

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

(21)(22) Заявка: 2020108189, 13.11.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

14.11.2014 US 62/079,588;

31.08.2015 US 62/211,992;

29.09.2015 US 62/234,466

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2017116576 12.05.2017

(43) Дата публикации заявки: 11.03.2020 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ВОЯДЖЕР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

САХ, Динах Вен-Йи (US),**ХОУ, Цзиньчжао (US),****НОННЕНМАХЕР, Матье Э. (US),****ЧЖОУ, Пэнчэн (US),****ХОССБАХ, Маркус (DE),****ДЕККЕРТ, Йохен (DE)**(54) **КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА (ALS)**

(57) Формула изобретения

1. Векторный геном на основе аденоассоциированного вируса (AAV) для ингибирования или подавления экспрессии гена супероксиддисмутазы 1 (SOD1) в клетке млекопитающего, где указанный векторный геном на основе AAV содержит последовательность нуклеиновой кислоты, расположенную между двумя инвертированными концевыми повторами (ITR), где указанная последовательность нуклеиновой кислоты содержит последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 17-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-17 SEQ ID NO. 292; где последовательность смысловой цепи имеет длину 16-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 3-18 SEQ ID NO. 123.

2. Векторный геном на основе AAV по п.1, где последовательность антисмысловой цепи содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 292.

3. Векторный геном на основе AAV по п.1, где последовательность смысловой цепи содержит нуклеотиды 1-18 SEQ ID NO. 123.

4. Векторный геном на основе AAV по п.1, где последовательность смысловой цепи содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 123.

5. Векторный геном на основе AAV по п.1, где последовательность антисмысловой цепи содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 292 и, где последовательность смысловой цепи содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 123.

6. Векторный геном на основе AAV по п.5, где по меньшей мере одна из

последовательности смысловой цепи и последовательности антисмысловой цепи содержит 3'-выступающий конец из по меньшей мере из 1 нуклеотида.

7. Векторный геном на основе AAV по п.6, где 3'-выступающий конец является дезоксирибонуклеотидом.

8. Векторный геном на основе AAV по п.1, где указанная последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи имеют область комплементарности длиной 17-20 нуклеотидов.

9. Способ ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке млекопитающего, включающий введение в клетку векторного генома на основе AAV по п.5; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 292 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 123.

10. Способ по п.9, где клетка млекопитающего представляет собой астроцит или двигательный нейрон.

11. Частица аденоассоциированного вируса (AAV) для ингибирования или подавления экспрессии гена супероксиддисмутазы 1 (SOD1) в клетке млекопитающего, причем указанная частица AAV содержит векторный геном на основе AAV по п.5 и капсид AAVrh10; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 292 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 123.

12. Фармацевтическая композиция для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта, причем указанная фармацевтическая композиция содержит частицу AAV по п.11 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта путем ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.12.

14. Способ по п.13, где экспрессия мРНК SOD1 ингибируется или подавляется на 50-93%.

15. Способ по п.13, где введение композиции включает внутримышечное введение в позвоночник.

16. Дуплекс siRNA для ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке млекопитающего, причем указанный дуплекс siRNA включает последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 292, и где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 123.

17. Аденоассоциированный вирусный (AAV) векторный геном для ингибирования или подавления экспрессии гена супероксиддисмутазы 1 (SOD1) в клетке млекопитающего, причем указанный геном AAV-вектора содержит последовательность нуклеиновой кислоты, расположенную между двумя инвертированными концевыми повторами (ITR); где указанная последовательность нуклеиновой кислоты кодирует последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 293 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 124.

18. Векторный геном на основе AAV по п.17, где по меньшей мере одна из последовательности смысловой цепи и последовательности антисмысловой цепи содержит 3'-выступающий конец по меньшей мере из 1 нуклеотида.

19. Векторный геном на основе AAV по п.18, где 3'-выступающий конец является

дезоксирибонуклеотидом.

20. Векторный геном на основе AAV по п.17, где указанная последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи имеют область комплементарности длиной 17-20 нуклеотидов.

21. Способ ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке млекопитающего, включающий введение в клетку векторного генома AAV по п.17; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 293 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 124.

22. Способ по п.21, где клетка млекопитающего представляет собой астроцит или двигательный нейрон.

23. Частица аденоассоциированного вируса (AAV) для ингибирования или подавления экспрессии гена супероксиддисмутазы 1 (SOD1) в клетке млекопитающего, причем указанная частица AAV содержит Векторный геном на основе AAV по п.17 и капсид AAVrh10; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 293 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 124.

24. Фармацевтическая композиция для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта, причем указанная фармацевтическая композиция содержит частицу AAV по п.23 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) у субъекта путем ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке субъекта, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.24.

26. Способ по п.25, где экспрессия мРНК SOD1 ингибируется или подавляется на 50-93%.

27. Способ по п.25, где введение композиции включает внутримышечное введение в позвоночник.

28. Дуплекс siRNA для ингибирования или подавления экспрессии гена SOD1 в клетке млекопитающего, причем указанный дуплекс siRNA включает последовательность смысловой цепи и последовательность антисмысловой цепи; где последовательность антисмысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 293 и, где последовательность смысловой цепи имеет длину 19-22 нуклеотида и содержит нуклеотиды 1-19 SEQ ID NO. 124.