

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

(21)(22) Заявка: 2018120736, 09.12.2016

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.12.2015 US 62/266,184;

14.11.2016 US 62/421,891

(43) Дата публикации заявки: 13.01.2020 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.07.2018

(86) Заявка РСТ:

US 2016/065969 (09.12.2016)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2017/100671 (15.06.2017)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
ПАТЕНТИКА

(71) Заявитель(и):

**КАЛИФОРНИЯ ИНСТИТУТ ОФ
ТЕКНОЛОДЖИ (US)**

(72) Автор(ы):

**ДЕВЕРМАН Бенджамин Е. (US),
ГРАДИНАРУ Вивиана (US),
ЧАНЬ Кен Ю. (US)**(54) **НАЦЕЛИВАЮЩИЕ ПЕПТИДЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОВ (AAV)**

(57) Формула изобретения

1. Вектор на основе аденоассоциированного вируса (AAV), содержащий аминокислотную последовательность, которая содержит по меньшей мере 4 смежные аминокислоты последовательности QAVRTSL (SEQ ID NO: 37).

2. Вектор на основе AAV по п. 1, отличающийся тем, что указанная аминокислотная последовательность представляет собой часть капсидного белка указанного вектора на основе AAV.

3. Вектор на основе AAV по п. 1, отличающийся тем, что указанная последовательность QAVRTSL (SEQ ID NO: 37) вставлена между AA588-589 последовательности вектора на основе AAV (SEQ ID NO: 45).

4. Вектор на основе AAV по п. 1, отличающийся тем, что указанная последовательность QAVRTSL (SEQ ID NO: 37) вставлена между AA586-592 последовательности вектора на основе AAV (SEQ ID NO: 45).

5. Вектор на основе AAV по п. 1, отличающийся тем, что указанная последовательность QAVRTSL (SEQ ID NO: 37) дополнительно содержит по меньшей мере две из аминокислот 587, 588, 589 или 590 последовательности SEQ ID NO: 45.

6. Вектор на основе AAV, содержащий последовательность из 11 смежных аминокислот $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$, где

X_1 представляет собой D, A, E, Q, N, G или S;

X_2 представляет собой G, N, S, T, Q или V;

X_3 представляет собой T, S или N;

X_4 представляет собой L или V;

X_5 представляет собой A, S, Q, P или T;

X_6 представляет собой V, T, Q, N, L или M;

X_7 представляет собой P;

X_8 представляет собой F, Y, V, L, C или S;

X_9 представляет собой K, R или S;

X_{10} представляет собой A или N; и

X_{11} представляет собой Q или P, при этом указанный вектор на основе AAV не содержит аминокислотную последовательность AQTAVPFKAQ (SEQ ID NO: 1).

7. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что X_1 представляет собой D, X_2 представляет собой G, X_3 представляет собой T, X_4 представляет собой L, X_6 представляет собой V либо T или X_8 представляет собой F.

8. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что X_4 представляет собой L, X_5 представляет собой A, X_6 представляет собой V, X_7 представляет собой P, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

9. Вектор на основе AAV по п. 8, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3$ представляют собой DGT, GGT, EGT, DST, EST, QGT, NQT, SGS, SGN, ATT, AVT или ART.

10. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что аминокислоты X_1X_2 представляют собой AQ, X_6 представляет собой V, X_7 представляет собой P, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

11. Вектор на основе AAV по п. 10, отличающийся тем, что X_3 представляет собой T и X_4 представляет собой L.

12. Вектор на основе AAV по п. 11, отличающийся тем, что X_5 представляет собой A.

13. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что X_1 представляет собой A, X_2 представляет собой Q, X_3 представляет собой T, X_4 представляет собой L, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

14. Вектор на основе AAV по п. 13, отличающийся тем, что аминокислоты $X_5X_6X_7$ представляют собой AVP, ATP, AQP, QQP, PQP, SNP, STP, SQP, QLP, TMP или TTP.

15. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ представляют собой AQTAV и $X_{10}X_{11}$ представляют собой AQ.

16. Вектор на основе AAV по п. 15, отличающийся тем, что аминокислоты $X_7X_8X_9$ представляют собой PFK.

17. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ представляют собой AQTAVPF.

18. Вектор на основе AAV по п. 10, отличающийся тем, что аминокислоты $X_9X_{10}X_{11}$

представляют собой KAQ, KAP или SNP.

19. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что указанная аминокислотная последовательность является частью капсидного белка вектора на основе AAV.

20. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что указанная последовательность из 11 смежных аминокислот вставлена между AA586-589 последовательности капсидного белка AAV SEQ ID NO: 45 указанного вектора.

21. Вектор на основе AAV по п. 6, отличающийся тем, что указанная последовательность из 11 смежных аминокислот представляет собой одну из последовательностей SEQ ID NO: 1-36.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая вектора на основе AAV по пп. 1-21 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

23. Пептид, содержащий одну из аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1-44, 48-53 и 65-68.

24. Пептид по п. 23, отличающийся тем, что указанный пептид конъюгирован с наночастицей, второй молекулой, вирусным капсидным белком или их комбинацией.

25. Пептид по любому из пп. 23 или 24, отличающийся тем, что указанный пептид является частью AAV.

26. Пептид по п. 25, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой капсидный белок указанного AAV.

27. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая пептид по п. 23.

28. Капсидный белок, содержащий аминокислотную последовательность, которая содержит по меньшей мере 4 смежные аминокислоты последовательности QAVRTSL (SEQ ID NO: 37).

29. Капсидный белок, содержащий последовательность из 11 смежных аминокислот $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$, где

X_1 представляет собой D, A, E, Q, N, G или S;

X_2 представляет собой G, N, S, T, Q или V;

X_3 представляет собой T, S или N;

X_4 представляет собой L или V;

X_5 представляет собой A, S, Q, P или T;

X_6 представляет собой V, T, Q, N, L или M;

X_7 представляет собой P;

X_8 представляет собой F, Y, V, L, C или S;

X_9 представляет собой K, R или S;

X_{10} представляет собой A или N; и

X_{11} представляет собой Q или P, причем указанный капсидный белок не содержит аминокислотную последовательность AQT LAVP FKAQ (SEQ ID NO: 1).

30. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что X_1 представляет собой D, X_2 представляет собой G, X_3 представляет собой T, X_4 представляет собой L, X_6 представляет собой V либо T или X_8 представляет собой F.

31. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что X_4 представляет собой L, X_5 представляет собой A, X_6 представляет собой V, X_7 представляет собой P, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

32. Капсидный белок по п. 31, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3$ представляют собой DGT, GGT, EGT, DST, EST, QGT, NQT, SGS, SGN, ATT, AVT или

ART.

33. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что аминокислоты X_1X_2 представляют собой AQ, X_6 представляет собой V, X_7 представляет собой P, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

34. Капсидный белок по п. 33, отличающийся тем, что X_3 представляет собой T и X_4 представляет собой L.

35. Капсидный белок по п. 34, отличающийся тем, что X_5 представляет собой A.

36. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что X_1 представляет собой A, X_2 представляет собой Q, X_3 представляет собой T, X_4 представляет собой L, X_8 представляет собой F, X_9 представляет собой K, X_{10} представляет собой A и X_{11} представляет собой Q.

37. Капсидный белок по п. 36, отличающийся тем, что аминокислоты $X_5X_6X_7$ представляют собой AVP, ATP, AQP, QQP, PQP, SNP, STP, SQP, QLP, TMP или TTP.

38. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ представляют собой AQTLAV и $X_{10}X_{11}$ представляют собой AQ.

39. Капсидный белок по п. 38, отличающийся тем, что $X_7X_8X_9$ представляют собой PFK.

40. Капсидный белок по п. 29, отличающийся тем, что аминокислоты $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8$ представляют собой AQTLAVPF.

41. Капсидный белок по п. 40, отличающийся тем, что аминокислоты $X_9X_{10}X_{11}$ представляют собой KAP, KAP или SNP.

42. Последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая капсидный белок по любому из пп. 28-41.

43. Способ доставки нуклеиновой кислоты в целевое окружение в организме субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

обеспечение композиции, содержащей AAV, причем указанный AAV содержит капсидный белок, который содержит последовательность из 11 смежных аминокислот $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$, и при этом указанный AAV содержит нуклеиновую кислоту, которая должна быть доставлена в указанное целевое окружение в организме субъекта, где

X_1 представляет собой D, A, E, Q, N, G или S;

X_2 представляет собой G, N, S, T, Q или V;

X_3 представляет собой T, S или N;

X_4 представляет собой L или V;

X_5 представляет собой A, S, Q, P или T;

X_6 представляет собой V, T, Q, N, L или M;

X_7 представляет собой P;

X_8 представляет собой F, Y, V, L, C или S;

X_9 представляет собой K, R или S;

X_{10} представляет собой A или N; и

X_{11} представляет собой Q или P, причем указанный капсидный белок не содержит аминокислотную последовательность AQTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 1); и введение указанной композиции указанному субъекту.

44. Способ доставки нуклеиновой кислоты в целевое окружение в организме субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

обеспечение, композиции содержащей AAV, причем указанный AAV содержит капсидный белок, который содержит аминокислотную последовательность, которая содержит по меньшей мере 4 смежные аминокислоты из последовательности QAVRTSL (SEQ ID NO: 37), и при этом указанный AAV содержит нуклеиновую кислоту, которая должна быть доставлена в целевое окружение в организму субъекта; и введение указанной композиции указанному субъекту.

45. Способ по любому из пп. 43 или 44, отличающийся тем, что указанное целевое окружение представляет собой сердце, нервную систему или их комбинацию.

46. Способ по любому из пп. 43 или 44, отличающийся тем, что указанное целевое окружение представляет собой центральную нервную систему, периферическую нервную систему, сердце или их комбинацию.

47. Способ по любому из пп. 43 или 44, отличающийся тем, что указанное целевое окружение представляет собой нейроны, астроциты, кардиомиоциты или их комбинацию.

48. Способ по любому из пп. 43 или 44, отличающийся тем, что указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

49. Способ по любому из пп. 43-48, отличающийся тем, что указанная нуклеиновая кислота для доставки в нервную систему содержат одно или более из следующего:

а) последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую трофический фактор, фактор роста или растворимый белок;

б) кДНК, которая восстанавливает функцию белка у человека или животных, несущих генетическую мутацию (мутации) в указанном гене;

с) кДНК, которая кодирует белок, который можно применять для контроля или изменения активности или состояния клетки;

д) кДНК, которая кодирует белок или нуклеиновую кислоту, применяемую для оценки состояния клетки;

е) кДНК и/или связанную с ней направляющую РНК для модификации генома;

ф) последовательность для редактирования генома посредством гомологичной рекомбинации;

г) последовательность ДНК, кодирующую терапевтическую РНК;

h) систему доставки кшРНК или искусственной миРНК; и

и) последовательность ДНК, которая влияет на сплайсинг эндогенного гена.

50. Способ по любому из пп. 43-49, отличающийся тем, что указанный субъект, нуждающийся в этом, является субъектом, страдающим от или подверженным риску развития одного или более из: хронической боли, сердечной недостаточности, сердечных аритмий, атаксии Фридрейха, болезни Хантингтона (БХ), болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии типов I и II (СМА I и II), атаксии Фридрейха (ФА), спиноцереbellарной атаксии, лизосомальных болезней накопления, которые поражают клетки в ЦНС.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанная лизосомальная болезнь накопления представляет собой болезнь Краббе, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея-Сакса, болезнь Гоше (типа I, II или III), болезнь Ниманна-Пика (дефицит NPC1 или NPC2), синдром Гурлера, болезнь Помпе или болезнь Баттена.

52. Способ по любому из пп. 43-51, отличающийся тем, что указанный AAV вводят субъекту путем внутривенного введения или системного введения.

53. Способ по любому из пп. 43-52, отличающийся тем, что указанная нервная система представляет собой центральную нервную систему.

54. Способ по любому из пп. 43-52, отличающийся тем, что указанную нуклеиновую

кислоту доставляют субъекту в ганглии задних корешков спинного мозга, внутренние органы или их комбинацию.

55. Способ по любому из пп. 43-52, отличающийся тем, что указанную нуклеиновую кислоту доставляют субъекту в астроциты, нейроны или их комбинацию.

56. Способ по любому из пп. 43-55, отличающийся тем, что указанный субъект является взрослым животным.

RU 2018120120736 A

RU 2018120736 A