

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010129761/10, 19.12.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.12.2007 US 61/008,825

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2012 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.07.2010(86) Заявка РСТ:  
CA 2008/002269 (19.12.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/079790 (02.07.2009)Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3 этаж,  
"Гоулингз Интернэшнл Инк."(71) Заявитель(и):  
**АНГИОЧЕМ ИНК. (СА)**(72) Автор(ы):  
**БЕЛИВО Ричард (СА),  
ДЕМЁЛЬ Мишель (СА),  
ШЕ Кристиан (СА),  
РЕЖИНА Энтони (СА)**(54) КОНЬЮГАТЫ ПОЛИПЕПТИДОВ С НУКЛЕИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ

## (57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее полипептид с аминокислотной последовательностью, имеющей, по меньшей мере, 70% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№1-105 и 107-112, которая конъюгирована с молекулой нуклеиновой кислоты.

2. Соединение по п.1, в котором идентичность аминокислотной последовательности составляет, по меньшей мере, 80%.

3. Соединение по п.1, в котором идентичность аминокислотной последовательности составляет, по меньшей мере, 90%.

4. Соединение по п.1, в котором полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID №№1-105 и 107-112.

5. Соединение по п.4, в котором полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID №№5, 8, 67, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 90, 91 и 97.

6. Соединение по п.5, в котором полипептид содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID №97.

7. Соединение по п.1, которое способно эффективно проходить через гематоэнцефалический барьер млекопитающего.

8. Соединение по п.1, в котором полипептид имеет длину от 10 до 50 аминокислот.

9. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота представляет собой молекулу рибонуклеиновой кислоты (РНК).

10. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота имеет длину от 15 до 25 аминокислот.

11. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота представляет собой молекулу короткой интерферирующей РНК (киРНК).

12. Соединение по п.11, в котором молекула киРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), супероксиддисмутазы 1 (SOD-1), гентингтина (Htt),  $\alpha$ -секретазы,  $\beta$ -секретазы (BACE),  $\gamma$ -секретазы, белка-предшественника амилоида (APP), сортирующего нексина-6 (SNX6), LINGO-1, Nogo-A, Nogo-рецептора 1 (NgR-1) и  $\alpha$ -синуклеина.

13. Соединение по п.12, в котором молекула киРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR).

14. Соединение по п.11, в котором молекула киРНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

15. Соединение по п.11, в котором молекула киРНК содержит нуклеотидную последовательность, содержащую любую из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

16. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота представляет собой молекулу короткой шпилечной РНК (кшРНК).

17. Соединение по п.16, в котором молекула кшРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего бета-фактора роста (TGF-бета), Her2/neu (ErbB), рецептора VEGF (VEGFR), рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), киназы фокальной адгезии, циклин-зависимой киназы, src-киназы, syk-ZAP70-киназы, btk-киназы, raf-киназы, тар-киназы, wnt-киназы, ras-ГТФазы, с-myc, эстрогена, рецептора эстрогена, сурвивина, Bcl-2, Bcl-xL или mdm2.

18. Соединение по п.17, в котором молекула кшРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR).

19. Соединение по п.16, в котором молекула кшРНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

20. Соединение по п.16, в котором молекула кшРНК содержит нуклеотидную последовательность, содержащую любую из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

21. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота представляет собой молекулу двухнитевой РНК (днРНК).

22. Соединение по п.21, в котором молекула днРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), супероксиддисмутазы 1 (SOD-1), гентингтина (Htt),  $\alpha$ -секретазы,  $\beta$ -секретазы (BACE),  $\gamma$ -секретазы, белка-предшественника амилоида (APP), сортирующего нексина-6 (SNX6), LINGO-1, Nogo-A, Nogo-рецептора 1 (NgR-1) или  $\alpha$ -синуклеина.

23. Соединение по п.22, в котором молекула днРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR).

24. Соединение по п.11, в котором молекула днРНК содержит нуклеотидную

последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

25. Соединение по п.21, в котором молекула днРНК содержит нуклеотидную последовательность, содержащую любую из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

26. Соединение по п.1, в котором нуклеиновая кислота представляет собой молекулу микроРНК (миРНК).

27. Соединение по п.26, в котором молекула миРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), супероксиддисмутазы 1 (SOD-1), гентингтина (Htt),  $\alpha$ -секретазы,  $\beta$ -секретазы (BACE),  $\gamma$ -секретазы, белка-предшественника амилоида (APP), сортирующего нексина-6 (SNX6), LINGO-1, Nogo-A, Nogo-рецептора 1 (NgR-1) или  $\alpha$ -синуклеина.

28. Соединение по п.27, в котором молекула миРНК вызывает сайленсинг рецептора эпидермального фактора роста млекопитающих (EGFR).

29. Соединение по п.26, в котором молекула миРНК содержит нуклеотидную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

30. Соединение по п.26, в котором молекула миРНК содержит нуклеотидную последовательность, содержащую любую из последовательностей, представленных в SEQ ID №№117-119.

31. Соединение по п.1, которое очищено.

32. Соединение по п.1, в котором полипептид вырабатывается посредством рекомбинантной генетической технологии.

33. Соединение по п.1, в котором полипептид вырабатывается посредством химического синтеза.

34. Композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

35. Композиция, содержащая соединение по п.1, в которой указанный полипептид дополнительно конъюгируется с агентом.

36. Композиция по п.35, в которой агент представляет собой алкилирующий агент, антибиотик, антинеопластический агент, антиметаболический агент, антипролиферативный агент, ингибитор тубулина, ингибитор топоизомеразы I или II, фактор роста, гормональный агонист или антагонист, апоптотический агент, иммуномодулятор или радиоактивный агент.

37. Композиция по п.35, в которой агент представляет собой терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из доксорубицина, метотрексата, камптотецина, гомокамптотецина, тиоколхицина, колхицина, комбretастатина, винбластина, этопозида, циклофосфамида, таксотера, мелфалана, хлорамбуцила, комбрестатина А-4, подофиллотоксина, ризоксины, ризоксины-d, долистатина, таксола, CC1065, анзамитоцина p3, майтансиноида и любой их комбинации.

38. Композиция по п.35, в которой агент представляет собой паклитаксел.

39. Композиция по п.35, в которой агент представляет собой антитело или фрагмент антитела.

40. Способ лечения субъекта, страдающего нейродегенеративным заболеванием, который включает введение указанному субъекту соединения по п.1 в терапевтически эффективном количестве.

41. Способ по п.40, в котором нейродегенеративное заболевание представляет

собой рассеянный склероз, шизофрению, эпилепсию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (БАС) или инсульт.

42. Способ лечения млекопитающего, страдающего лизосомной болезнью накопления, который включает введение млекопитающему соединения по п.1 в терапевтически эффективном количестве.

43. Способ по п.42, в котором лизосомная болезнь накопления представляет собой мукополисахаридоз (МПС-I; т.е. синдром Гурлера, синдром Шейе), МПСII (синдром Хантера), МПС-IIIА (синдром Санфилиппо А), MPS-IIIB (синдром Санфилиппо В), МПС-IIIС (синдром Санфилиппо С), МПС-IIIД (синдром Санфилиппо D), МПС-VII (синдром Сляя), болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, болезнь Вольмана, болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандоффа, метахроматическую лейкодистрофию или болезнь Краббе.

44. Способ лечения млекопитающего, страдающего раком, который включает введение млекопитающему соединения по п.1 в терапевтически эффективном количестве.

45. Способ по п.44, в котором рак является раком головного мозга или центральной нервной системы (ЦНС).

46. Способ по п.44, в котором рак является опухолью головного мозга, метастазом опухоли головного мозга или опухолью, которая метастазировала в головной мозг.

47. Способ по п.44, в котором рак является глиомой или глиобластомой.

48. Способ по п.44, в котором рак является гепатоцеллюлярной карциномой.

49. Способ по п.44, в котором рак является раком легких.

50. Способ синтезирования соединения по п.1, включающий конъюгирование полипептида, содержащего аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 80% идентичность последовательности с любой из последовательностей, представленных в SEQ ID №№1-105 и 107-112, с нуклеиновой кислотой.

51. Способ по п.50, в котором конъюгирование включает ковалентную связь.

52. Способ по п.51, в котором ковалентная связь представляет собой дисульфидную связь.