



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2013101751, 13.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
13.07.2011Дата регистрации:  
21.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
14.07.2010 US 61/364,211

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2014 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 21.02.2017 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 14.02.2013(86) Заявка РСТ:  
US 2011/043804 (13.07.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/009402 (19.01.2012)Адрес для переписки:  
190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,  
ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

КОЛЛАРД Джозеф (US),  
ХОРКОВА ШЕРМАН Ольга (US),  
КОЙТО Карлос (US)(73) Патентообладатель(и):  
КУРНА, ИНК. (US)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 20090258925 A1, 15.10.2009. WO  
2008091703 A3, 31.07.2008. UZ 3319 C,  
30.04.2007.R U  
2 6 1 1 1 9 0 C 2(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГЕНОМ DLG, ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ  
ПРИРОДНОГО АНТИСМЫСЛОВОГО ТРАНСКРИПТА ГЕНА DLG

## (57) Формула изобретения

1. Способ повышения экспрессии гена Discs large homolog 1 (DLG1) в биологической системе, включающий: осуществление контакта указанной системы с по меньшей мере одним олигонуклеотидом длиной от 15 до 30 нуклеотидов, при этом указанный олигонуклеотид гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом гена Discs large homolog (DLG1) и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1, причем указанный олигонуклеотид необязательно содержит одну или более модификаций, выбранных из следующих: по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и их комбинации.

2. Способ повышения экспрессии полинуклеотида гена Discs large homolog 1 (DLG1)

R U  
2 6 1 1 1 9 0 C 2

R  
U  
2  
6  
1  
1  
1  
9  
0  
  
C  
2

в биологической системе по п. 1 тем, что последовательность указанного олигонуклеотида на 100% идентична обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2.

3. Способ повышения экспрессии гена DLG1 в клетках или тканях пациента *in vivo* или *in vitro*, включающий: осуществление контакта указанных клеток или тканей с по меньшей мере одним олигонуклеотидом длиной от 15 до 30 нуклеотидов, при этом указанный олигонуклеотид гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом гена Discs large homolog 1 (DLG1) и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1, причем указанный олигонуклеотид необязательно содержит одну или более модификаций, выбранных из следующих: по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и их комбинации.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что последовательность указанного олигонуклеотида на 100% идентична обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2.

5. Способ по п. 3, отличающийся тем, что экспрессия гена DLG1 увеличивается *in vivo* или *in vitro* по сравнению с контролем.

6. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит одну или более модификаций, выбранных из: по меньшей мере одного модифицированного остатка сахара, по меньшей мере одной модифицированной межнуклеозидной связи, по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида и их комбинаций.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, выбранный из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка сахара и их комбинаций.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, выбранную из: фосфотиоата, 2'-О-метоксиэтила (МОЭ), 2'-фтор, алкилфосфоната, фосфодитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамида, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из: пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, арабинонуклеиновой кислоты (FANA), их аналога, производного и комбинаций.

10. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну из олигонуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NOS: 3-12.

11. Способ повышения экспрессии гена Discs large homolog 1 (DLG1) в клетках или тканях млекопитающих *in vivo* или *in vitro*, включающий: осуществление контакта указанных клеток или тканей с по меньшей мере одним олигонуклеотидом малой интерферирующей РНК (миРНК) длиной от 15 до 30 нуклеотидов, причем указанный олигонуклеотид миРНК гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом полинуклеотида гена Discs large homolog 1 (DLG1) и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1.

**R U  
C 2  
2 6 1  
1 1 1  
0 9 1  
C 2**

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что последовательность указанного олигонуклеотида на 100% идентична обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2.

13. Олигонуклеотид длиной приблизительно от 15 до 30 нуклеотидов, содержащий по меньшей мере одну модификацию, при этом указанная по меньшей мере одна модификация выбрана из: по меньшей мере одного модифицированного остатка сахара; по меньшей мере одной модифицированной межнуклеотидной связи; по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида; и их комбинаций; при этом указанный олигонуклеотид гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом гена Discs large homolog 1 (DLG1) и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1.

14. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что последовательность указанного олигонуклеотида на 100% идентична обратному комплементу участка последовательности SEQ ID NO: 2.

15. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна модификация включает межнуклеотидную связь, выбранную из группы, состоящей из: фосфотиоата, алкилфосфоната, фосфодитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамиidata, карbamата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамиidata, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

16. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфотиоатную межнуклеотидную связь.

17. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит остаток из фосфотиоатных межнуклеотидных связей.

18. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, при этом указанный модифицированный нуклеотид выбран из: пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, их аналога, производного и комбинации.

19. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: фосфотиоата, алкилфосфоната, фосфодитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамиidata, карbamата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамиidata, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

20. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: пептидо-нуклеиновых кислот, закрытых нуклеиновых кислот, их аналогов, производных и комбинации.

21. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, выбранный из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка сахара и их комбинации.

22. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные остатки сахаров, выбранные из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка сахара и их комбинации.

23. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид

**R U  
2 6 1  
1 1 1  
9 0  
C 2**

**R U C 2 6 1 1 1 9 0 C 2**

повышает экспрессию гена DLG1 *in vivo* или *in vitro* по сравнению с нормальным контролем.

24. Олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит последовательности, соответствующие SEQ ID NOS: 3-12.

25. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения заболевания, ассоциированного с геном DLG1 и/или по меньшей мере одним продуктом, который он кодирует, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного олигонуклеотида согласно любому из пп. 13-24; или по меньшей мере одного олигонуклеотида длиной от 15 до 30 нуклеотидов, который гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом гена DLG1 и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

26. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что указанный олигонуклеотид имеет по меньшей мере примерно 80% идентичность последовательности по сравнению с любой из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NOS: 3-12.

27. Композиция по п. 25, отличающаяся тем, что указанные олигонуклеотиды содержат нуклеотидные последовательности, соответствующие SEQ ID NOS: 3-12.

28. Композиция по п. 27, отличающаяся тем, что олигонуклеотиды, соответствующие SEQ ID NOS: 3-12, содержат одну или более модификаций или замен.

29. Композиция по п. 28, отличающаяся тем, что указанные одна или более модификаций выбраны из: фосфотиоата, метилфосфоната, пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты и их комбинаций.

30. Способ предотвращения или лечения заболевания, ассоциированного с геном DLG1 и/или по меньшей мере одним продуктом, который он кодирует, включающий: ведение пациенту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного олигонуклеотида по любому из пп. 13-24, или по меньшей мере одного олигонуклеотида длиной от 15 до 30 нуклеотидов, который гибридизуется с природным антисмыловым транскриптом гена DLG1 и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что заболевание, ассоциированное с указанным геном DLG1, выбрано из: заболевания или расстройства, связанного с аномальной функцией и/или экспрессией гена DLG1, рака, заболевания или состояния, ассоциированного с или характеризуемого пролиферацией клеток, заболевания или расстройства, вызываемого онкогенным вирусом человека, заболевания или расстройства, ассоциированного со спецификацией судьбы клеток, заболевания или расстройства, ассоциированного с нарушенной клеточной супрессией, развития опухолевых заболеваний глаз, карциномы протоков, неоплазии шейки матки, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, заболевания или расстройства, ассоциированного с мутантным вариантом, или аберрантной экспрессией, или функцией гена DLG1, заболевания или расстройства, ассоциированного с дефектом клеточного цикла, заболевания или расстройства, ассоциированного с дисфункциональным соединением PDZ-доменов, заболевания или расстройства, ассоциированного с нарушенной активацией Т-клеток, заболевания или расстройства иммунной системы, заражения вирусом иммунодефицита человека-1, нарушенной аксональной стимуляции миелинизации нервов, нарушенной миелинизации нервов, нарушенного гомеостаза мембран в миелинизации шванновских клеток, неврологического заболевания или

R U 2 6 1 1 9 0 C 2

расстройства, шизофрении, болезни Паркинсона, умственной отсталости, аутизма, болезни Шарко-Мари-Тута, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с нарушенной регуляцией сердечных каналов Kv4 и Kv1.5, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с нарушенными транспортом и внедрением глутаматного рецептора 1 (GluR1) в синапсы клеток CF/Пуркинье, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с нарушенным синаптогенезом, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с нарушенной функцией синапсов, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с пониженной синаптической силой, повреждения сетчатки, заболевания или расстройства, ассоциированного с дифференцировкой кератиноцитов и/или заживлением ран, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного сенным графиком трансмембранных рецепторов из ЭР в плазматическую мембрану, нарушенного развития урогенитального тракта, гидронефроза, аномалии мочевыводящих путей, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с нарушенной ориентацией гладких мышц, заболевания, или расстройства, или состояния, ассоциированного с поврежденными компонентами нервно-мышечного соединения, включающими скелетные мышцы и двигательные нейроны, заболевания или расстройства почек и волчьей пасти.

32. Способ лечения заболевания или состояния, ассоциированного с распространением, целостностью или полярностью клеток, включающий введение олигонуклеотида по любому из пп. 13-24, или по меньшей мере одного олигонуклеотида длиной от 15 до 30 нуклеотидов, который гибридизуется с природным антисмысловым транскриптом гена DLG1 и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратно комплементарной участку SEQ ID NO: 2, или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку последовательности SEQ ID NO: 1.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанное заболевание или состояние выбрано из заболевания, состояния или повреждения, ассоциированного с тканью.