

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

(21)(22) Заявка: 2017144862, 27.05.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.05.2015 US 62/168,309

(43) Дата публикации заявки: 02.07.2019 Бюл. № 19

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.12.2017(86) Заявка РСТ:
US 2016/034751 (27.05.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/196328 (08.12.2016)

Адрес для переписки:

197101, Санкт-Петербург, а/я 128, "АРС-
ПАТЕНТ", С.В. Новоселовой

(71) Заявитель(и):

**ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ (US)**

(72) Автор(ы):

**ЯН, Сяолу (US),
ГО, Лили (US)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЕГРАДАЦИИ НЕПРАВИЛЬНО УПАКОВАННЫХ БЕЛКОВ**

(57) Формула изобретения

1. Композиция для лечения или профилактики заболевания или нарушения, ассоциированного с неправильно упакованным белком или белковыми агрегатами, где указанная композиция содержит модулятор, выбранный из группы, состоящей из:

а. модулятора одного или более чем одного из TRIM-белков (семейство белков с трехсторонним мотивом); и

б. модулятора одной или более чем одной убиквитин-лигазы, нацеленной на малый убиквитин-подобный модификатор (SUMO, от англ. Small Ubiquitin-like Modifier) (STUbl, от англ. SUMO-targeted ubiquitin ligase).

2. Композиция по п. 1, где указанный модулятор повышает экспрессию или активность одного или более чем одного из TRIM-белков.

3. Композиция по п. 1, где указанный модулятор представляет собой по меньшей мере один из группы, состоящей из химического соединения, белка, пептида, пептидомиметика, антитела, рибозима, низкомолекулярного химического соединения, нуклеиновой кислоты, вектора, кРНК и антисмысловой нуклеиновой кислоты.

4. Композиция по п. 1, где указанный модулятор повышает экспрессию или активность по меньшей мере одного, выбранного из группы, состоящей из: человеческого TRIM3, TRIM4, TRIM5, TRIM6, TRIM7, TRIM9, TRIM10, TRIM11, TRIM13, TRIM14, TRIM15, TRIM16, TRIM17, TRIM19 (также называемого в данном документе "PML" - белок промиелоцитарного лейкоза), TRIM20, TRIM21, TRIM24, TRIM25, TRIM27, TRIM28,

TRIM29, TRIM31, TRIM32, TRIM34, TRIM36, TRIM39, TRIM40, TRIM41, TRIM43, TRIM44, TRIM45, TRIM46, TRIM49, TRIM50, TRIM52, TRIM56, TRIM58, TRIM59, TRIM62, TRIM65, TRIM67, TRIM69, TRIM70, TRIM71, TRIM72, TRIM74 и TRIM75; и мышинового TRIM30.

5. Композиция по п. 1, которая содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

- а. изолированный пептид, содержащий один или более чем один из TRIM-белков;
- б. изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая один или более чем один пептид, включающий один или более чем один из TRIM-белков.

6. Композиция по п. 5, где изолированный пептид дополнительно содержит пептид, проникающий в клетку (CPP), чтобы обеспечить проникновение изолированного пептида в клетку.

7. Композиция по п. 6, где CPP содержит домен трансдукции белка из tat-белка вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

8. Композиция по п. 1, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих:

- а. полиQ-нарушение;
- б. нейродегенеративное заболевание или нарушение, выбранное из группы, состоящей из спиноцеребеллярной атаксии (SCA) типа 1 (SCA1), SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, болезни Хантингтона, дентаторубро-паллидолюисовой атрофии (DRPLA), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза (ALS), трансмиссивной губчатой энцефалопатии (прионное заболевание), тауопатии и лобно-височной дегенерации (FTLD);

с. заболевание или нарушение выбранное из группы, состоящей из AL-амилоидоза, AA-амилоидоза, семейной средиземноморской лихорадки, старческого системного амилоидоза, семейной амилоидотической полинейропатии, амилоидоза, связанного с гемодиализом, ApoAI-амилоидоза, ApoAII-амилоидоза, ApoAIV-амилоидоза, финского наследственного амилоидоза, лизоцимного амилоидоза, фибриногенового амилоидоза, исландской наследственной церебральной амилоидной ангиопатии, диабета II типа, медуллярной карциномы щитовидной железы, предсердного амилоидоза, наследственных кровоизлияний в мозг с амилоидозом, пролактиномы гипофиза, локализованного амилоидоза в месте инъекции, аортального медиального амилоидоза, наследственной решетчатой дистрофии роговицы, амилоидоза роговицы, связанного с трихиазом, катаракты, кальцификации эпителиальной одонтогенной опухоли, легочного альвеолярного протеиноза, миозита с тельцами включения и узелкового амилоидоза кожи; и

- d. рак, ассоциированный с p53-мутантными агрегатами.

9. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, ассоциированного с неправильно упакованным белком или белковыми агрегатами, у нуждающегося в этом субъекта, где указанный способ включает введение субъекту композиции по п. 1.

10. Способ по п. 9, который содержит введение композиции по меньшей мере в одну нервную клетку субъекта.

11. Композиция для лечения или профилактики заболевания или нарушения, ассоциированного с деградацией функционального мутантного белка, где указанная композиция содержит модулятор одного или более чем одного из TRIM-белков.

12. Композиция по п. 11, где указанный модулятор повышает экспрессию или активность одного или более чем одного из TRIM-белков.

13. Композиция по п. 11, где указанный модулятор представляет по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из химического соединения, белка, пептида, пептидомиметика, антитела, рибозима, низкомолекулярного химического соединения, нуклеиновой кислоты, вектора, кРНК и антисмысловой нуклеиновой кислоты.

14. Композиция по п. 11, где указанное заболевание или нарушение представляет собой муковисцидоз.

15. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, ассоциированного с деградацией функционального мутантного белка у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение субъекту композиции по п. 11.

16. Композиция по п. 1, где указанный модулятор повышает экспрессию или активность одной или более чем одной из STUbL.

17. Композиция по п. 1, где указанный модулятор повышает экспрессию или активность RNF4.

18. Способ получения рекомбинантного белка, содержащий введение модулятора одного или более чем одного из TRIM-белков в клетку, модифицированную для экспрессии рекомбинантного белка.

19. Способ по п. 18, где указанный модулятор содержит по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из следующих:

- а. изолированный пептид, содержащий один или более чем один из TRIM-белков; и
- б. изолированная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая один или более чем один пептид, включающий один или более из TRIM-белков.

20. Композиция по п. 5, включающая вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей один или более чем один пептид, включающий один или более из TRIM-белков.

21. Композиция по п. 20, включающая вектор AAV9, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид, включающий TRIM11.