202426033

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202426033 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112135345 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/17 (2006.01)* *C07K14/435 (2006.01)*
C12N15/86 (2006.01) *A61K48/00 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/09/16 美國 63/376,014

(71)申請人：美國坦普大學 高等教育聯邦系統 (美國) TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION (US)
美國

(72)發明人：費爾德曼 亞瑟 M FELDMAN, ARTHUR M. (US)

(74)代理人：陳長文；王淑靜；張雅雯

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：2 共 29 頁

(54)名稱

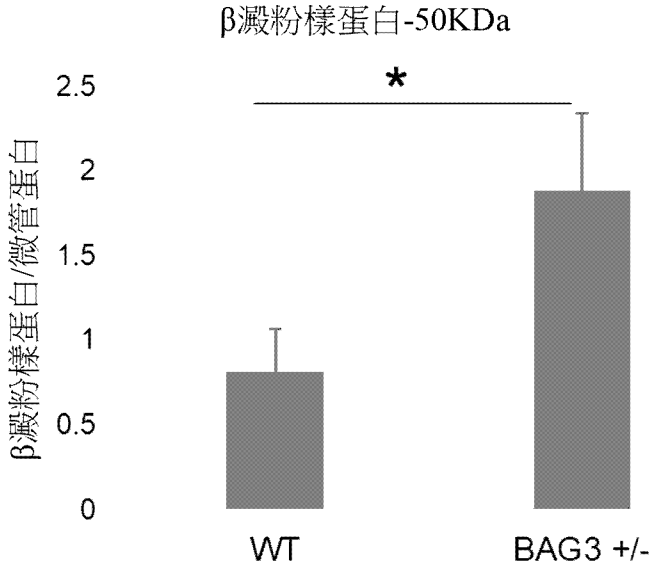
BAG3 用於治療心臟澱粉樣變性之方法及用途

(57)摘要

射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)影響美國大約三百萬人。

Heart failure WITH Preserved Ejection Fraction (HFpEF) effects approximately three million people in the United States.

指定代表圖：



【圖2A】

202426033

【發明摘要】

【中文發明名稱】

BAG3用於治療心臟澱粉樣變性之方法及用途

【英文發明名稱】

BAG 3 METHODS AND USES FOR TREATMENT OF CARDIAC AMYLOIDOSIS

【中文】

射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)影響美國大約三百萬人。

【英文】

Heart failure WITH Preserved Ejection Fraction (HFpEF) effects approximately three million people in the United States.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

BAG3用於治療心臟澱粉樣變性之方法及用途

【英文發明名稱】

BAG 3 METHODS AND USES FOR TREATMENT OF CARDIAC AMYLOIDOSIS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)影響美國大約三百萬人。在此等受影響之個體中，約15%患有心臟澱粉樣蛋白增加。此外，大約一半之心臟澱粉樣變性病例為非家族性起因或病因。

【發明內容】

【0002】 現已發現，降低之BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)水平或活性引起細胞及組織(諸如心臟、肝臟、骨胳肌及中樞神經系統(CNS)細胞或組織)中之β澱粉樣蛋白水平顯著增加。因此，在某些實施例中，增加有需要之個體中之BAG3水平或活性的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節BAG3分子、其蛋白質或肽在目標細胞或組織中之表現或量。在某些實施例中，治療患有心臟病(諸如HFpEF)之個體的方法包含向個體投與治療有效量之藥劑，其中該個體與對照Bcl2相關之抗凋亡基因3 (BAG3)核酸序列相比具有至少一種BAG3核苷酸變異體(NV)同框(in-frame)插入，其中該藥劑調節BAG3分子、其蛋白質或肽在目標細胞或組織中之表現或量。在某些實施例中，治療患有與增加之APP或β澱粉樣蛋白水平相關之神經退化性疾病之個體的方法包含向個體投與治療有效

量之藥劑，其中該個體具有與對照Bcl2相關抗凋亡基因3 (BAG3)核酸序列相比至少一種BAG3核苷酸變異體(NV)同框插入，其中該藥劑調節BAG3分子、其蛋白質或肽在目標細胞或組織中之表現或量，藉此降低個體中APP或β澱粉樣蛋白水平。在某些實施例中，治療患有與增加之APP或β澱粉樣蛋白水平相關之神經退化性疾病之個體的方法包含向個體投與治療有效量之藥劑，其中個體具有與對照Bcl2相關抗凋亡基因3 (BAG3)核酸序列相比至少一種BAG3核苷酸變異體(NV)同框插入，其中該藥劑調節BAG3分子、其蛋白質或肽在目標細胞或組織中之表現或量，藉此降低APP或β澱粉樣蛋白水平且治療個體之疾病。

【0003】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性。在某些實施例中，編碼BAG3之核酸包含表現BAG3蛋白或其活性片段的表現載體。

【0004】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中編碼BAG3之核酸包含表現BAG3蛋白或其活性片段之表現載體，其中該表現載體進一步包含啟動子，該啟動子包含誘導型啟動子、組成型啟動子、雙順反子啟動子或組織特異性啟動子。在某些實施例中，表現載體包含病毒載體、親心性載體、質體或酵母載體。在某些實施例中，表現載體為假型病毒載體。

【0005】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣

變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中親心性載體包含腺病毒載體、腺相關病毒載體(AAV)、科沙奇病毒載體(coxsackie virus vector)、巨細胞病毒載體、埃-巴二氏病毒載體(Epstein-Barr virus載體)、小病毒載體或肝炎病毒載體。

【0006】在某些實施例中，AAV載體包含與AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7m AAV8、AAV9、AAV10、AAV11或AAV12中之任一者具有90%或更高序列一致性的衣殼蛋白。

【0007】在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中患者患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)或處於患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)之風險下。在某些實施例中，與年齡、性別及/或人種匹配之對照相比，患者患有心臟澱粉樣蛋白沉積或心臟澱粉樣蛋白增加或處於患有心臟澱粉樣蛋白沉積或心臟澱粉樣蛋白增加之風險下。

【0008】在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中患者在心臟組織中表現低於正常水平之BAB3。

【0009】在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣

變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中澱粉樣變性包含心臟澱粉樣變性或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)。在某些實施例中，其中患者在運甲狀腺素蛋白(transthyretin)(ATTAR)基因中不具有突變或缺陷。

【0010】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中編碼BAG3之核酸包含表現BAG3蛋白或其活性片段之表現載體，其中該表現載體進一步包含啟動子，該啟動子視情況包含誘導型啟動子、組成型啟動子、雙順反子啟動子或組織特異性啟動子。在某些實施例中，誘導型啟動子賦予在心臟組織或CNS中之表現。

【0011】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中編碼BAG3之核酸包含表現BAG3蛋白或其活性片段之表現載體，其中該表現載體進一步包含AAV反向末端重複序列(ITR)。

【0012】 在某些實施例中，治療罹患澱粉樣變性或處於發展澱粉樣變性之風險下之患者的方法包含向患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性，其中編碼BAG3之核酸包含表現

BAG3蛋白或其活性片段之表現載體，其中該表現載體進一步包含聚腺苷酸化序列及/或終止密碼子。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖1（包括圖1A-圖1B)展示來自患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)之BAG3單倍劑量不足(BAG3+/-)小鼠之心臟細胞之共焦影像。如所示，細胞已經染色以顯現APP或β澱粉樣蛋白。

圖2（包括圖2A至圖2B)提供BAG3+/-小鼠或野生型小鼠(均經歷(HFpEF))之心臟細胞中β澱粉樣蛋白之量的定量。

【實施方式】

【0014】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解之含義相同之含義。儘管與本文所描述之方法及材料類似或等效之方法及材料可用於實踐或測試本發明，但本文描述特定之材料及方法。在描述及主張本發明時，將使用以下術語。

【0015】 本文所使用之冠詞「一(a/an)」係指冠詞之一個或多於一個(亦即至少一個)之文法賓語。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或多於一個要素。因此，「細胞」之敍述例如包括複數個相同類型之細胞。此外，就實施方式及/或申請專利範圍中所使用之術語「包括(including/includes)」、「具有(having/has/with)」或其變化形式之程度而言，此類術語之包含方式意欲類似於術語「包含(comprising)」

【0016】 如本文所使用，術語「包含(comprising/comprise/comprised)」及其變化形式在涉及定義或描述物

品、組合物、設備、方法、製程、系統等之要素時，意謂為包括性或開放性的，允許額外要素，由此指示所定義或描述之物品、組合物、設備、方法、製程、系統等包括指定要素(或視需要其等效物)且可包括其他要素，且仍屬於所定義之物品、組合物、設備、方法、製程、系統等之範疇/定義內。

【0017】 如本文所使用，術語「約」在涉及可量測值(諸如量、時距及類似值)時意謂涵蓋規定值+/-20%、+/-10%、+/-5%、+/-1%或+/-0.1%之變化，因此變化適於執行所揭示之方法。替代地，尤其相對於生物系統或製程，該術語可意謂在數值之數量級內，5倍內以及2倍內。若在本申請案及申請專利範圍中描述特定值，除非另有說明，否則應假設術語「約」意謂在特定值之可接受誤差範圍內。

【0018】 如本文所使用，「BAG3」、「BAG3分子」、「BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)基因」、「BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)分子」包括所有家庭成員、突變、cDNA序列、對偶基因、片段、物種、編碼及非編碼序列、有義及反義聚核苷酸股等(HGNC (939) Entrez Gene (9531) Ensembl (ENSG00000151929) OMIM (603883) UniProtKB (O95817))。類似地，「BAG3」、「BAG3分子」、「BCL2相關抗凋亡基因3 (BAG3)分子」亦指BAG3多肽或其片段、蛋白質、變異體、衍生物等。因此，術語「分子」涵蓋BAG3之核酸序列及胺基酸序列兩者。

【0019】 Bcl-2相關抗凋亡基因3 (BAG3) (亦稱為BCL2相關抗凋亡基因3；MFM6；Bcl-2結合蛋白Bis；CAIR-1；對接蛋白CAIR-1；BAG家族分子伴隨蛋白調節因子3；BAG-3；BCL2結合抗凋亡基因3；或BIS)為與Hip-1競爭結合HSP 70之細胞保護性多肽。BAG3之NCBI參考胺基酸

序列可見於Genbank寄存編號NP_004272.2；公共GI:14043024。Genbank寄存編號NP_004272.2；公共GI:14043024之胺基酸序列在本文中稱為SEQ ID NO: 1。BAG3之NCBI參考核酸序列可見於Genbank寄存編號NM_004281.3 GI:62530382。Genbank寄存編號NM_004281.3 GI:62530382之核酸序列稱為SEQ ID NO: 2。其他BAG3胺基酸序列包括例如(但不限於) 095817.3 GI:12643665 (SEQ ID NO: 3)；EAW49383.1 GI:119569768 (SEQ ID NO: 4)；EAW49382.1 GI:119569767 (SEQ ID NO: 5)；及CAE55998.1 GI:38502170 (SEQ ID NO: 6)。本發明之BAG3多肽可為本文所描述之多肽之變異體，只要其保留功能性即可。

【0020】 如本文所使用，「生物樣品」包括固態及體液樣品。本發明所使用之生物樣品可包括細胞，細胞之蛋白質或膜提取物，血液或諸如腹水或腦液(例如腦脊髓液)等生物液體。固體生物樣品之實例包括(但不限於)來自中樞神經系統、骨骼、乳房、腎臟、子宮頸、子宮內膜、頭/頸、膽囊、腮腺、前列腺、垂體、肌肉、食道、胃、小腸、結腸、肝臟、脾臟、胰臟、甲狀腺、心臟、肺、膀胱、脂肪、淋巴結、子宮、卵巢、腎上腺、睪丸、扁桃體、胸腺及皮膚之樣品，或取自腫瘤之樣品。「體液樣品」之實例包括(但不限於)血液、血清、精液(semen)、前列腺液、精液(seminal fluid)、尿液、糞便、唾液、痰、黏液、骨髓、淋巴液及淚液。

【0021】 如本文所使用，「心臟病」係指任何類型之心臟病，包括心臟衰竭、心肌疾病、心肌症、肥厚性心肌症、擴張型心肌症、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、非缺血性心臟病、缺血性心臟病、心肌炎、病毒感染、創傷、高血壓性心臟病、瓣膜病、先天性心臟病、心肌梗塞、充血性心臟衰竭、心律不整、導致心臟重塑之疾病等。心臟疾病可歸因於任何原

因，諸如心臟組織損傷，諸如收縮性損失(例如可藉由降低之射出分率證明)。以心臟功能不足為特徵之心臟損害或病症包括正常心臟功能之任何損害或缺乏或異常心臟功能之存在。異常之心臟功能可為疾病、損傷及/或衰老之結果。如本文所使用，「異常之心臟功能」包括心肌細胞、心肌細胞群或心臟本身之形態及/或功能異常。形態及功能異常之非限制性實例包括心肌細胞之物理變質及/或死亡，心肌細胞之異常生長模式，心肌細胞之間的物理連接異常，心肌細胞產生之一或多種物質不足或過量，心肌細胞不能產生其正常會產生之一或多種物質，及以異常模式或在異常時間傳輸電脈衝。大體上之異常包括運動障礙、射出分率降低、藉由心臟超音波圖觀測到的變化(例如擴張)、EKG變化、運動耐量變化、毛細管灌注減少，及藉由血管攝影術觀測到的變化。異常心臟功能見於許多病症中，包括例如非缺血性或缺血性心臟病，例如心絞痛、心肌梗塞、慢性缺血性心臟病，高血壓性心臟病、肺源性心臟病(肺心病)、心臟瓣膜病，例如風濕熱、二尖瓣脫垂、二尖瓣環鈣化，類癌性心臟病、感染性心內膜炎、先天性心臟病、心肌病(例如心肌炎、擴張型心肌病、高血壓性心肌病)、導致充血性心臟衰竭之心臟病症，以及心臟腫瘤，例如原發性肉瘤及繼發性腫瘤。心臟損害亦包括創傷，諸如刀傷；生物性損害(例如病毒；自體免疫疾病)或化學性損害(例如化學療法、藥物)；手術；移植及其類似損害。

【0022】 如本文所使用，「澱粉樣變性」係指澱粉樣蛋白(諸如β澱粉樣蛋白)在一或多種細胞、組織及/或器官中異常建立、增加或積聚且干擾其正常功能。

【0023】 如本文所使用，片語「診斷」係指對疾病或症狀進行分

類，測定疾病之嚴重程度，監測疾病進展，預測疾病之結果及/或恢復之前景。術語「偵測」亦可視情況涵蓋上述中之任一者。根據本發明之疾病之診斷可藉由測定獲自個體之生物樣品中本發明之聚核苷酸或多肽之水平來實現，其中所測定之含量可與疾病之易感性或存在或不存在疾病相關。應注意，「獲自個體之生物樣品」亦可視情況包含尚未自個體物理移除之樣品。

【0024】 如本文所使用，片語「診斷性」意謂鑑別病理性病況之存在或性質。診斷方法之靈敏度及特異性不同。診斷分析之「敏感性」為測試呈陽性之患病個體之百分比(「真陽性」之百分比)。分析未偵測到的患病個體為「假陰性」。未患病且在分析中測試呈陰性之個體稱為「真陰性」。診斷分析之「特異性」為1減去假陽性率，其中「假陽性」率定義為未患病但測試呈陽性之個體之比例。雖然特定診斷方法可能不提供病況之確定診斷，但若該方法提供輔助診斷之正向指示，則其滿足要求。

【0025】 如本文所使用，「有效量」意謂提供治療或預防益處之量。

【0026】 「編碼」係指聚核苷酸中之核苷酸之特異性序列(諸如基因、cDNA或mRNA)在生物過程中充當合成其他聚合物及大分子之模板的固有特性，該等模板具有已確定核苷酸序列(亦即rRNA、tRNA及mRNA)或已確定胺基酸序列及自其所得之生物特性。因此，若與基因相對應之mRNA之轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白質，則基因編碼該蛋白質。核苷酸序列與mRNA序列一致且通常提供於序列表中的編碼股與用作基因或cDNA轉錄之模板的非編碼股均可稱為編碼彼基因或cDNA之蛋白質或其他產物。

【0027】 如本文所使用之術語「表現」定義為特定核苷酸序列由其啟動子驅動之轉錄及/或轉譯。

【0028】 「表現載體」係指包含重組聚核苷酸之載體，該重組聚核苷酸包含與待表現之核苷酸序列可操作地連接之表現控制序列。表現載體包含足夠順式作用要素用於表現；用於表現之其他要素可由宿主細胞供應或在活體外表現系統中。表現載體包括此項技術中已知之所有表現載體，諸如併有重組聚核苷酸之黏質體、質體(例如裸露或含於脂質體中)及病毒(例如慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

【0029】 「抑制性核酸」意謂當投與哺乳動物細胞時，導致目標基因之表現減少(例如減少10%、25%、50%、75%或甚至90-100%)的雙股RNA、siRNA、shRNA或反義RNA或其一部分或其模擬物。典型地，核酸抑制劑包含目標核酸分子或其直系同源物之至少一部分，或包含目標核酸分子之互補股之至少一部分。舉例而言，抑制性核酸分子包含本文所描述之任何或所有核酸之至少一部分。

【0030】 「經分離」意謂自天然狀態改變或移除。舉例而言，天然存在於活動物中之核酸或肽並非「經分離」，但與其天然狀態之共存材料部分或完全分離之相同核酸或肽為「經分離」。經分離之核酸或蛋白質可以實質上純化形式存在，或可存在於諸如宿主細胞之非原生環境中。

【0031】 「經分離之核酸」係指已自天然存在狀態之側翼序列中分離的核酸區段或片段，亦即自通常與該片段相鄰之序列(亦即與其天然存在之基因體中之片段相鄰的序列)中移除的DNA片段。術語亦應用於已實質上自天然伴隨核酸之其他組分，亦即在細胞中天然伴隨其之RNA或DNA或蛋白質純化之核酸。因此該術語包括例如併入載體中；併入自主

複製的質體或病毒中；或併入原核生物或真核生物之基因體DNA中；或作為單獨分子(亦即藉由PCR或限制性核酸內切酶消化產生之cDNA或基因體或cDNA片段)存在而與其他序列無關的重組DNA。其亦包括：重組DNA，其為編碼額外多肽序列之雜合基因之一部分；互補DNA(cDNA)；天然及/或經修飾單體或鍵之線性或環形寡聚物或聚合物，包括脫氧核糖核苷、核糖核苷、其經取代及α變旋異構形式；肽核酸(PNA)；鎖核酸(LNA)；硫代磷酸酯；甲基膦酸酯；及其類似物。

【0032】 核酸序列可為「嵌合的」，亦即由不同區域構成。在本發明之上下文中，「嵌合的」化合物為寡核苷酸，其含有兩個或更多個化學區域，例如一或多個DNA區域、一或多個RNA區域、一或多個PNA區域等。各化學區域由至少一個單體單元(亦即核苷酸)組成。此等序列通常包含至少一個區域，其中序列經修飾以便展現一或多種所需特性。

【0033】 如本文所使用，術語「套組」係指用於遞送物質之任何遞送系統。在反應分析之上下文中，此類遞送系統包括允許反應試劑(例如適當容器中之寡核苷酸、酶等)及/或支持材料(例如緩衝液、用於進行分析之書面說明等)自一個位置至另一位置進行儲存、輸送或遞送的系統。舉例而言，套組包括一或多個含有相關反應試劑及/或支持材料的殼體(例如盒子)。如本文所使用，術語「分段套組」係指包含兩個或更多個單獨容器的遞送系統，該等容器各自含有總套組組分之子部分。容器可一起或分別遞送至預期接受者。舉例而言，第一容器可含有用於分析之酶，而第二容器含有寡核苷酸。術語「分段套組」意欲涵蓋含有根據聯邦食品、藥品及化妝品法案(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)之520(e)部分管理之分析物特異性試劑(Analyte Specific Reagents，ASR)的套組，但不限

於此。實際上，包含兩個或更多個各自含有總套組組分之子部分的單獨容器的任何遞送系統均包括於術語「分段套組」中。相反，「組合套組」係指在單個容器中(例如在容納各所需組分之單個盒子中)含有反應分析之所有組分的遞送系統。術語「套組」包括分段套組與組合套組兩者。

【0034】 術語「目標核酸」序列係指寡核苷酸設計成與其特異性雜交之核酸(通常源自生物樣品)。待偵測目標核酸之存在或不存在，或待定量目標核酸之量。目標核酸具有與針對目標之對應寡核苷酸之核酸序列互補的序列。術語目標核酸可指寡核苷酸所針對之較大核酸的特異性子序列或整個序列(例如基因或mRNA)。使用上之差異將自上下文顯而易知。

【0035】 在本發明之上下文中，使用以下常見核酸鹼基之縮寫，「A」係指腺苷，「C」係指胞嘧啶，「G」係指鳥苷，「T」係指胸苷及「U」係指尿苷。

【0036】 除非另外規定，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」包括彼此互為簡併型且編碼相同胺基酸序列之所有核苷酸序列。片語編碼蛋白質或RNA之核苷酸序列亦可包括內含子，達到編碼蛋白質之核苷酸序列可以在一些形式中含有一或多個內含子的程度。

【0037】 免疫原性組合物之「非經腸」投與包括例如皮下(s.c.)、靜脈內(i.v.)、肌肉內(i.m.)或胸骨內注射、或輸注技術。

【0038】 術語「患者」或「個人」或「個體」在本文中可互換使用，且係指待治療之哺乳動物個體，其中一個實例為人類患者。在一些情況下，本發明方法可用於實驗動物、獸醫學應用及研發動物疾病模型，包括(但不限於)嚙齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠以及靈長類動物。

【0039】 術語「序列一致性百分比」或具有「序列一致性」係指任

何給定查詢序列與個體序列之間的一致性程度。

【0040】 術語「醫藥學上可接受」(或「藥理學上可接受」)係指在視需要向動物或人類投與時不產生不良反應、過敏反應或其他不適當反應的分子實體及組合物。如本文所使用之術語「醫藥學上可接受之載劑」包括可用作醫藥學上可接受之物質之介質的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑、等張劑及吸收延遲劑、緩衝劑、賦形劑、黏合劑、潤滑劑、凝膠、界面活性劑及其類似物。

【0041】 術語「聚核苷酸」為亦稱為「核酸」或「核酸序列」之核苷酸鏈，且包括(但不限於)藉由此項技術中可獲得之任何方式獲得的所有核酸序列、天然存在及合成核酸、互補DNA (cDNA)、天然及/或經修飾單體或鍵之線性或環形寡聚物或聚合物，包括脫氧核糖核苷、核糖核苷、其經取代及α變旋異構形式、肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA)、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及其類似物。核酸序列可為「嵌合的」，亦即由不同區域構成。在本發明之上下文中，「嵌合的」化合物為寡核苷酸，其含有兩個或更多個化學區域，例如一或多個DNA區域、一或多個RNA區域、一或多個PNA區域等。各化學區域由至少一個單體單元(亦即核苷酸)組成。此等序列通常包含至少一個區域，其中序列經修飾以便展現一或多種所需特性。

【0042】 術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」可互換使用，且係指包含藉由肽鍵共價連接之胺基酸殘基的化合物。蛋白質或肽必須含有至少兩個胺基酸，且對可構成蛋白質序列或肽序列之胺基酸的最大數目無限制。多肽包括包含藉由肽鍵彼此接合之兩個或更多個胺基酸的任何肽或蛋白質。如本文所使用，該術語係指短鏈(其在此項技術中通常亦稱為例如

肽、寡肽及寡聚物)及長鏈(其在此項技術中一般稱為蛋白質，其存在多種類型)。「多肽」包括例如生物活性片段、實質上同源多肽、寡肽、均二聚體、雜二聚體、多肽變異體、經修飾多肽、衍生物、類似物、融合蛋白以及其他物質。多肽包括天然肽、重組肽、合成肽或其組合。

【0043】 術語「經轉染」或「經轉型」或「經轉導」意謂將外源性核酸轉移或引入至宿主細胞中的過程。「經轉染」或「經轉型」或「經轉導」細胞為經外源性核酸轉染、轉型或轉導之細胞。經轉染/轉型/轉導之細胞包括初代個體細胞及其後代。

【0044】 當術語用於本文中時，「治療」疾病意謂減輕個體所經歷之疾病或病症之至少一種徵候或症狀的頻率或嚴重程度。疾病或病症之治療包括根除病毒。

【0045】 「治療」為以防止病症發展或改變病症之病理或症狀為目的而進行的介入。因此，「治療」係指治療性治療及預防性或防治性措施。「治療」亦可規定為緩和照護。需要治療者包括已患有病症者以及待預防病症者。因此，病狀、病症或病況之「治療(treating/treatment)」包括：(1)根除病毒；(2)在可能罹患或易患病狀、病症或病況但尚未經歷或呈現該病狀、病症或病況之臨床或亞臨床症狀之人類中預防或延遲發生病狀、病症或病況之臨床症狀之出現；(3)抑制該病狀、病症或病況，亦即遏制、減輕或延遲該疾病之發展或其復發(在維持治療的情況下)或其至少一種臨床或亞臨床症狀；或(4)緩解疾病，亦即導致病狀、病症或病況或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者之消退。對所治療之個體的益處在統計學上顯著或至少可被患者或被醫師察覺。

【0046】 術語「變異體」當用於聚核苷酸序列中時可涵蓋與野生型

基因相關之聚核苷酸序列。此定義亦可包括例如「對偶基因」、「剪接」、「物種」或「多形態」變異體。剪接變異體可與參考分子具有顯著一致性，但由於mRNA加工期間之外顯子的選擇性剪接而將一般具有較大或較小數目之聚核苷酸。對應多肽可具有額外功能域或不存在域。物種變異體為一個物種與另一物種之間變異的聚核苷酸序列。在本發明中尤其有用的為野生型基因產物之變異體。變異體可由核酸序列中之至少一個突變產生，且可產生改變之mRNA或產生結構或功能可經改變或可未經改變之多肽。任何給定天然或重組基因可不具有、具有一種，或多種對偶基因形式。產生變異體之常見突變變化一般歸因於核苷酸之天然缺失、添加或取代。此等類型之變化各可在給定序列中單獨，或與其他類型組合，一或多次出現。

【0047】「載體」為包含經分離之核酸且可用於將經分離之核酸遞送至細胞內的物質組合物。載體之實例包括(但不限於)線性聚核苷酸、與離子性或兩親媒性化合物相連之聚核苷酸、質體及病毒。因此，術語「載體」包括自主複製質體或病毒。該術語亦應視為包括非質體及非病毒化合物，其促進核酸轉移至細胞中，諸如聚離胺酸化合物、脂質體及其類似物。病毒載體之實例包括(但不限於)腺病毒載體、腺相關病毒載體、反轉錄病毒載體及其類似載體。

【0048】範圍：在本發明通篇中，本發明之各種態樣可以範圍型式呈現。應理解，範圍型式中之描述僅為了方便及簡潔起見且不應解釋為對本發明範疇之固定限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能的子範圍以及彼範圍內之個別數值。舉例而言，對諸如1至6之範圍的描述應視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6

等，以及彼範圍內之個別數值，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3及6。不管範圍之廣度如何，此均適用。

【0049】其中任何核酸序列或胺基酸序列由Swiss Prot.或GENBANK寄存編號特別提及，該序列以引用之方式併入本文中。與寄存編號相關之資訊，諸如鑑別信號肽、細胞外域、跨膜域、啟動子序列及轉譯起始，亦以全文引用之方式併入本文中。

【0050】

實例

實例1：患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)之BAG3+/-小鼠之心臟中之澱粉樣蛋白增加

如圖1所描繪，BAG3單倍劑量不足(BAG3+/-)小鼠之鼠科動物心臟細胞經染色以顯現APP或β澱粉樣蛋白。結果指示BAG3+/-小鼠之心臟細胞中之β澱粉樣蛋白增加。

【0051】在圖2A及圖2B中，提供與野生型小鼠相比，BAG3+/-小鼠中根據微管蛋白之量標準化β澱粉樣蛋白之量。

【0052】結果指示HFpEF小鼠之心臟細胞中之β澱粉樣蛋白積聚至大大超過野生型小鼠中所觀測到的水平。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C259467SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-12-27">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112135345</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-14</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>055211-0577226</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/376,014</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-16</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美國坦普大學  高等教育聯邦系統(TEMPLE
UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>TEMPLE UNIVERSITY OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">亞瑟  M  費爾德曼(FELDMAN, ARTHUR
M.)</InventorName>
 <InventorNameLatin>FELDMAN, ARTHUR M.</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">BAG3用於治療心臟澱粉樣變性之方法及用途
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>6</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>575</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..575</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSAATHSPMMQVASGNGDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFFVDHNSRTTTWNDPRVPSEGPKET
PSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYPQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQPGMQRFRTEAAAAAPQRSQSPLRGMP
ETTQPDKQCGQVAAAAAAQPPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPRGYISIPVIHEQNVTRPAAQ
PSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRSSVQGASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRP
QQPMTHRETAPVSQPENKPESKPGPVGPELPPGHIPIQVIRKEVDSKPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPSPGPSA
VPSSPKSVATEERAAPSTAPAEATPPKPGEAEAPPKHPGVLKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIEEYLTKEL
LALDSVDPEGRADVRQARRDGVRKVQTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGKKNAGNA
EDPHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2608</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2608</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcggagctccgcatccaaccccgggccgcggccaacttctctggactggaccagaagtttct
agccggccagttgctacctccctttatctcctccttcccctctggcagcgaggaggctatttccagacacttccacccct
ctctggccacgtcacccccgcctttaattcataaaggtgcccggcgccggcttcccggacacgtcggcggcggagagggg
cccacggcggcggcccggccagagactcggcgcccggagccagcgccccgcacccgcgccccagcgggcagaccccaacc
cagcatgagcgccgccacccactcgcccatgatgcaggtggcgtccggcaacggtgaccgcgacccttttgccccccggat
gggagatcaagatcgacccgcagaccggctggcccttcttcgtggaccacaacagccgcaccactacgtggaacgacccg
cgcgtgccctctgagggccccaaggagactccatcctctgccaatggcccttcccgggagggctctaggctgccgcctgc
tagggaaggccaccctgtgtacccccagctccgaccaggctacattcccattcctgtgctccatgaaggcgctgagaacc
ggcaggtgcacccttttccatgtctatccccagcctgggatgcagcgattccgaactgaggcggcagcagcggctcctcag
aggtcccagtcacctctgcggggcatgccagaaaccactcagccagataaacagtgtggacaggtggcagcggcggcggc
agcccagcccccagcctcccacggacctgagcggtcccagtctccagctgcctctgactgctcatcctcatcctcctcgg
ccagcctgccttcctccggcaggagcagcctgggcagtcaccagctcccgcgggggtacatctccattccggtgatacac
gagcagaacgttacccggccagcagcccagccctccttccaccaagcccagaagacgcactacccagcgcagcagggggа
gtaccagacccaccagcctgtgtaccacaagatccagggggatgactgggagccccggcccctgcgggcggcatccccgt
tcaggtcatctgtccagggtgcatcgagccgggagggctcaccagccaggagcagcacgccactccactccccctcgccc
atccgtgtgcacaccgtggtcgacaggcctcagcagcccatgacccatcgagaaactgcacctgtttcccagcctgaaaa
caaaccagaaagtaagccaggcccagttggaccagaactccctcctggacacatcccaattcaagtgatccgcaaagagg
tggattctaaacctgtttcccagaagcccccacctccctctgagaaggtagaggtgaaagttccccctgctccagttcct
tgtcctcctcccagccctggcccttctgctgtcccctcttcccccaagagtgtggctacagaagagagggcagcccccag
cactgcccctgcagaagctacacctccaaaaccaggagaagccgaggctcccccaaaacatccaggagtgctgaaagtgg
aagccatcctggagaaggtacaggggctggagcaggctgtagacaactttgaaggcaagaagactgacaaaaagtacctg
atgatcgaagagtatttgaccaaagagctgctggccctggattcagtggaccccgagggacgagccgatgtgcgtcaggc
caggagagacggtgtcaggaaggttcagaccatcttggaaaaacttgaacagaaagccattgatgtcccaggtcaagtcc
aggtctatgaactccagcccagcaaccttgaagcagatcagccactgcaggcaatcatggagatgggtgccgtggcagca
gacaagggcaagaaaaatgctggaaatgcagaagatccccacacagaaacccagcagccagaagccacagcagcagcgac
ttcaaaccccagcagcatgacagacacccctggtaacccagcagcaccgtagcctctgccctgtaaaaatcagactcgga
accgatgtgtgctttagggaattttaagttgcatgcatttcagagactttaagtcagttggtttttattagctgcttggt
atgcagtaacttgggtggaggcaaaacactaataaaagggctaaaaaggaaaatgatgcttttcttctatattcttactc
tgtacaaataaagaagttgcttgttgtttgagaagtttaaccccgttgcttgttgttctgcagccctgtctacttgggca
cccccaccacctgttagctgtggttgtgcactgtcttttgtagctctggactggaggggtagatggggagtcaattaccc
atcacataaatatgaaacatttatcagaaatgttgccattttaatgagatgattttcttcatctcataattaaaatacct
gactttagagagagtaaaatgtgccaggagccataggaatatctgtatgttggatgactttaatgctacattttaaaaaa
agaaaataaagtaataatataactcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>575</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..575</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSAATHSPMMQVASGNGDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFFVDHNSRTTTWNDPRVPSEGPKET
PSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYPQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQPGMQRFRTEAAAAAPQRSQSPLRGMP
ETTQPDKQCGQVAAAAAAQPPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPRGYISIPVIHEQNVTRPAAQ
PSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRSSVQGASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRP
QQPMTHRETAPVSQPENKPESKPGPVGPELPPGHIPIQVIRKEVDSKPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPSPGPSA
VPSSPKSVATEERAAPSTAPAEATPPKPGEAEAPPKHPGVLKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIEEYLTKEL
LALDSVDPEGRADVRQARRDGVRKVQTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGKKNAGNA
EDPHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>575</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..575</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSAATHSPMMQVASGNGDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFFVDHNSRTTTWNDPRVPSEGPKET
PSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYPQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQPGMQRFRTEAAAAAPQRSQSPLRGMP
ETTQPDKQCGQVAAAAAAQPPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPRGYISIPVIHEQNVTRPAAQ
PSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRSSVQGASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRP
QQPMTHRETAPVSQPENKPESKPGPVGPELPPGHIPIQVIRKEVDSKPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPSPGPSA
VPSSPKSVATEERAAPSTAPAEATLPKPGEAEAPPKHPGVLKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIEEYLTKEL
LALDSVDPEGRADVRQARRDGVRKVQTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGKKNAGNA
EDPHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>574</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..574</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSAATHSPMMQVASGNGDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFFVDHNSRTTTWNDPRVPSEGPKET
PSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYPQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQPGMQRFRTEAAAAAPQRSQSPLRGMP
ETTQPDKQCGQVAAAAAAQPPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPRGYISIPVIHEQNVTRPAAQ
PSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRSSVQGASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRP
QPMTHRETAPVSQPENKPESKPGPVGPELPPGHIPIQVIRKEVDSKPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPSPGPSAV
PSSPKSVATEERAAPSTAPAEATLPKPGEAEAPPKHPGVLKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIEEYLTKELL
ALDSVDPEGRADVRQARRDGVRKVQTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGKKNAGNAE
DPHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>575</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..575</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q14">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSAATHSPMMQVASGNGDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFFVDHNSRTTTWNDPRVPSEGPKET
PSSANGPSREGSRLPPAREGHPVYPQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPQPGMQRFRTEAAAAAPQRSQSPLRGMP
ETTQPDKQCGQVAAAAAAQPPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSSGRSSLGSHQLPRGYISIPVIHEQNVTRPAAQ
PSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRSSVQGASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRP
QQPMTHRETAPVSQPENKPESKPGPVGPELPPGHIPIQVIRKEVDSKPVSQKPPPPSEKVEVKVPPAPVPCPPPSPGPSA
VPSSPKSVATEERAAPSTAPAEATPPKPGEAEAPPKHPGVLKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIEEYLTKEL
```

LALDSVDPEGRADVRQARRDGVRKVQTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGKKNAGNA
EDPHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNPAAP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療罹患澱粉樣變性或處於發生澱粉樣變性風險之患者的方法，其包含：

向該患者投與治療有效量之藥劑，其中該藥劑調節編碼BCL2相關抗凋亡基因(athanogene) 3 (BAG3)之核酸、BAG3蛋白或BAG3肽之表現或量，藉此治療澱粉樣變性。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該編碼BAG3之核酸包含表現BAG3蛋白或其活性片段之表現載體。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該表現載體進一步包含啟動子，該啟動子包含誘導型啟動子、組成型(constitutive)啟動子、雙順反子(bicistronic)啟動子，或組織特異性啟動子。

【請求項4】

如請求項2或3之方法，其中該表現載體包含病毒載體、親心性(cardiotropic)載體、質體，或酵母載體。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中親心性載體包含腺病毒載體、腺相關病毒載體(AAV)、科沙奇病毒載體(coxsackie virus vector)、巨細胞病毒載體、埃-巴二氏病毒載體(Epstein-Barr virus vector)、小病毒載體，或肝炎病毒載體。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該AAV載體包含與AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7m AAV8、AAV9、AAV10、AAV11或AAV12中之任一者具有90%或更高序列一致性的衣殼蛋白。

【請求項7】

如請求項2或3之方法，其中該表現載體為假型病毒載體。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該患者患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)或處於患有射出分率保留型心臟衰竭(HFpEF)之風險。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中與年齡、性別及/或人種匹配之對照相比，該患者患有心臟澱粉樣蛋白沉積或心臟澱粉樣蛋白增加或處於患有心臟澱粉樣蛋白沉積或心臟澱粉樣蛋白增加之風險。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該患者在心臟組織中表現低於正常水平之BAB3。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該澱粉樣變性包含心臟澱粉樣變性或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中該患者在運甲狀腺素蛋白(transthyretin)(ATTAR)基因中不具有突變或缺陷。

【請求項13】

如請求項2至12中任一項之方法，其中該表現載體進一步包含啟動

子，該啟動子視情況包含誘導型啟動子、組成型啟動子、雙順反子啟動子，或組織特異性啟動子。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該誘導型啟動子賦予在心臟組織或CNS中表現。

【請求項15】

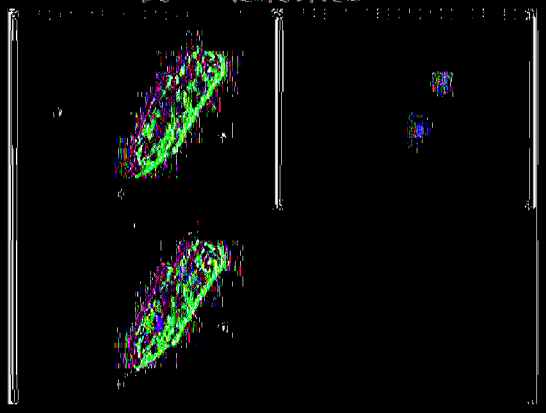
如請求項2至14中任一項之方法，其中該表現載體進一步包含AAV反向末端重複序列(ITR)。

【請求項16】

如請求項2至14中任一項之方法，其中該表現載體進一步包含聚腺苷酸化序列及/或終止密碼子。

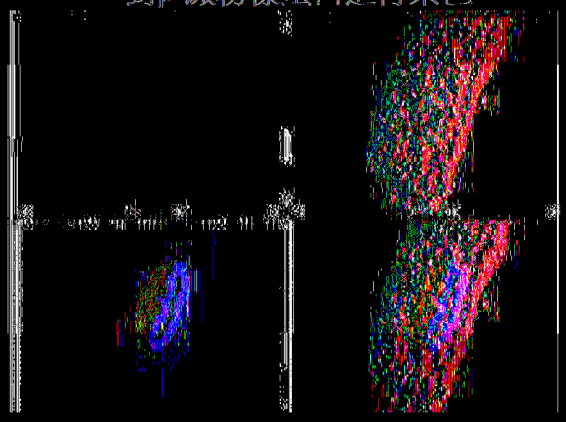
【發明圖式】

對APP進行染色

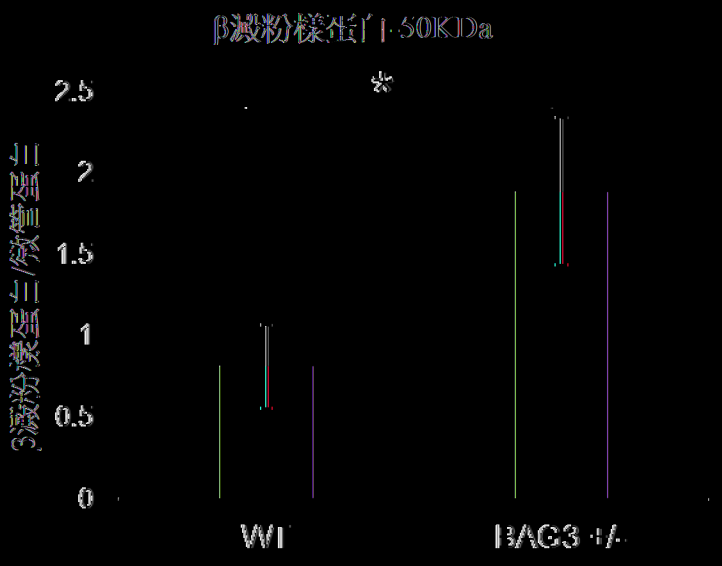


【圖1A】

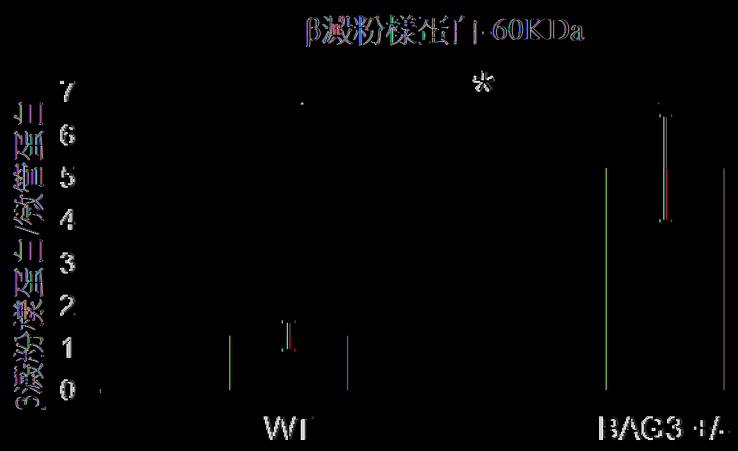
對β-澱粉樣蛋白進行染色



【圖1B】


β澱粉樣蛋白-50KDa
*
2.5
2
1.5
1
0.5
0
β澱粉樣蛋白/微管蛋白
WT
BAG3 +/-

(圖2A)


β澱粉樣蛋白-60KDa
*
7
6
5
4
3
2
1
0
β澱粉樣蛋白/微管蛋白
WT
BAG3 +/-

(圖2B)