



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019130004, 01.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.03.2017 US 62/465,649;

10.03.2017 US 62/469,642

(43) Дата публикации заявки: 01.04.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 01.10.2019

(86) Заявка РСТ:

US 2018/020470 (01.03.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2018/160849 (07.09.2018)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар,11,
Гизатуллина Евгения Михайловна

(71) Заявитель(и):

**ЗЕ ТРАСТИС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ
ПЕННСИЛЬВАНИЯ (US)**

(72) Автор(ы):

**БЕННЕТ, Джин (US),
БЕНИЧЕЛЛИ, Жаннетте (US),
СУН, Цзюньвей (US),
СОН, Цзи-Юнь (US),
НИКОНОВ, Сергей (US)**(54) **ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

(57) Формула изобретения

1. Кодон-оптимизированная, сконструированная нуклеотидная последовательность SEQ ID NO: 3, кодирующая леберцилин человека.

2. Кассета экспрессии, содержащая кодон-оптимизированную нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 3, кодирующую леберцилин человека.

3. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус (rAAV), причем указанный rAAV содержит капсид AAV, и векторный геном, упакованный в нем, причем указанный векторный геном содержит

- (a) последовательность 5' инвертированного концевой повтора (ITR) вируса AAV;
- (b) промотор;
- (c) кодирующую последовательность, кодирующую леберцилин человека;
- (d) 3' ITR вируса AAV.

4. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по п. 3, характеризующийся тем, что кодирующая последовательность (c) представляет собой кодон-оптимизированную последовательность LCA5 человека, которая по меньшей мере на 70% идентична нативной кодирующей леберцилин человека последовательности SEQ ID NO: 2.

5. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по п. 3 или 4, характеризующийся тем, что кодирующая последовательность (c) представляет собой SEQ ID NO: 3.

6. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-5, характеризующийся тем, что капсид rAAV представляет собой AAV7m8 или его вариант,

капсид AAV8, капсид AAV6 или его вариант, капсид AAV9 или его вариант, капсид AAV7 или его вариант, капсид AAV5 или его вариант, капсид AAV2 или его вариант, капсид AAV1 или его вариант, капсид AAV3 или его вариант или капсид AAV4 или его вариант.

7. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-6, характеризующийся тем, что промотор представляет собой промотор цитомегаловируса (CMV) или гибридный промотор, содержащий промоторную последовательность CMV и промоторную последовательность бета-актина курицы (CBA).

8. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-7, характеризующийся тем, что 5' ITR AAV и/или 3' ITR AAV взяты из AAV2.

9. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-8, характеризующийся тем, что векторный геном дополнительно содержит полиА.

10. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-9, дополнительно содержащий интрон.

11. Рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-10, дополнительно содержащий энхансер.

12. Композиция, содержащая рекомбинантный аденоассоциированный вирус по любому из пп. 3-11 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, подходящие для доставки в глаз.

13. Водная суспензия, подходящая для введения пациенту с LCA (врожденным амаврозом Лебера), причем указанная суспензия содержит водную суспендирующую жидкость и от приблизительно 1×10^{10} вирусных частиц до приблизительно 1×10^{12} GC или вирусных частиц на глаз рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV), пригодного для применения в качестве терапевтического средства для лечения LCA, причем указанный rAAV имеет капсид AAV и содержит упакованный в нем векторный геном, содержащий

- (a) последовательность 5' инвертированного концевого повтора (ITR) вируса AAV;
- (b) промотор;
- (c) кодирующую последовательность, кодирующую леберцилин человека; и
- (d) 3' ITR вируса AAV.

14. Суспензия по п. 13, характеризующаяся тем, что эта суспензия подходит для субретинальной или интравитреальной инъекции.

15. Суспензия по п. 13 или 14, в которой промотор представляет собой SEQ ID NO: 10, а кодирующая последовательность представляет собой SEQ ID NO: 3.

16. Суспензия по любому из пп. 13-15, в которой капсид rAAV представляет собой капсид AAV7m8.

17. Суспензия по любому из пп. 13-16, дополнительно включающая экзон1 CBA и интрон от нуклеотида 824 до нуклеотида 1795 SEQ ID NO: 8.

18. Применение рекомбинантного аденоассоциированного вируса по любому из пп. 3-11, композиции по п. 12 или суспензии по любому из пп. 13-17 для лечения субъекта с LCA.

19. Применение по п. 18, характеризующееся тем, что rAAV доставляют в количестве от приблизительно 1×10^9 до приблизительно 1×10^{13} векторных геномов на глаз (vg/ глаз) в водной суспензии.

20. Применение по п. 18 или 19, характеризующееся тем, что rAAV вводят субретинально или интравитреально.

21. Применение по любому из пп. 18-20, характеризующееся тем, что указанный rAAV вводят в дозе от 1×10^9 до 1×10^{13} rAAV в объеме, составляющем приблизительно или по меньшей мере 150 микролитров, таким образом восстанавливая зрительную

функцию у указанного субъекта.

22. Способ лечения субъекта с LCA с помощью рекомбинантного аденоассоциированного вируса по любому из пп. 3-11, композиции по п. 12 или суспензии по любому из пп. 13-17.

23. Способ по п. 22, характеризующийся тем, что гAAV доставляют в количестве от приблизительно 1×10^9 до приблизительно 1×10^{13} векторных геномов на глаз (vg/глаз) в водной суспензии.

24. Способ по п. 22 или 23, характеризующийся тем, что гAAV вводят субретинально или интравитреально.

25. Способ по любому из пп. 22-24, характеризующийся тем, что указанный гAAV вводят в дозе от 1×10^9 до 1×10^{13} гAAV в объеме, составляющем приблизительно или по меньшей мере 150 микролитров, таким образом восстанавливая зрительную функцию у указанного субъекта.

RU 201913004 A

RU 201913004 A