

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

(21)(22) Заявка: 2014100160/10, 08.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.06.2011 US 61/495,857

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.01.2014(86) Заявка РСТ:
US 2012/041693 (08.06.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/170911 (13.12.2012)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

БЛУБЕРД БАЙО, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ДЕНАРО Мария Джоанн (US),
ФАЙНЕР Митчел Ховард (US),
ВЕРЕС Габор (US)**(54) **ВЕКТОРЫ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ И
АДРЕНОМИЕЛОНЕЙРОПАТИИ**

(57) Формула изобретения

1. Вектор, включающий:
 - (a) левый (5') ретровирусный LTR;
 - (b) центральный полипуриновый участок/флэп ДНК (сРРТ/FLAP);
 - (c) ретровирусный, регулирующий экспортирование элемент;
 - (e) промотор, активный в клетке микроглии, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства D (ALD), члена 1 (ABCD1), и
 - (f) правый (3') ретровирусный LTR;
 причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).
2. Вектор по п.1, где указанный вектор представляет собой лентивирусный вектор.
3. Вектор по п.2, где указанный лентивирус представляет собой ВИЧ.
4. Вектор по п.2, где указанный лентивирус представляет собой ВИЧ-1.
5. Вектор по п.1, где промотор в 5'-LTR заменен гетерологичным промотором.
6. Вектор по п.5, где указанный гетерологичный промотор представляет собой промотор цитомегаловируса (CMV), промотор вируса саркомы Рауса (RSV) или промотор вакуолизирующего обезьяньего вируса (SV40).
7. Вектор по п.5, где указанный гетерологичный промотор представляет собой

промотор CMV.

8. Вектор по п.1, где указанные 5'-LTR или 3'-LTR представляют собой лентивирусный LTR.

9. Вектор по п.1, где указанные 5'-LTR и 3'-LTR представляют собой лентивирусные LTR.

10. Вектор по п.8 или 9, где указанный лентивирус представляет собой ВИЧ-1.

11. Вектор по п.10, где указанный 3'-LTR включает одну или более модификаций.

12. Вектор по п.10, где указанный 3'-LTR включает одну или более делеций.

13. Вектор по п.10, где указанный 3'-LTR представляет собой LTR самоинактивирующегося вектора.

14. Вектор по п.1, где указанный ретровирусный, регулирующий экспортирование элемент представляет собой Rev-чувствительный регуляторный элемент (RRE).

15. Вектор по п.1, где указанный cPPT/FLAP происходит из ВИЧ-1.

16. Вектор по п.1, где указанный промотор включает промотор/энхансер миелопролиферативного вируса саркомы с делецией опосредующего негативную регуляцию участка, с заменой на праймерсвязывающий сайт из dl587rev (MND) или его транскрипционно активный фрагмент.

17. Вектор по п.1, где указанный полинуклеотид, кодирующий ABCD1, представляет собой кДНК.

18. Вектор по п.17, где указанная кДНК включает оптимизированную последовательность Козака.

19. Вектор по п.18, где указанная оптимальная последовательность Козака представляет собой (GCC)RCCATGG, где R представляет собой пурин (A или G).

20. Вектор по п.1, где указанный полинуклеотид кодирует полипептид ABCD1 человека.

21. Лентивирусный вектор, включающий:

(a) левый (5') LTR;

(b) cPPT/FLAP;

(c) RRE;

(d) промотор MND, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид ABCD1 человека,

(e) правый (3') LTR, и

(f) последовательность полиаденилирования;

причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).

22. Лентивирусный вектор по п.21, включающий сигнал упаковки пси (ψ).

23. Лентивирусный вектор по п.21, где указанная последовательность полиаденилирования представляет собой последовательность полиаденилирования бычьего гормона роста или сигнальную последовательность полиаденилирования кроличьего β -глобина.

24. Лентивирусный вектор по п.21, где указанные 5'-LTR или 3'-LTR происходят из ВИЧ-1.

25. Лентивирусный вектор по п.21, где указанная 3'-LTR представляет собой LTR самоинактивирующегося вектора.

26. Лентивирусный вектор, включающий:

(a) левый (5') LTR ВИЧ-1;

(b) сигнал упаковки пси (ψ);

(c) cPPT/FLAP;

(d) RRE;

(e) промотор MND, функционально связанный с кДНК, кодирующей полипептид

ABCD1 человека;

(f) правый (3') LTR самоинактивирующегося ВИЧ-1; и

(g) последовательность полиаденилирования кроличьего β -глобина;

причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).

27. Клетка млекопитающего, включающая вектор по любому из пп.1-26.

28. Пакующая клетка, включающая: первый полинуклеотид, кодирующий gag, второй полинуклеотид, кодирующий pol, третий полинуклеотид, кодирующий env, и вектор по любому из пп.1-26.

29. Клетка-продуцент, включающая вектор по любому из пп.1-26.

30. Векторная частица, продуцируемая клеткой-продуцентом по п.29.

31. Вектор, включающий:

(a) по меньшей мере, один LTR;

(b) центральный полипуриновый участок/флэп ДНК (сPPT/FLAP);

(c) ретровирусный, регулирующий экспортирование элемент; и

(e) промотор, активный в клетке микроглии, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства D (ALD), члена 1 (ABCD1);

причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).

32. Вектор, включающий:

(a) по меньшей мере, один LTR;

(b) сPPT/FLAP;

(c) RRE;

(d) промотор MND, функционально связанный с полинуклеотидом, кодирующим полипептид ABCD1 человека; и

(e) последовательность полиаденилирования;

причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).

33. Вектор, включающий:

(a) по меньшей мере, один LTR самоинактивирующегося ВИЧ-1;

(b) сигнал упаковки пси (ψ);

(c) сPPT/FLAP;

(d) RRE;

(e) промотор MND, функционально связанный с кДНК, кодирующей полипептид ABCD1 человека; и

(f) последовательность полиаденилирования кроличьего β -глобина,

причем указанный вектор не включает посттранскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурка (WPRE).

34. Клетка-хозяин, трансдуцированная вектором по любому из пп.31-33.

35. Трансдуцированная клетка-хозяин по п.34, которая представляет собой эмбриональную стволовую клетку, соматическую стволовую клетку или клетку-предшественника.

36. Трансдуцированная клетка-хозяин по п.35, где указанная клетка представляет собой гемопоэтическую стволовую клетку.

37. Применение вирусного вектора по любому из пп.31-33 в генной терапии.

38. Применение по п.37, где с помощью указанной генной терапии осуществляется лечение или предупреждение аденолейкодистрофии или аденомиелонеуропатии.

39. Способ лечения аденолейкодистрофии или аденомиелонеуропатии, включающий введение субъекту клетки, трансдуцированной вектором по любому из пп.31-33.

40. Способ по п.39, где указанная клетка представляет собой эмбриональную стволовую клетку, соматическую стволовую клетку или клетку-предшественника.

41. Способ по п.39, где указанная клетка представляет собой гемопоэтическую стволовую клетку.

RU 2014100160 A

RU 2014100160 A