



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

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

(21)(22) Заявка: 2013151632, 20.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.04.2012

Дата регистрации:  
21.02.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.04.2011 US 61/477,440

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2015 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 21.02.2017 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.11.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2012/034586 (20.04.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/145723 (26.10.2012)

Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КАСАХАРА Норико (US),  
ШИСТЛ Роберт Х. (US),  
ХАКЕ Катрин (US),  
ШАКМАРИ Акош (AT),  
КРУКС Гай М. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДЕ РЕДЖЕНТС ОФ ДЕ ЮНИВЕРСИТИ  
ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US2003032003 A1, 13.02.2003.  
US2003073649 A1, 17.04.2003. US7094885 B2,  
22.08.2006. WO9925367 A2, 27.05.1999.  
WO9743900 A1, 27.11.1997.

(54) Способ совместного кондиционирования и хемоселекции за один цикл

(57) Формула изобретения

1. Способ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (HSC) без облучения, включающий:

(а) введение млекопитающему субъекту одной или двух доз от 2 до 10 мг/кг массы тела аналога пуринового основания, выбранного из 6-тиогуанина (6TG), 6-меркаптопурина (6-MP) или азатиопурина (AZA) в качестве этапа предварительного кондиционирования;

(b) пересадку субъекту HSC доноров с нехваткой гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы (HPRТ) через 48-72 часов после этапа предварительного кондиционирования; и

(с) немедленное введение субъекту приблизительно от 1 до 5 мг/кг аналога пуринового основания и продолжающееся введение субъекту приблизительно от 1 до 5 мг/кг аналога пуринового основания каждые 2-4 дня в течение 2-8 недель без предусмотренного периода восстановления;

где способ осуществляют в отсутствие предварительного кондиционирования путем

облучения.

2. Способ по п. 1, где аналогом пуринового основания является 6TG.
3. Способ по п. 1, где общая дозировка 6TG, которую вводят субъекту на стадиях (а) и (с), не превышает 105 мг.
4. Способ по п. 1, где общая дозировка 6TG, которую вводят субъекту на стадиях (а) и (с), не превышает 75 мг.
5. Способ по п. 1, где введение на этапе (с) выполняют каждые 3 дня и в течение от двух до четырех недель после этапа пересадки.
6. Способ по п. 1, где у субъекта наблюдают более 75% генетически модифицированных гемопоэтических клеток.
7. Способ по п. 1, где у субъекта наблюдают более 95% генетически модифицированных гемопоэтических клеток.
8. Способ по п. 1, где HPRT-дефицитные HSC для трансплантации сделали HPRT-дефицитными путем введения последовательностей, кодирующих нуклеазы "цинковые пальцы" (ZFN), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN), матричные цепи небольшого фрагмента гомологичной рекомбинации (SFHR), ингибирующие РНК (siRNA) или микроРНК (miRNA), антисмысловые РНК, трансплайсинговые РНК, рибозимы, внутриклеточные антитела или доминантно-негативные или конкурентные белки-ингибиторы.
9. Способ по п. 1, где HPRT-дефицитные HSC для трансплантации были генетически модифицированы.
10. Способ по п. 1, где трансплантированные HSC являются аутологичными или сингенными.
11. Способ по п. 1, где трансплантированные HSC являются аллогенными.
12. Способ по п. 1, где субъекта не обрабатывают миелоаблативным облучением.
13. Способ по п. 1, где субъект имеет наследственное или генетическое расстройство, приобретенное заболевание, поражающее лимфогемопоэтические клетки, или лимфогемопоэтическое злокачественное новообразование.
14. Способ по п. 1, где субъект представляет собой человека.
15. Способ по п. 1, где между стадиями (а) и (с) проходит не более 5 суток.
16. Способ по п. 1, где HPRT-дефицитные HSC для трансплантации сделаны HPRT-дефицитными путем введения последовательностей, кодирующих нуклеазы "цинковые пальцы" (ZFN).
17. Способ по п. 1, где HPRT-дефицитные HSC для трансплантации сделаны HPRT-дефицитными путем введения последовательностей, кодирующих эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN)
18. Способ по п. 1, где HPRT-дефицитные HSC для трансплантации сделаны HPRT-дефицитными путем введения последовательностей, кодирующих ингибирующие РНК (siRNA).