



(51) МПК
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2012142242, 08.04.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 08.04.2011

Дата регистрации:
 14.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 09.04.2010 US 61/322,352

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2014 Бюл. № 14

(45) Опубликовано: 14.02.2017 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 09.11.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/031665 (08.04.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2011/127337 (13.10.2011)

Адрес для переписки:
 190000, Санкт-Петербург, ВОХ-1125,
 ПАТЕНТИКА

(72) Автор(ы):

КОЛЛАРД Джозеф (US),
 ХОРКОВА ШЕРМАН Ольга (US)

(73) Патентообладатель(и):

КУРНА, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 20090258925 A1, 15.10.2009. WO
 2008091703 A1, 31.07.2008. RU 94036778 A1,
 20.05.1996.

RU
 2 6 1 0 6 6 1
 C 2

(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ФАКТОРОМ РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 (FGF21), ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРИРОДНОГО АНТИСМЫСЛОВОГО ТРАНСКРИПТА К FGF21

(57) Формула изобретения

1. Способ повышения экспрессии гена фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в клетках или тканях млекопитающего *in vivo* или *in vitro*, включающий: приведение указанных клеток или тканей в контакт с по меньшей мере одним олигонуклеотидом длиной от 15 до 30 нуклеотидов, причем указанный олигонуклеотид специфично гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом гена FGF21 и:

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратнo комплементарной участку из 15-30 нуклеотидов в SEQ ID NO: 2; или

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку из 15-30 нуклеотидов SEQ ID NO: 1;

причем указанный олигонуклеотид необязательно содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из: по меньшей мере одного модифицированного фрагмента сахара; по меньшей мере одной модифицированной межнуклеотидной связи; по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида; и их комбинаций.

RU
 2 6 1 0 6 6 1
 C 2

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NOS: 3-9.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид не содержит модификаций.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что экспрессию указанного фактора роста фибробластов 21 (FGF21) повышают *in vivo* или *in vitro* относительно контроля.

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что указанное млекопитающее страдает от заболевания или нарушения, связанного с FGF21.

6. Способ по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид содержит одну или более модификаций, выбранных из следующих: по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь, по меньшей мере один модифицированный нуклеотид и их комбинации.

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

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, выбранную из: фосфоротиоата, 2'-О-метоксиэтила (МОЭ), 2'-фтора, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанные одна или несколько модификаций включают по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из: пептидной нуклеиновой кислоты (ПНК), закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), арабино-нуклеиновой кислоты (ФАНК), аналога, производного и их комбинаций.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну олигонуклеотидную последовательность, представленную в последовательностях SEQ ID NO: 3-9.

11. Способ повышения экспрессии гена фактора роста фибробластов 21 (FGF21) в клетках или тканях млекопитающих *in vivo* или *in vitro*, включающий:

приведение указанных клеток или тканей в контакт по меньшей мере с одним олигонуклеотидом малой интерферирующей РНК (миРНК) длиной 19-30 нуклеотидов, причем указанный по меньшей мере один миРНК олигонуклеотид специфично гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом полинуклеотида фактора роста фибробластов 21 (FGF21), и имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратного комплементарной участку из 19-30 нуклеотидов в SEQ ID NO: 2; или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку из 19-30 нуклеотидов SEQ ID NO: 1.

12. Олигонуклеотид длиной от 15 до 30 нуклеотидов, содержащий по меньшей мере одну модификацию, причем указанная по меньшей мере одна модификация выбрана из: по меньшей мере одного модифицированного фрагмента сахара; по меньшей мере одной модифицированной межнуклеотидной связи; по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида; и их комбинаций; причем указанный олигонуклеотид специфично гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом гена FGF21 и:

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности,

обратно комплементарной участку из 15-30 нуклеотидов в SEQ ID NO: 2; или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку из 15-30 нуклеотидов SEQ ID NO: 1.

13. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна модификация содержит межнуклеотидную связь, выбранную из группы, состоящей из: фосфоротиоата, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

14. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

15. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит остов из фосфоротиоатных межнуклеотидных связей.

16. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, причем указанный модифицированный нуклеотид выбран из: пептидной нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты (ЗНК), их аналога, производного и комбинации.

17. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: фосфоротиоата, алкилфосфоната, фосфородитиоата, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, фосфата триэфира, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинации.

18. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: пептидных нуклеиновых кислот, закрытых нуклеиновых кислот (ЗНК), их аналогов, производных и комбинаций.

19. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный фрагмент сахара, выбранный из: фрагмента 2'-О-метоксиэтил-модифицированного сахара, фрагмента 2'-метокси-модифицированного сахара, фрагмента 2'-О-алкил-модифицированного сахара, фрагмента бициклического сахара и их комбинации.

20. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, причем указанные модификации включают модифицированные фрагменты сахара, выбранные из: фрагмента 2'-О-метоксиэтил-модифицированного сахара, фрагмента 2'-метокси-модифицированного сахара, фрагмента 2'-О-алкил-модифицированного сахара, фрагмента бициклического сахара и их комбинации.

21. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид имеет последовательность, по меньшей мере приблизительно на 80% идентичную комплементарной последовательности из по меньшей мере приблизительно 15 последовательных нуклеиновых кислот смысловой кодирующей последовательности нуклеиновой кислоты указанного гена фактора роста фибробластов 21 (FGF21).

22. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид повышает экспрессию по меньшей мере одного полинуклеотида фактора роста фибробластов 21 (FGF21) *in vivo* или *in vitro*, по сравнению с контролем.

23. Олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит последовательности, представленные в последовательностях SEQ ID NO: 3-9.

24. Композиция для предотвращения или лечения заболевания или нарушения, связанного по меньшей мере с одним геном фактора роста фибробластов 21 (FGF21) и/или по меньшей мере одним кодируемым указанным геном продуктом, содержащая

терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного олигонуклеотида по пп. 12-23,

или олигонуклеотида длиной от 15 до 30 нуклеотидов, причем указанный олигонуклеотид специфично гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом гена FGF21 и:

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратную комплементарной участку из 15-30 нуклеотидов в SEQ ID NO: 2; или

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку из 15-30 нуклеотидов SEQ ID NO: 1,

и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25. Способ предотвращения или лечения заболевания, связанного с геном фактора роста фибробластов 21 (FGF21) и/или по меньшей мере одним кодируемым указанным геном продуктом, включающий: введение пациенту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного олигонуклеотида по пп. 12-23, или

олигонуклеотида длиной от 15 до 30 нуклеотидов, причем указанный олигонуклеотид специфично гибридизуется с природным антисмысловым полинуклеотидом гена FGF21 и:

имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную последовательности, обратную комплементарной участку из 15-30 нуклеотидов в SEQ ID NO: 2; или имеет последовательность, по меньшей мере на 80% идентичную участку из 15-30 нуклеотидов SEQ ID NO: 1.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что заболевание, связанное с указанным по меньшей мере одним полинуклеотидом фактора роста фибробластов 21 (FGF21), выбрано из: заболевания или расстройства, связанного с аномальной экспрессией FGF21, заболевания или расстройства обмена веществ (например, диабета, ожирения, дислипидемии, гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертензии, гепатостеатоза, такого как неалкогольный стеатогепатит (NASH) и т.п.), рака, заболевания или расстройства, связанного с нарушением метаболизма, заболевания или расстройства, связанного с нарушением функции почек, заболевания или расстройства, связанного с нарушением функции печени, аномальной клеточной пролиферацией, сосудистого заболевания или расстройства (такого как болезнь коронарной артерии, болезнь периферических артерий, атеросклероз, аневризма брюшной аорты, тромб, тромбоз глубоких вен, венозный застой, флебит, варикоз вен и т.д.), ангиогенезом, атеросклерозом, сердечно-сосудистого заболевания или расстройства, заболевания или расстройства, связанного с нарушением формирования кровеносных сосудов, заболевания или расстройства, связанного с нарушением клеточной сигнализации, заболевания или расстройства, связанного с нарушением киназной активности, заболевания или расстройства, связанного с нарушением усвоения глюкозы адипоцитами, заболевания или расстройства, связанного с нарушением взаимодействий между FGF21 и либо одним из FGFR-1 и FGFR-2, либо между FGF21 и ими обоими, заболевания или расстройства, связанного с нарушением фосфорилирования белка FGFR-1 или FGFR-2, и апоптозом.

R U 2 6 1 0 6 6 1 C 2

R U 2 6 1 0 6 6 1 C 2