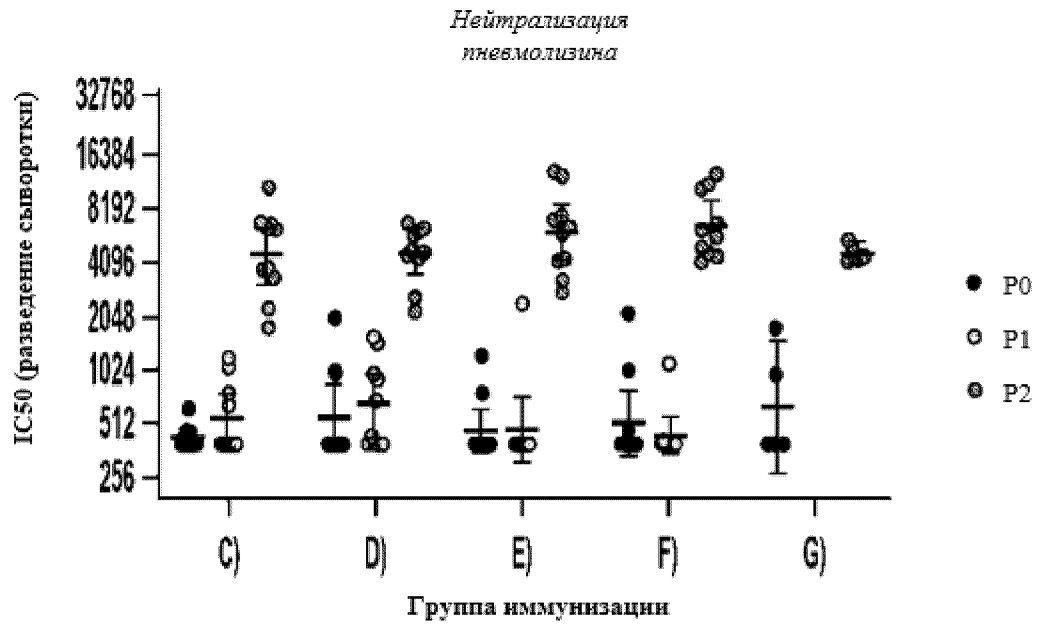
Геометрические средние (мкг/мл)	A	B	C	D	E	F	G	H
P1	0,4	0,5	9,1	9,6	6,5	13,5	15,1	0,4
P2	0,4	0,4	382,7	406,7	402,3	625,4	719,4	0,4

ФИГ. 14



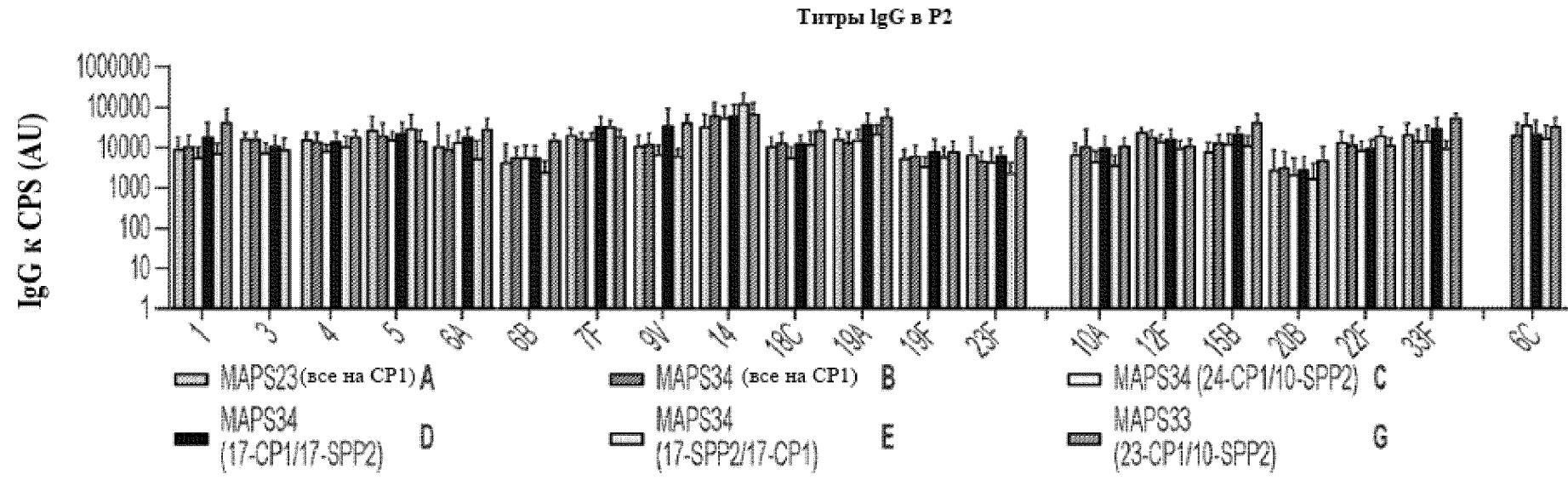
Геометрические средние (мкг/мл)	A	B	C	D	E	F	G	H
P1	0,42	0,43	0,50	0,47	0,42	0,42	0,42	0,42
P2	0,44	0,42	4,80	8,84	6,05	8,36	8,71	0,42

ФИГ. 15



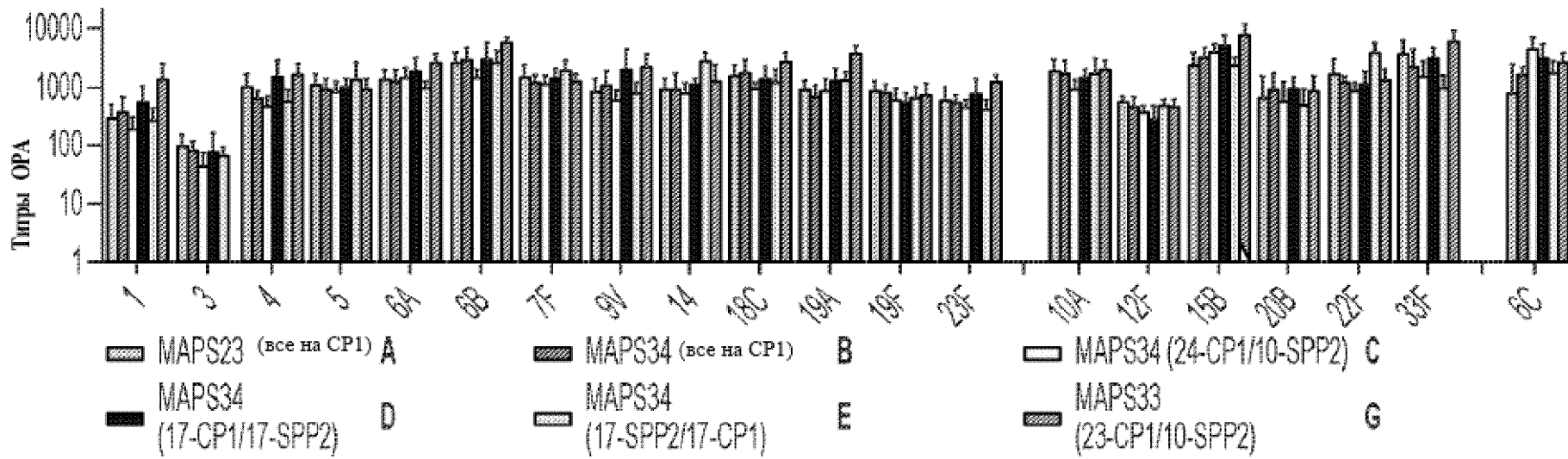
Геометрические средние (IC ₅₀)	A	B	C	D	E	F	G	H
P0	Н/Д	Н/Д	437	564	478	529	642	TBD
P1	Н/Д	Н/Д	552	662	479	445	TBD	TBD
P2	Н/Д	Н/Д	4514	4531	5900	6525	4529	TBD

ФИГ. 16



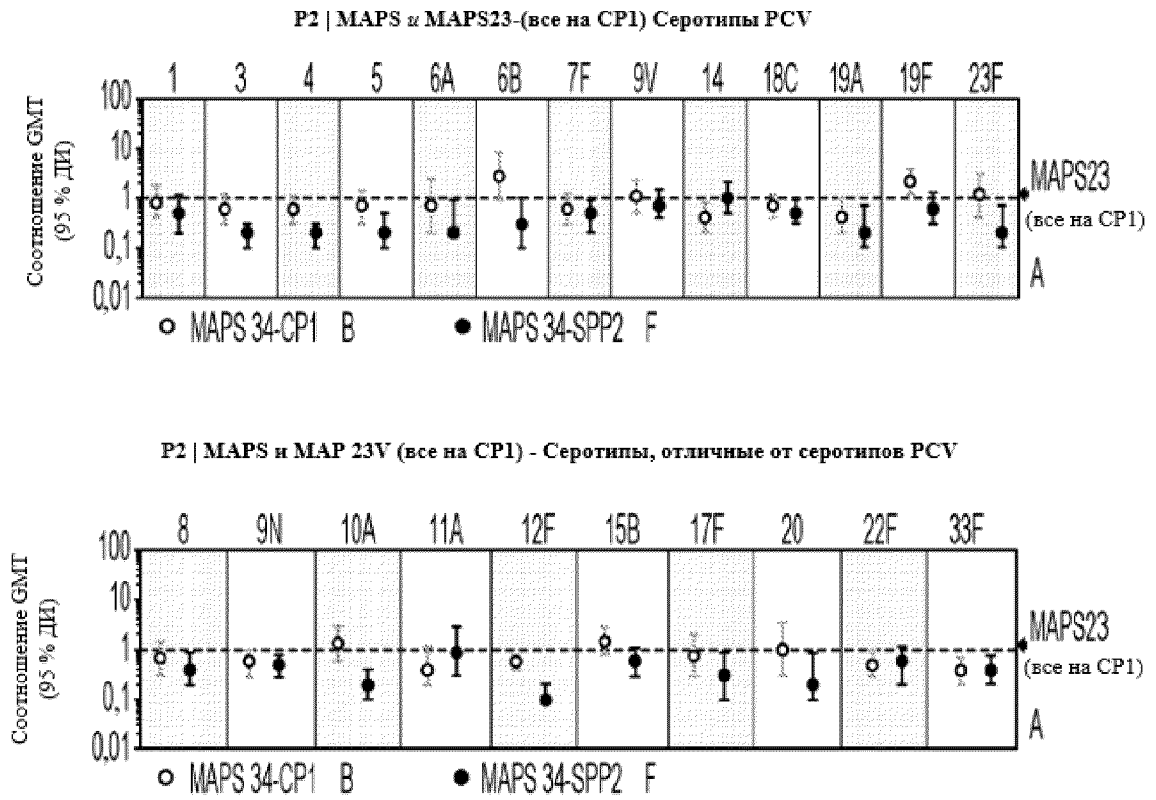
ФИГ. 17А

Титры функциональных антител (ОРА) в Р2



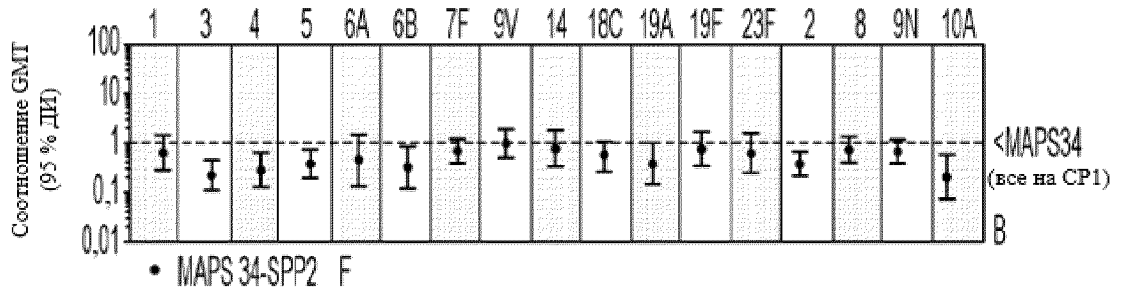
ФИГ. 17В

47/71

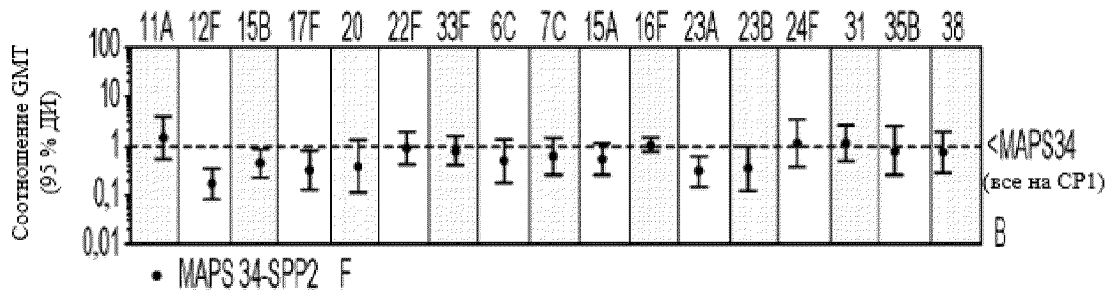


ФИГ. 18

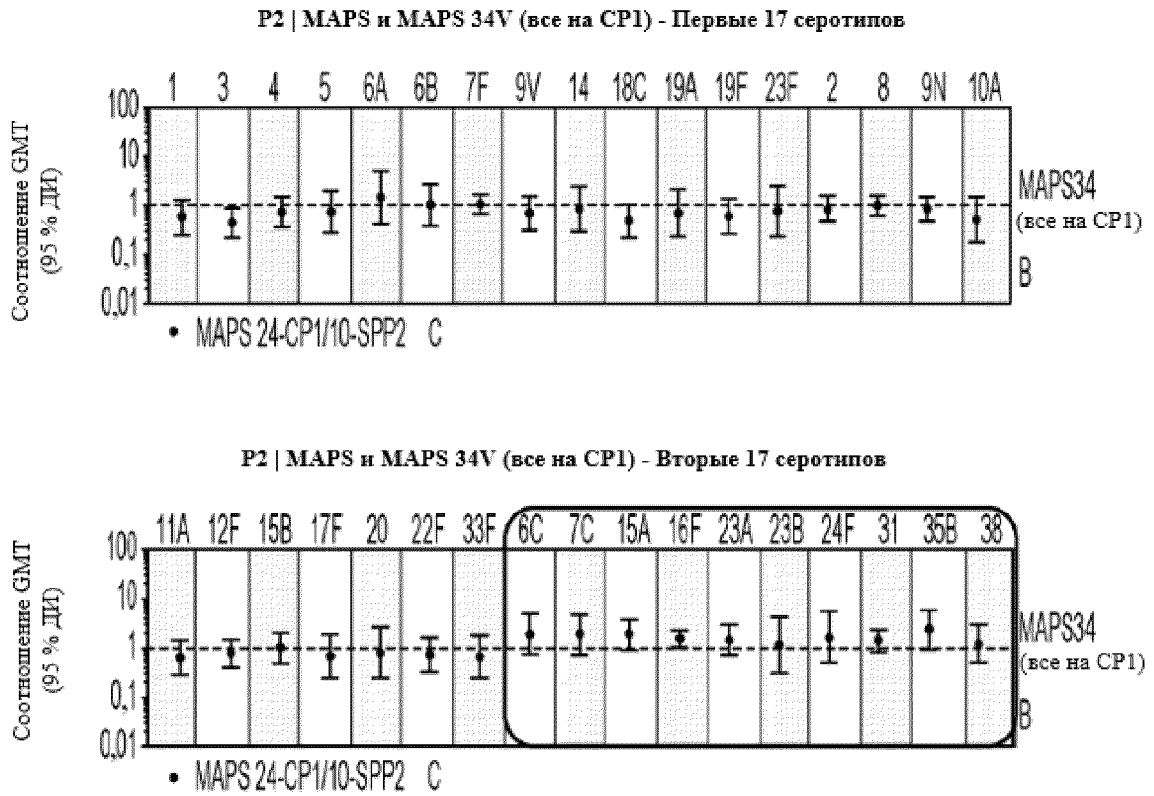
P2 | MAPS и MAPS 34V (все на CP1) - Первые 17 серотипов



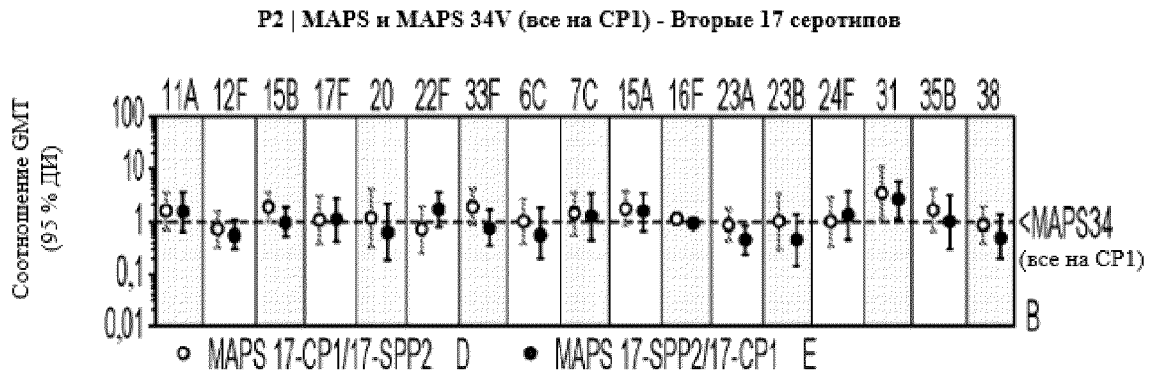
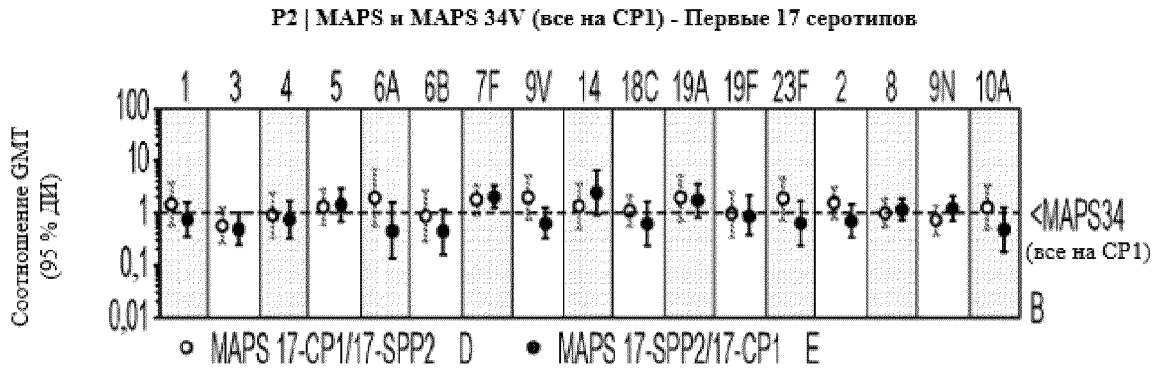
P2 | MAPS и MAPS 34V (все на CP1) - Вторые 17 серотипов



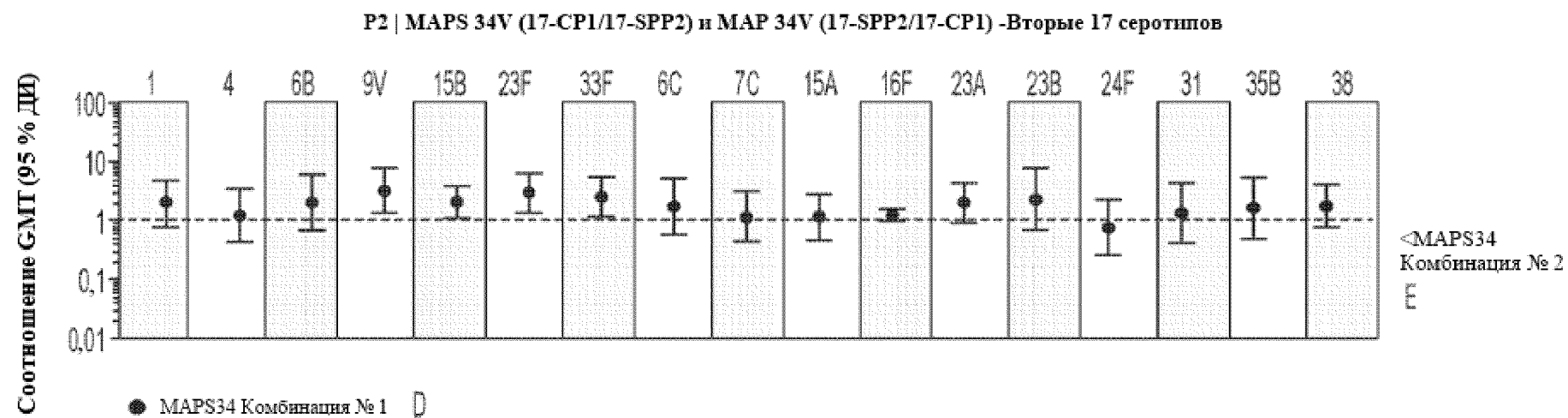
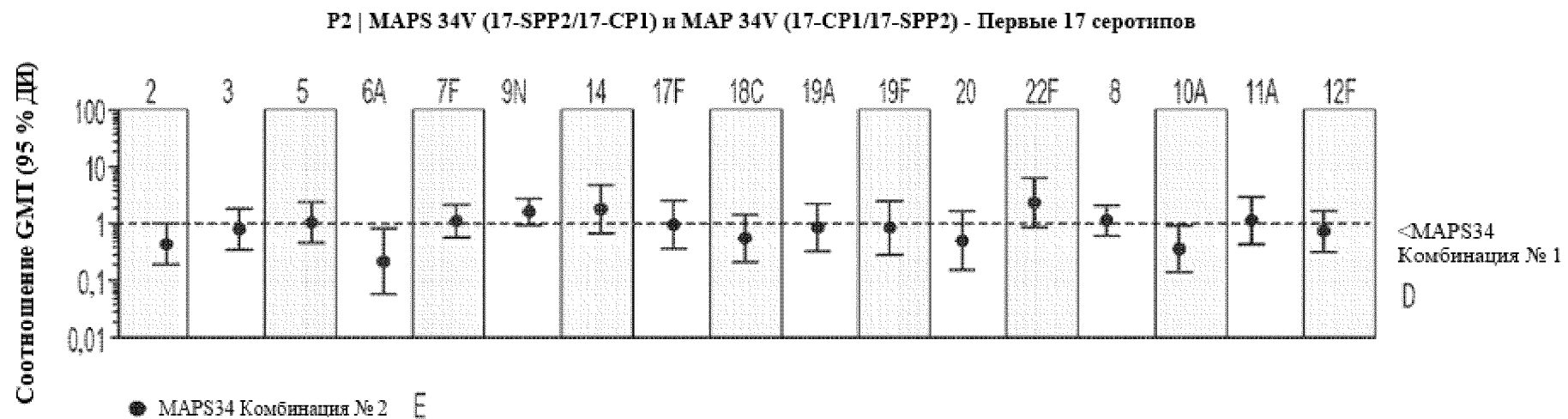
ФИГ. 19



ФИГ. 20

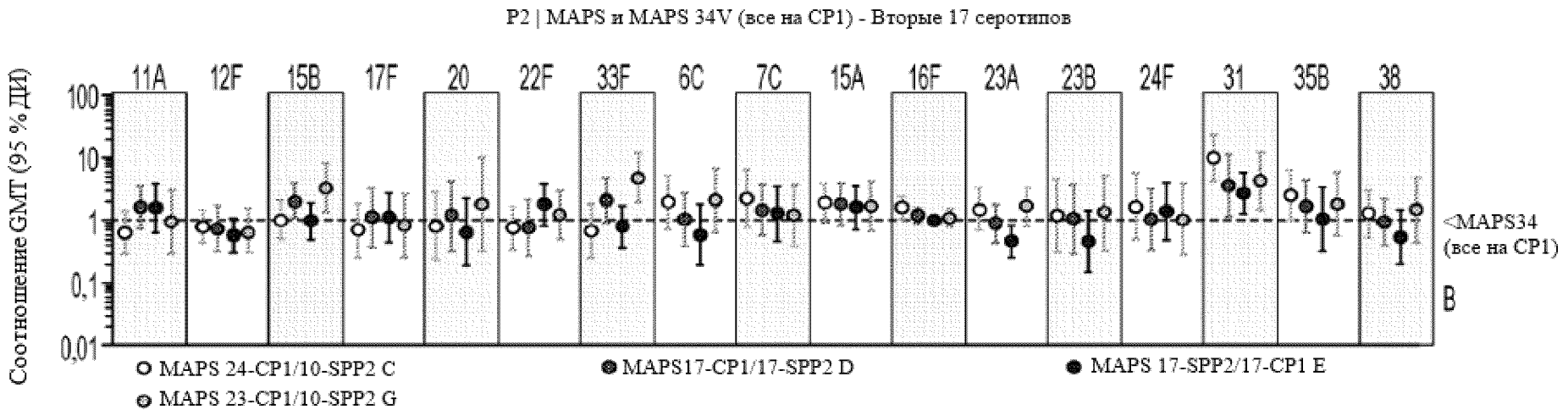
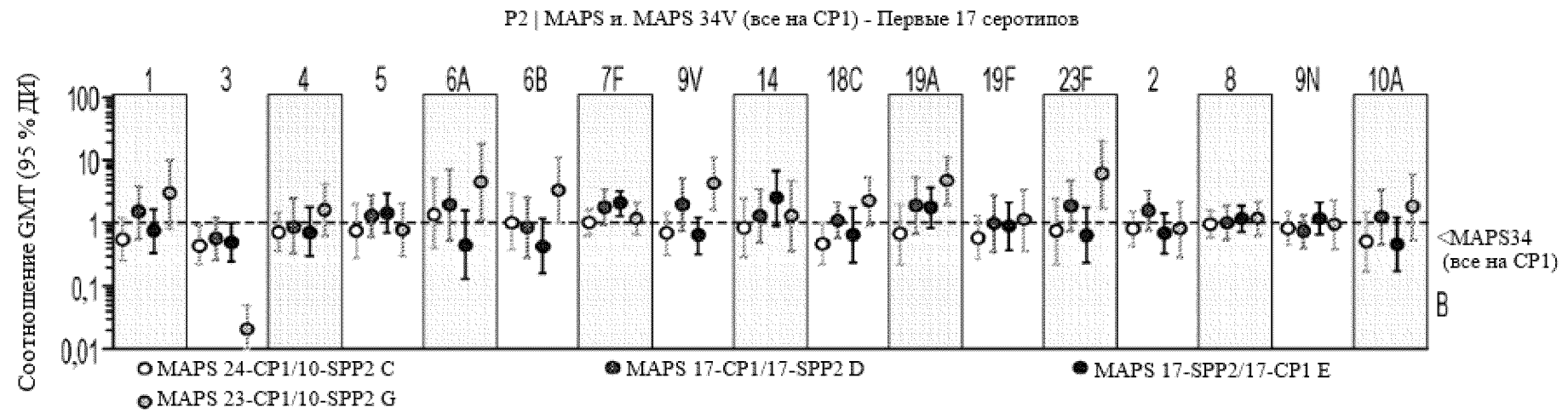


ФИГ. 21



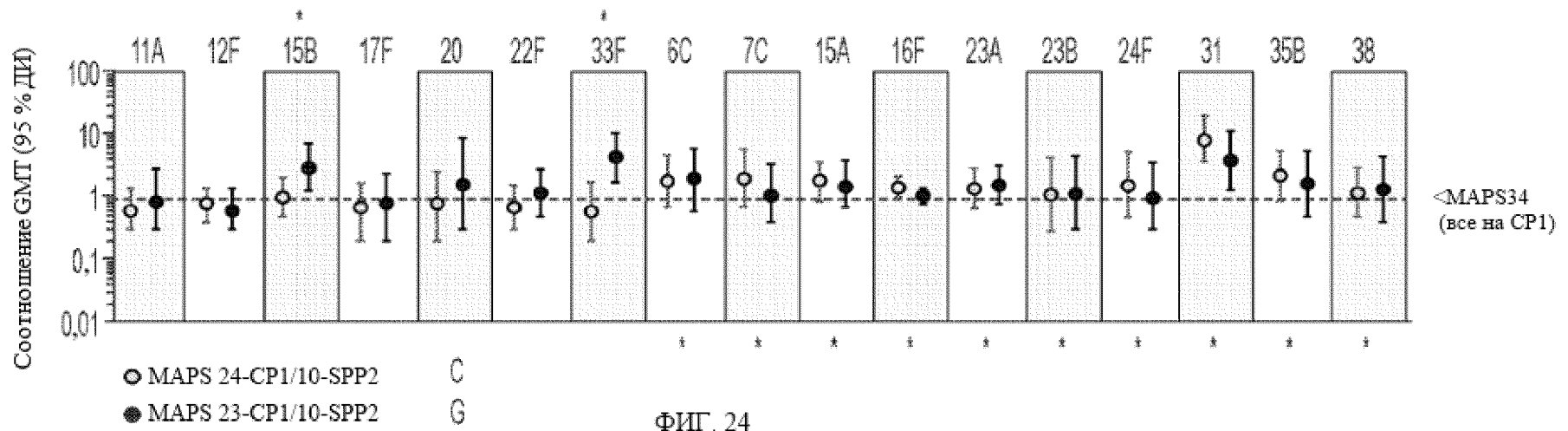
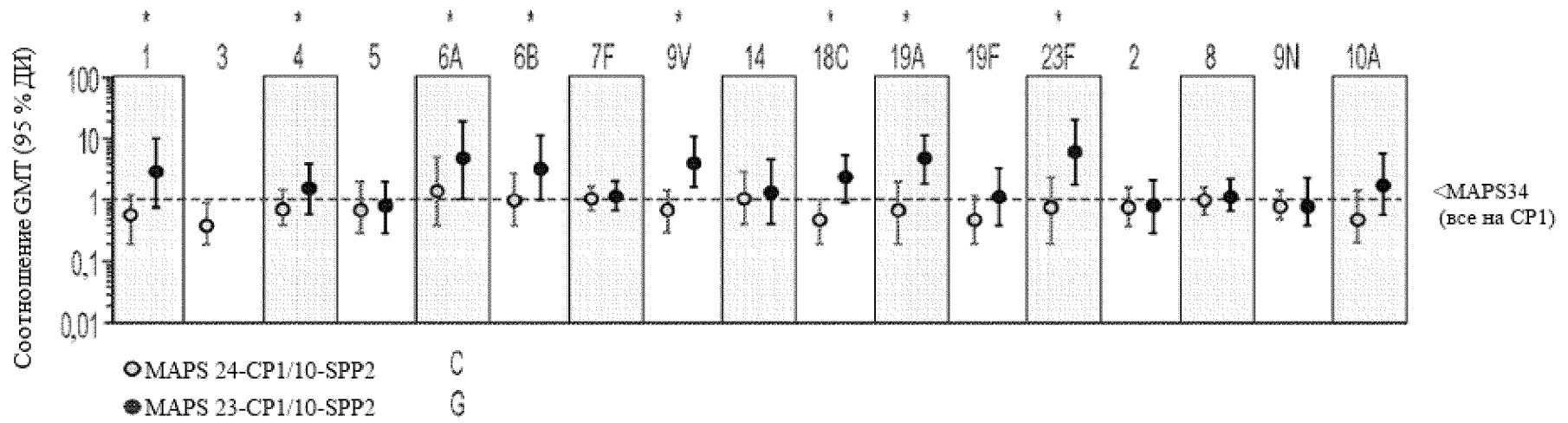
ФИГ. 22

51/71



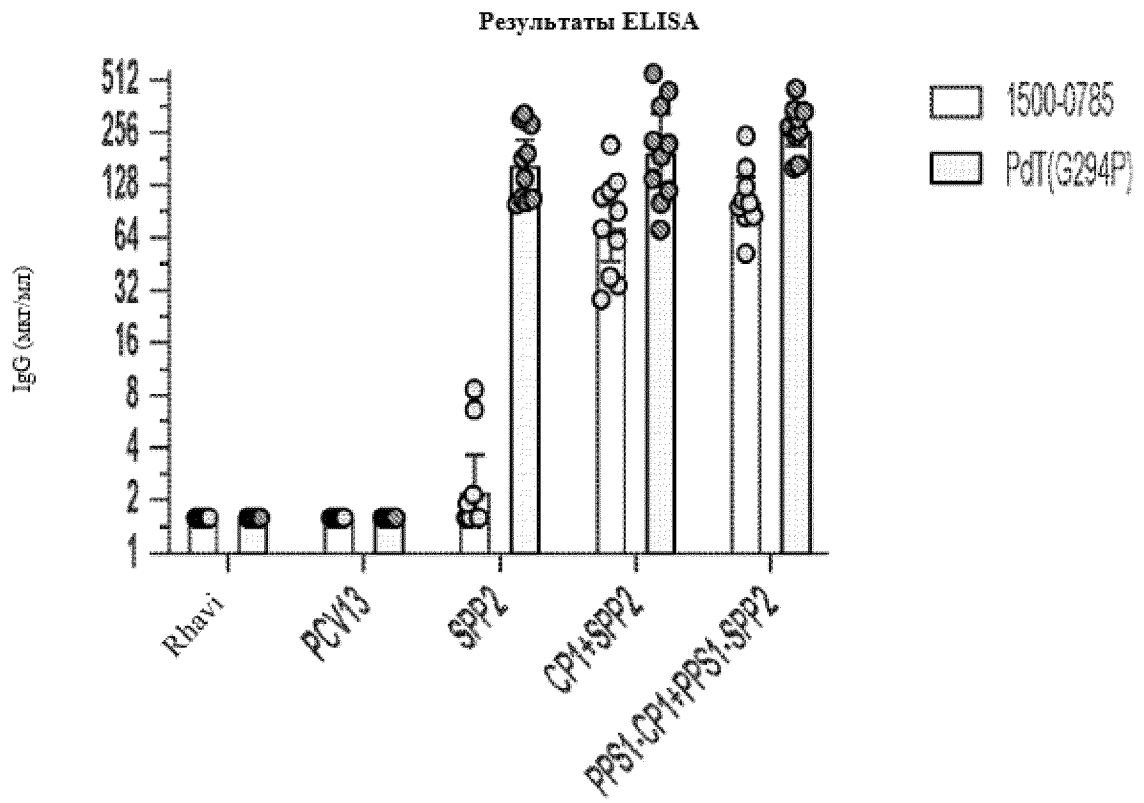
ФИГ. 23

52/71

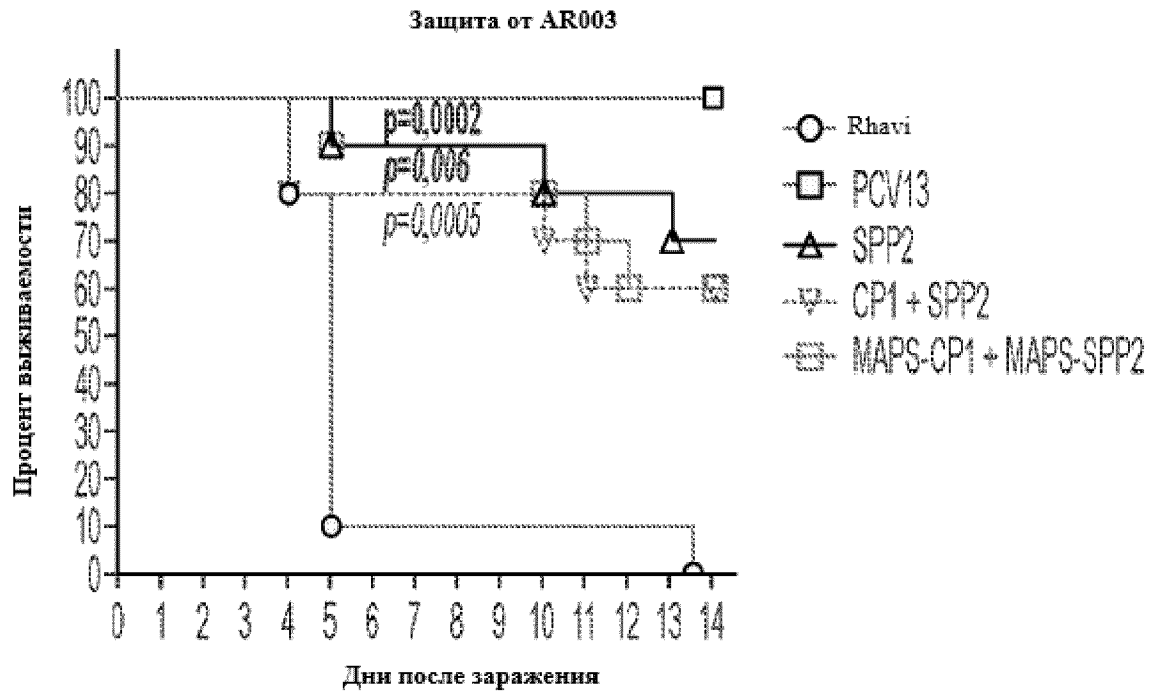


ФИГ. 24

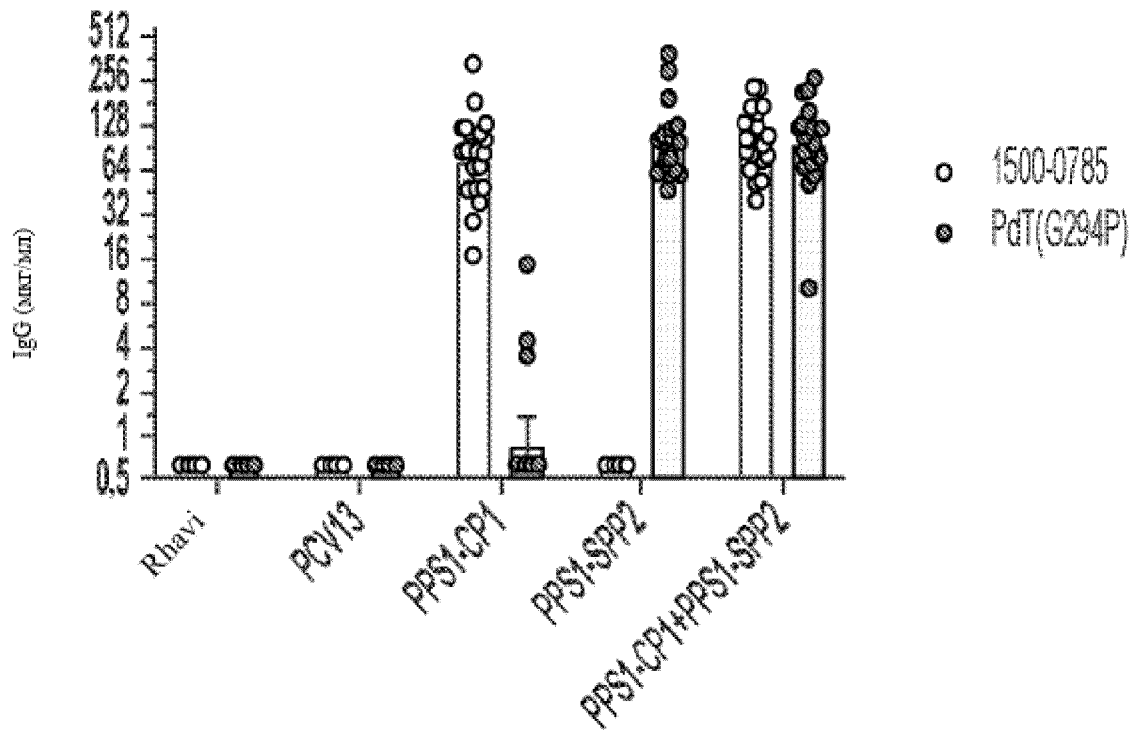
53/71



ФИГ. 25

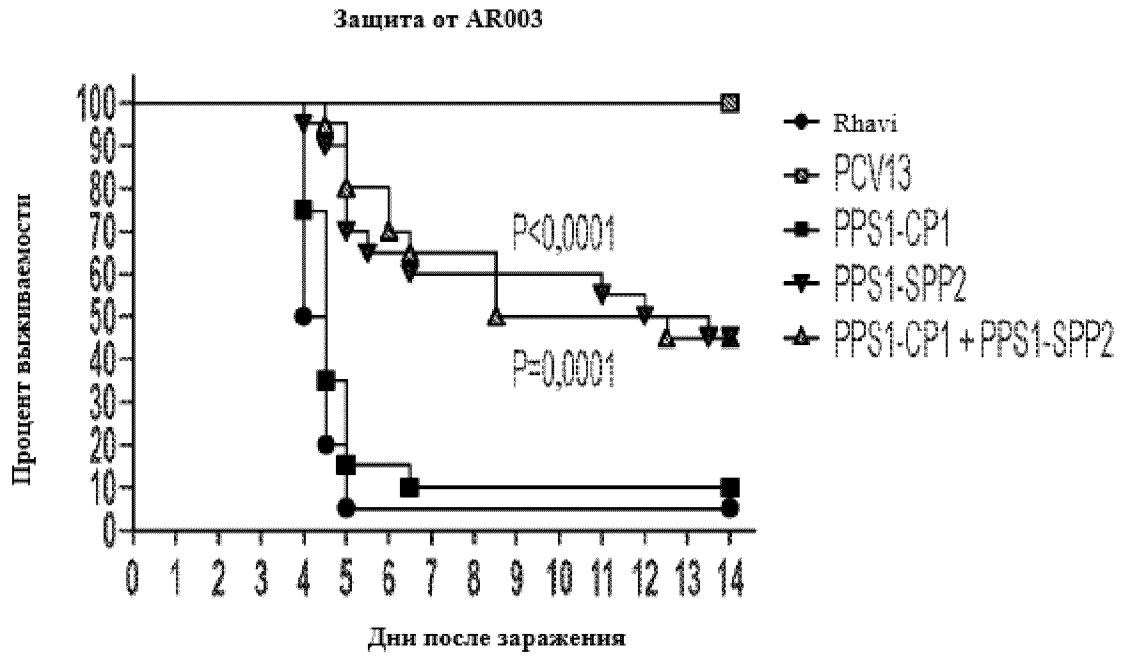


ФИГ. 26

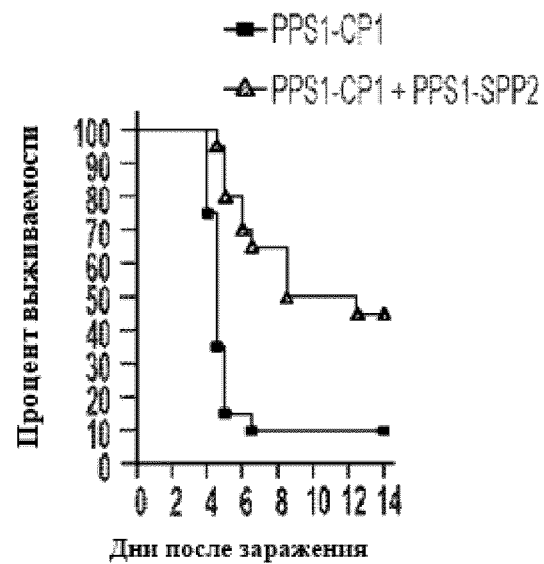
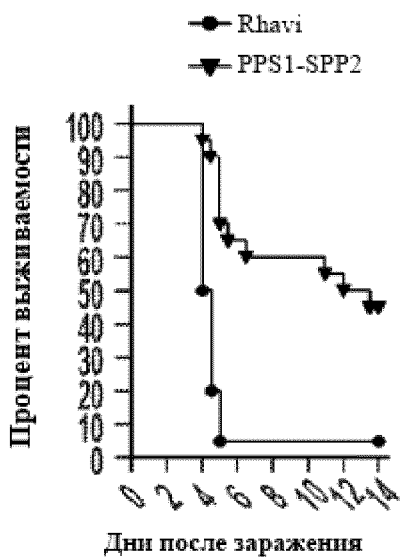
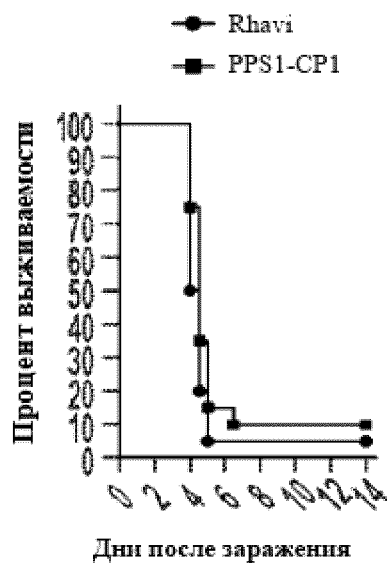


ФИГ. 27

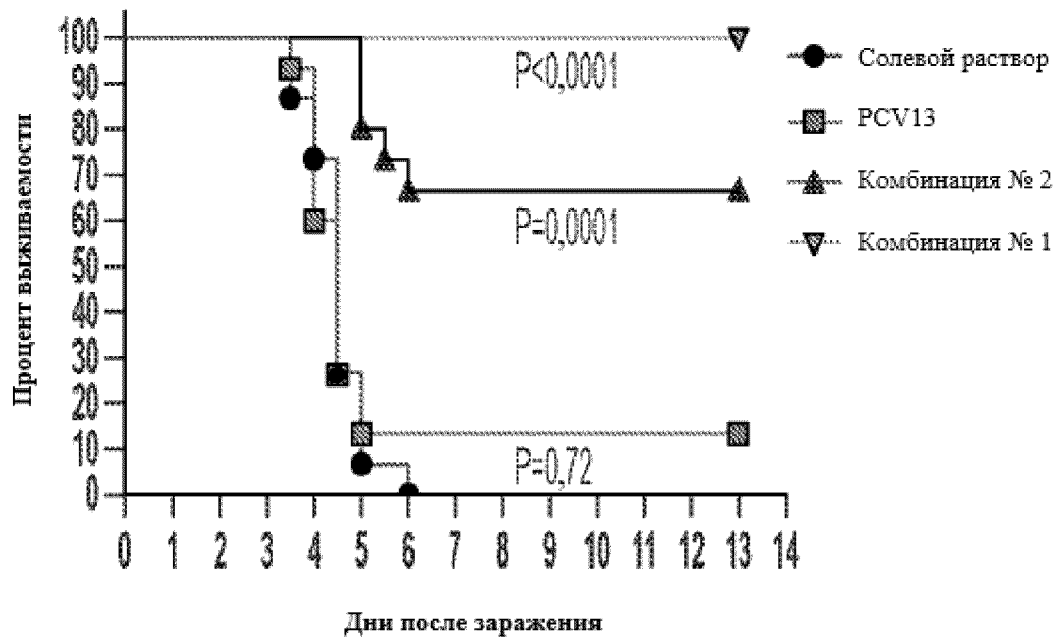
57/71



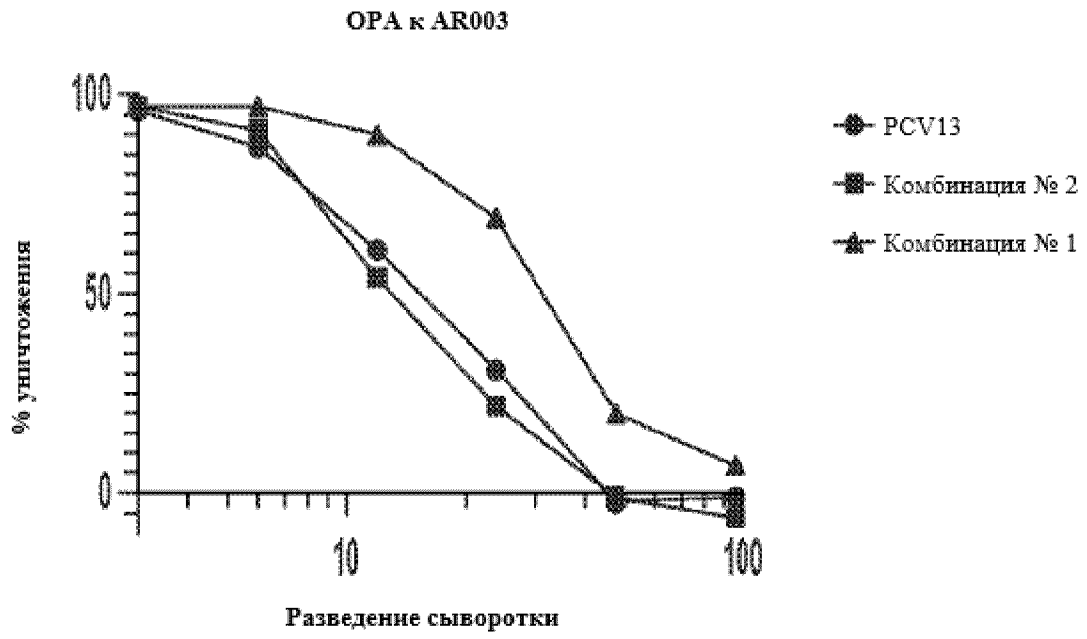
ФИГ. 28А



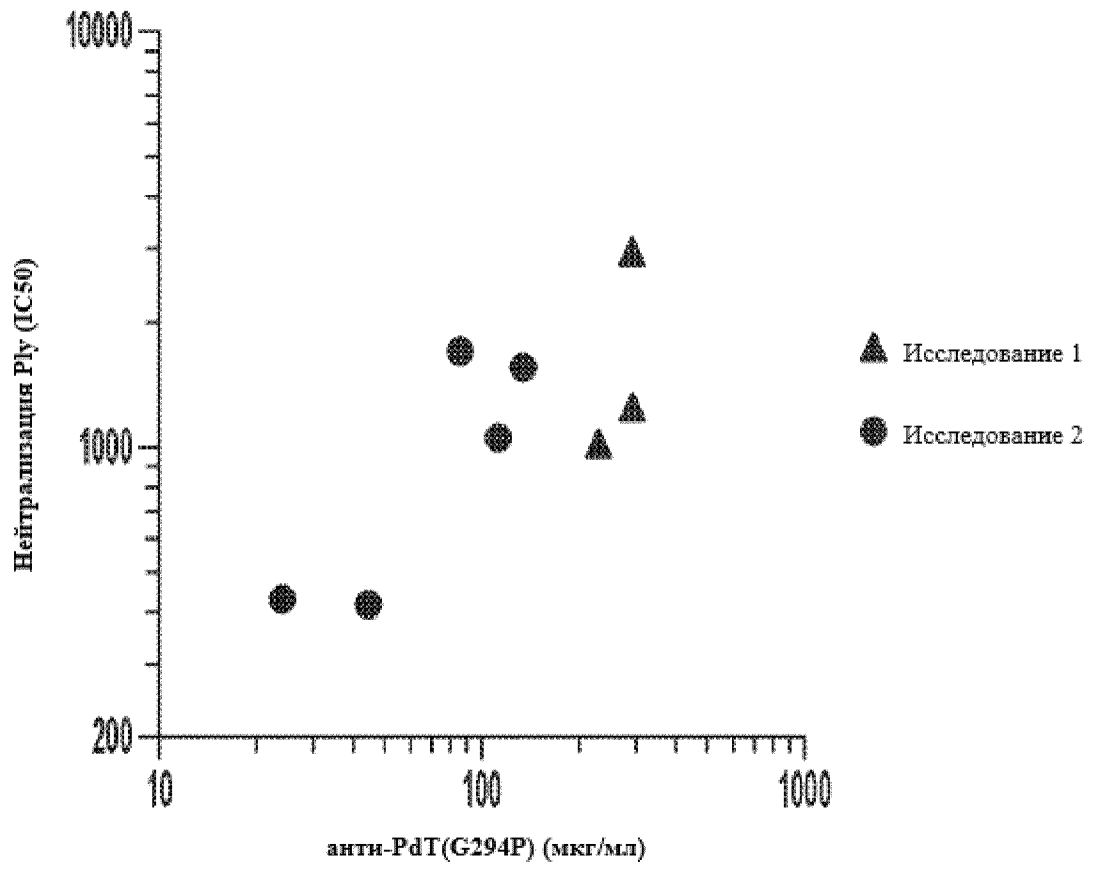
ФИГ. 28В



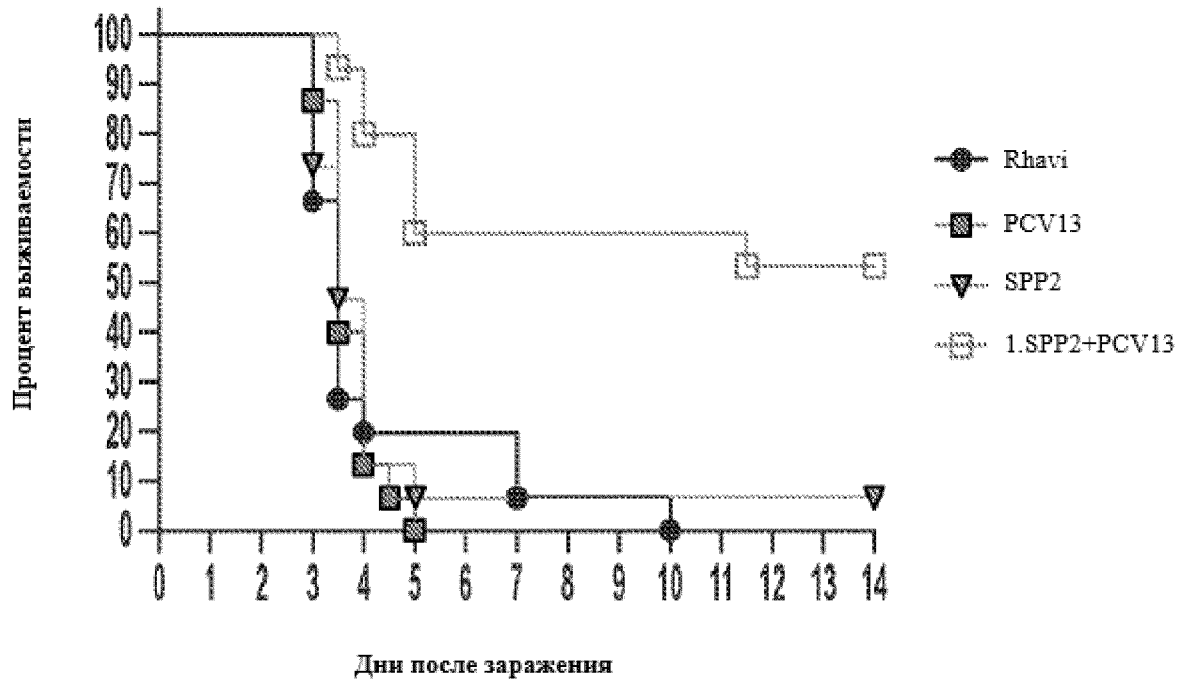
ФИГ. 29



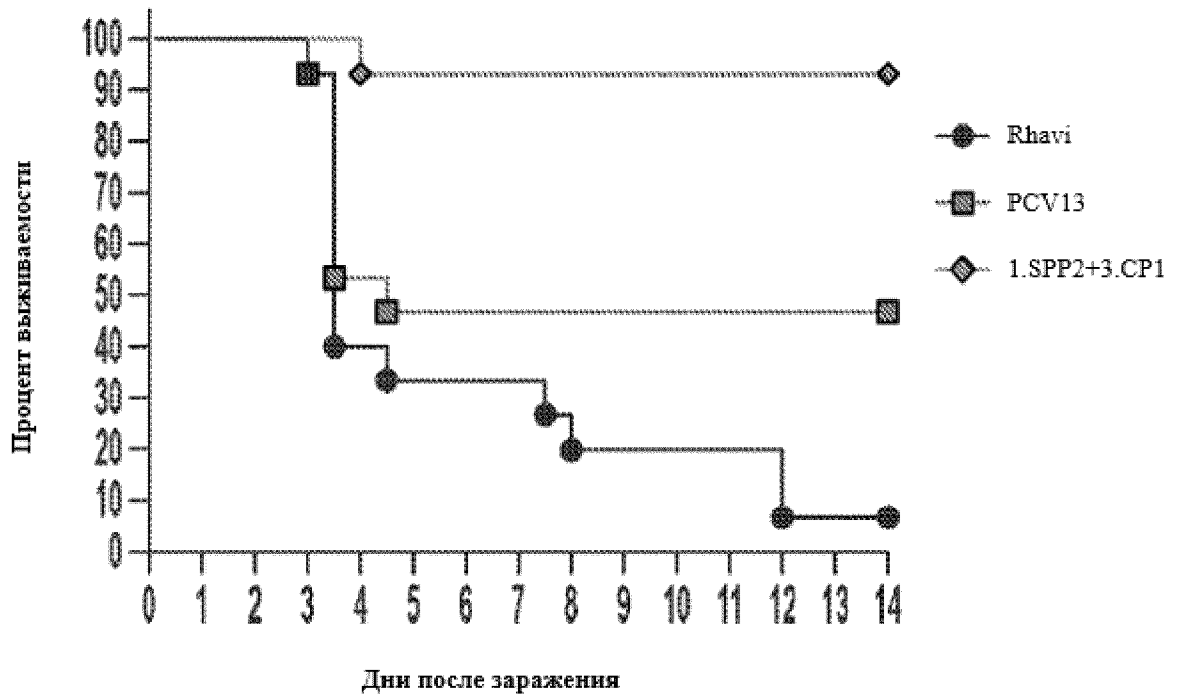
ФІГ. 30



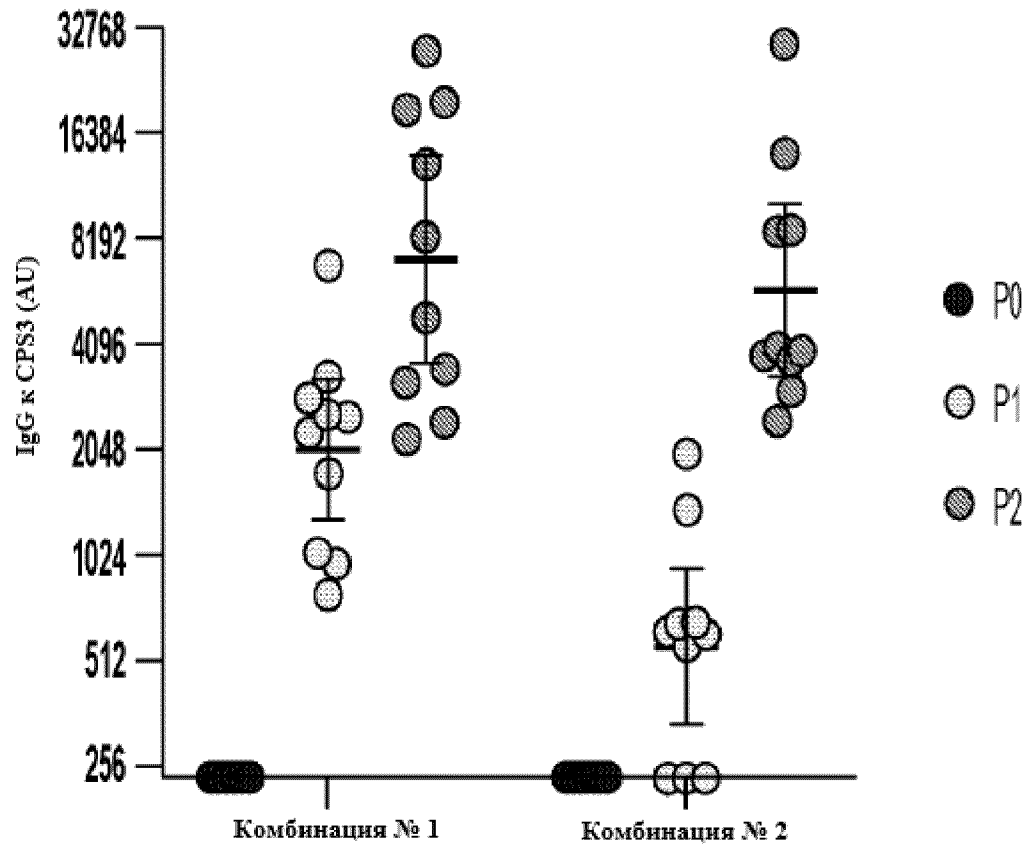
ФИГ. 31



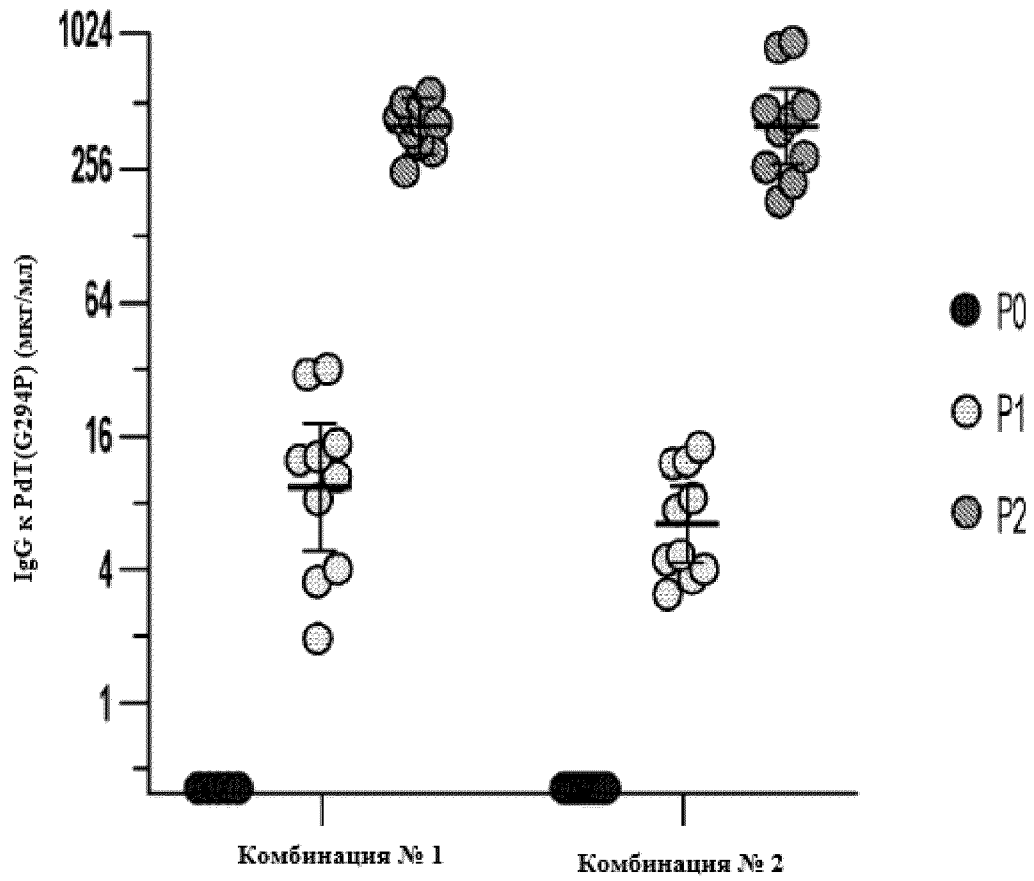
ФИГ. 32



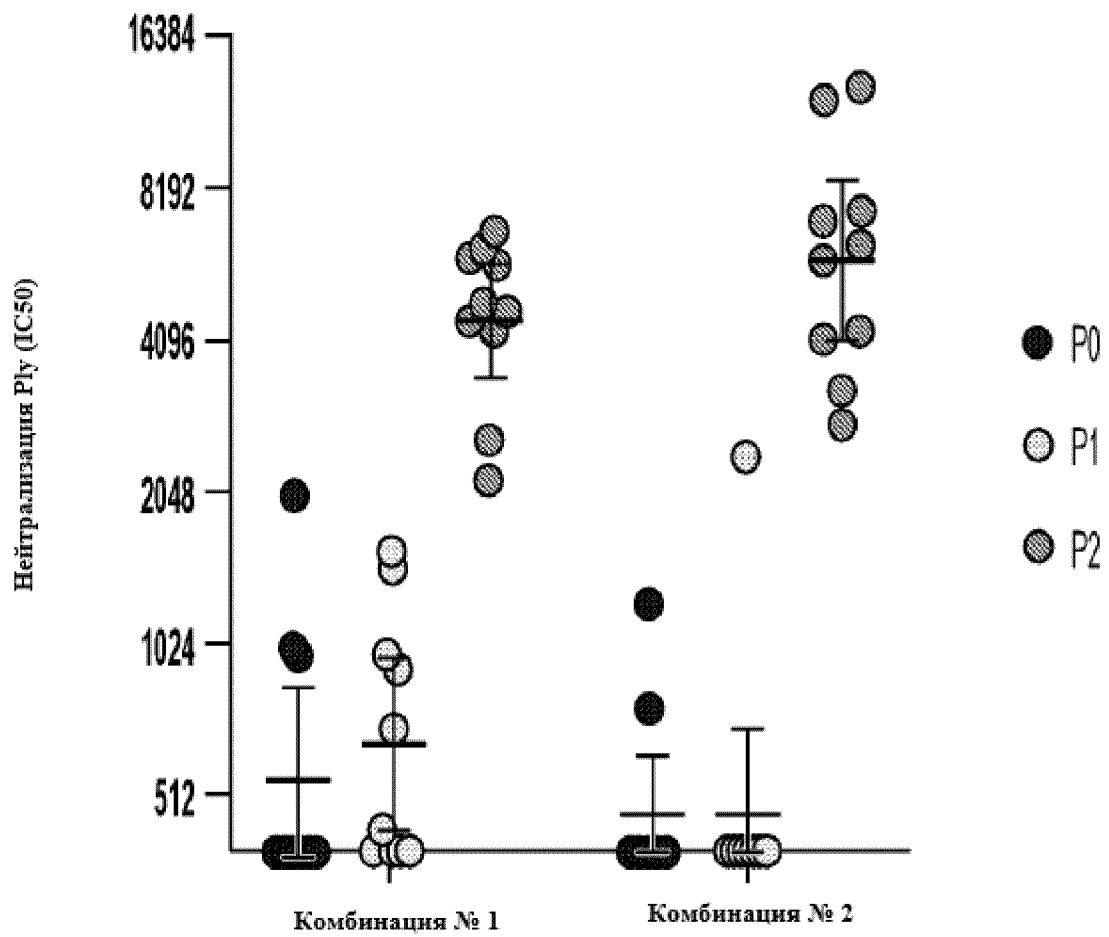
ФИГ. 33



ФИГ. 34А

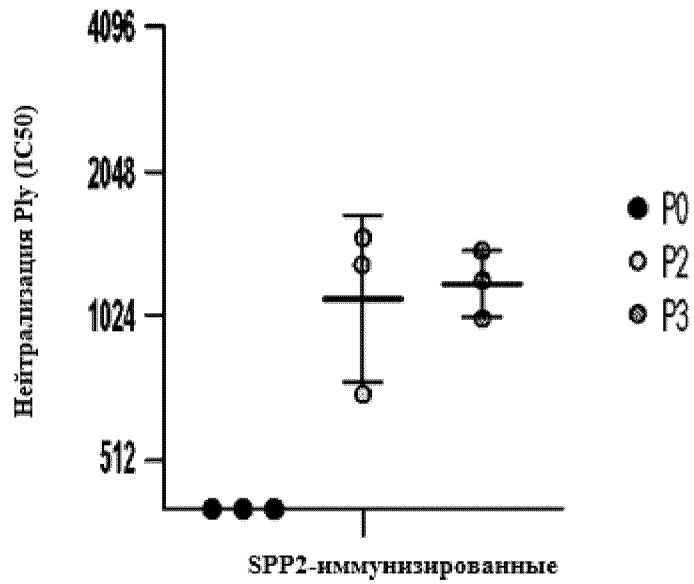


ФИГ. 34В



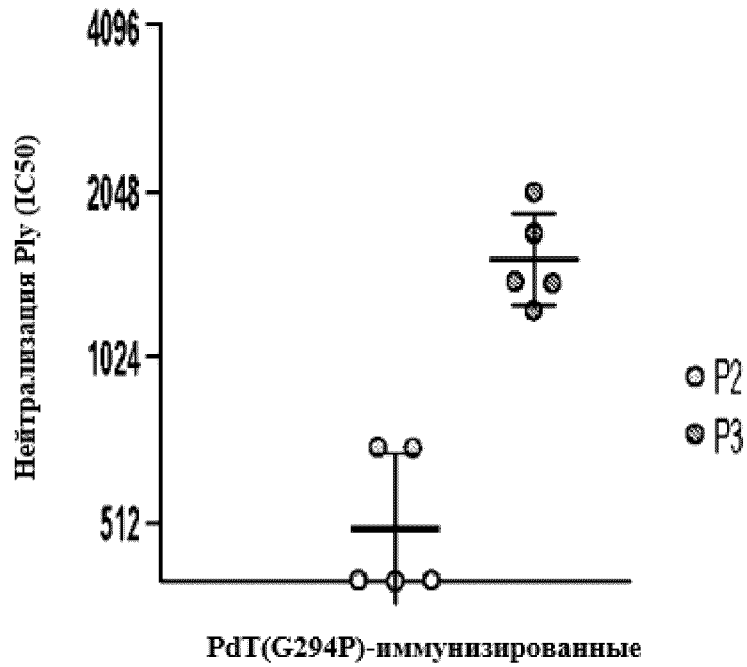
ФИГ. 34С

67/71



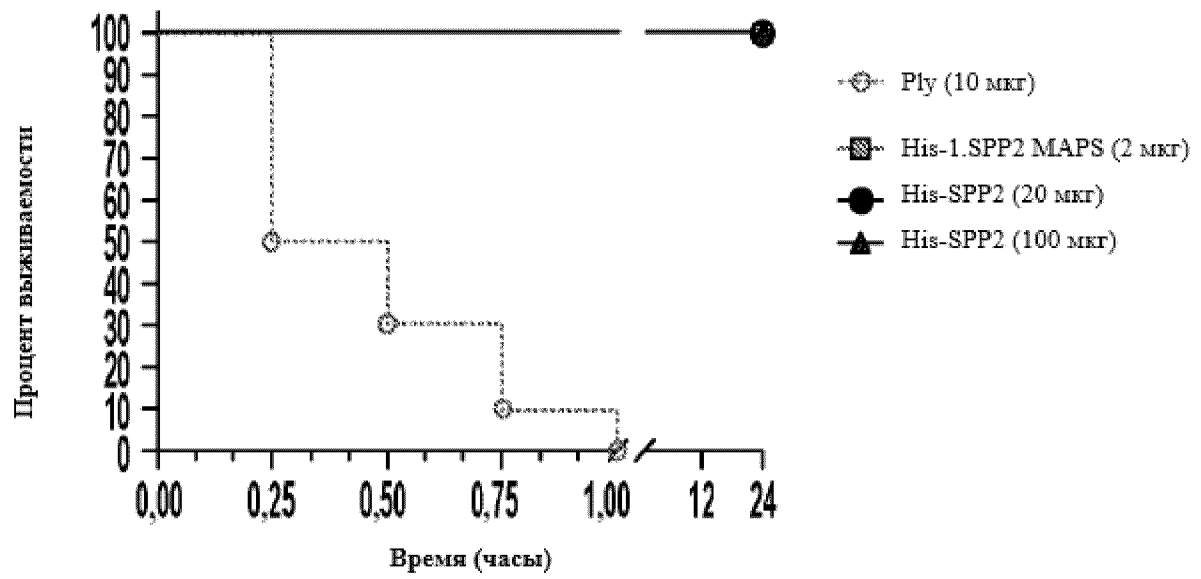
Среднее геометрическое IC50 (разведение сыворотки)			
Группа	P0	P2	P3
Не меченный His SPP2	400	1109	1194

ФИГ. 35А



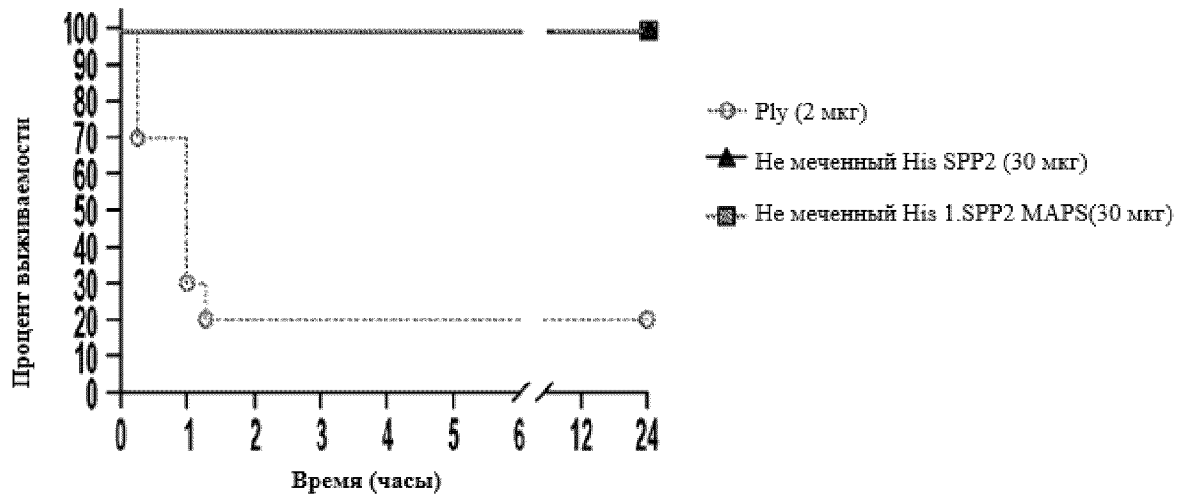
Среднее геометрическое IC50 (разведение сыворотки)			
Группа	P0	P2	P3
PdT(G294P)	н/д	500	1535

ФИГ. 35В



ФИГ. 36А

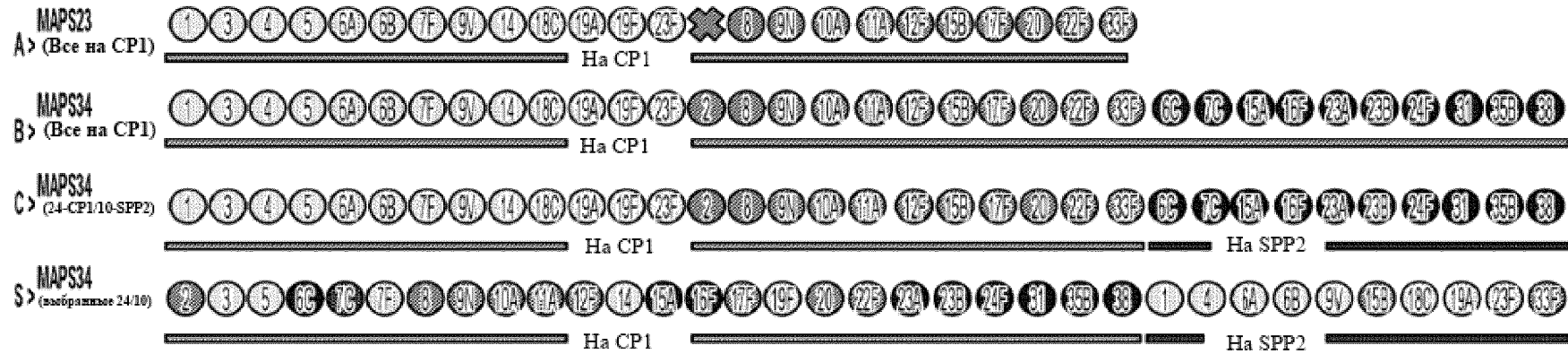
70/71



ФИГ. 36В

- * Типы Prevnar 13
- * PNG десять новых
- * АЗ772 Следующие одиннадцать
- * Не включено

Группа:



ФИГ. 37