



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020107729, 26.07.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.07.2017 US 62/537,486

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2021 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.02.2020(86) Заявка РСТ:
IV 2018/055592 (26.07.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/021233 (31.01.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

НОВАРТИС АГ (СН)

(72) Автор(ы):

**ФОЙЕРБАХ, Доминик (СН),
НОЙМАНН, Ульф (СН)**(54) **ВАРИАНТЫ TREM2, УСТОЙЧИВЫЕ К ДЕЙСТВИЮ ШЕДДАЗЫ**

(57) Формула изобретения

1. Нуклеиновая кислота, содержащая последовательность, кодирующую мутантный вариант TREM2 человека, устойчивый к расщеплению шеддазой.

2. Нуклеиновая кислота по п. 1, где шеддаза представляет собой ADAM17 или ADAM10.

3. Нуклеиновая кислота по п. 1, где шеддаза представляет собой ADAM17.

4. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит "стеблевой" участок, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 33-40.

5. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит "стеблевой" участок, состоящий из аминокислотной последовательности, выбранной из любой из SEQ ID NO: 33-40.

6. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит "стеблевой" участок, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 33-35.

7. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит "стеблевой" участок, состоящий из аминокислотной последовательности, выбранной из любой из SEQ ID NO: 33-35.

8. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 41-48.

9. Нуклеиновая кислота по п. 1, где мутантный вариант TREM2 человека содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 41-48.
10. Нуклеиновая кислота по п. 1, где последовательность содержит любую из SEQ ID NO: 67-74.
11. Нуклеиновая кислота по п. 1, дополнительно содержащая промотор.
12. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор представляет собой конститутивный промотор.
13. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор представляет собой индуцибельный промотор.
14. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор представляет собой синтетический промотор.
15. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор представляет собой промотор, специфический в отношении типа клеток.
16. Нуклеиновая кислота по п. 15, где промотор специфически управляет экспрессией нуклеиновой кислоты в клетках микроглии, макрофагах или дендритных клетках.
17. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор выбран из промотора гена TREM2, промотора гена TMEM119, промотора гена Hexb, промотора гена IBA1, промотора гена CD45, промотора гена CD11b, промотора гена Cst7, промотора гена Lpl, промотора гена Csf1, промотора гена Cs1R, промотора гена Itgax, промотора гена Clec7a, промотора гена Lilrb4, промотора гена Tyrobp, промотора гена Ctsb, промотора гена Ctsd, промотора гена B2m, промотора гена Lyz2, промотора гена Cx3cr1, промотора гена Cst3, промотора гена Ctss, промотора гена P2ry12, промотора гена C1qa или промотора гена C1qb.
18. Нуклеиновая кислота по п. 11, где промотор представляет собой промотор гена TREM2.
19. Нуклеиновая кислота по п. 1, дополнительно содержащая сигнал полиаденилирования.
20. Нуклеиновая кислота по п. 1, дополнительно содержащая вторую последовательность, кодирующую белок DAP12.
21. Нуклеиновая кислота по п. 20, где белок DAP12 содержит SEQ ID NO: 49.
22. Нуклеиновая кислота по п. 20, где белок DAP12 состоит из SEQ ID NO: 49.
23. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 20-22, где нуклеиновая кислота содержит внутренний сайт посадки рибосомы, вышележащий по отношению ко второй последовательности.
24. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 20-22, где нуклеиновая кислота содержит последовательность 2A, вышележащую по отношению ко второй последовательности, где последовательность 2A выбрана из любой из SEQ ID NO: 52-66.
25. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-24.
26. Вектор по п. 25, где вектор выбран из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, космиды или вирусного вектора.
27. Вектор по п. 26, где вирусный вектор выбран из вектора на основе любого из следующих вирусов: лентивируса, аденовируса, аденоассоциированного вируса (AAV), вируса простого герпеса (HSV), парвовируса, ретровируса, вируса осповакцины, вируса Синбис, вируса гриппа, реовируса, вируса ньюкаслской болезни (NDV), вируса кори, вируса везикулярного стоматита (VSV), полиовируса, поксвируса, вируса долины Сенека, вируса Коксаки, энтеровируса, вируса миксомы или вируса Мараба.
28. Вектор по п. 26, где вирусный вектор представляет собой лентивирусный вектор.
29. Вектор по п. 26, где вирусный вектор представляет собой вектор на основе AAV.
30. Вектор по п. 25, дополнительно содержащий селективируемый маркер.
31. Клетка, содержащая нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-24 или вектор по

любому из пп. 25-30.

32. Клетка по п. 31, где клетка выбрана из макрофага, дендритной клетки или клетки микроглии.

33. Клетка по п. 31 или 32, где клетка экспрессирует выявляемый маркер.

34. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 33-40.

35. Полипептид по п. 34, где полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 41-48.

36. Способ повышения уровня экспрессии TREM2 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-24, вектора по любому из пп. 25-30, клетки по любому из пп. 31-33.

37. Способ лечения связанного с TREM2 заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-24, вектора по любому из пп. 25-30, клетки по любому из пп. 31-33.

38. Способ по п. 36, где у субъекта имеется связанное с TREM2 заболевание или нарушение.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где субъект представляет собой человека.

40. Способ по любому из пп. 37-39, где связанное с TREM2 заболевание или нарушение представляет собой нейровоспалительное или нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Насу-Хакола, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза (ALS), энцефалита с антителами к NMDA-рецепторам, аутизма, волчанки головного мозга (NP-SLE), химиоиндуцированной периферической нейропатии (CIPN), посттерапевтической невралгии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), эпилепсии, синдрома Гийена-Барре (GBS), миозита с тельцами включения, заболеваний лизосомального накопления, сфингомиелинлипидоза (Ниманна-Пика С), мукополисахаридоза II/ IIIВ, метахроматической лейкоцистозии, мультифокальной моторной нейропатии, тяжелой миастении, болезни Бехчета с вовлечением нервных структур, оптиконейромиелита (NMO), неврита зрительного нерва, полимиозита, дерматомиозита, энцефалита Расмуссена, синдрома Ретта, инсульта, поперечного миелита, травматического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга, вирусного энцефалита или бактериального менингита.

41. Способ по любому из пп. 37-39, где связанное с TREM2 заболевание или нарушение представляет собой болезнь Альцгеймера.

42. Способ по любому из пп. 37-39, где связанное с TREM2 заболевание или нарушение представляет собой лобно-височную деменцию.

43. Способ по любому из пп. 36-42, где нуклеиновую кислоту, вектор или клетку вводят субъекту внутривенным, внутричерепным, интратекальным, подкожным или интраназальным путем.

44. Способ по любому из пп. 36-43, где способ дополнительно включает введение субъекту второго средства.

45. Способ по любому из пп. 36-44, где способ дополнительно включает проведение анализа уровня TREM2 человека на клеточной поверхности в образце, полученном от субъекта.

46. Способ по п. 45, где образец предусматривает спинномозговую жидкость.

47. Способ по п. 45, где уровень TREM2 человека на клеточной поверхности в образце определяют с помощью анализа, выбранного из проточной цитометрии, иммуногистохимического исследования, вестерн-блоттинга, иммунофлуоресцентного

анализа, радиоиммуноанализа (RIA), твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) или позитронно-эмиссионной томографии (PET).

48. Применение нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-24, вектора по любому из пп. 25-30, клетки по любому из пп. 31-33 или полипептида по п. 34 или 35 для лечения у субъекта, связанного с TREM2 заболевания или нарушения.

49. Применение нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-24, вектора по любому из пп. 25-30, клетки по любому из пп. 31-33 или полипептида по п. 34 или 35 в изготовлении лекарственного препарата для лечения у субъекта, связанного с TREM2 заболевания или нарушения.

А 6277010202 RU

RU 2020107729 А