



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016128557, 29.12.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.12.2013 US 61/921,504;  
07.03.2014 US 61/949,597

(43) Дата публикации заявки: 01.02.2018 Бюл. № 04

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.07.2016(86) Заявка РСТ:  
US 2014/072484 (29.12.2014)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/100446 (02.07.2015)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**КЬЮРЛАБ ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ВЕНАНЦИ Франко (IT),  
КОНЧЕТТИ Антонио (IT),  
САББЬЕТИ Мария Джованна (IT),  
АГАС Димитриос (IT),  
ГАБАЙ Владимир (US),  
ШИФРИН Виктор (US),  
ШЕРМАН Майкл (US),  
ШНАЙДЕР Александр (US)**(54) **МЕТОДЫ И КОМПОЗИЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С р62 / SQSTM1, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И  
ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВОСПАЛЕНИЕМ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ модулировать экспрессию провоспалительного цитокина у субъекта, включающий введение указанному субъекту средство, содержащее:

а. по меньшей мере, 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта; или,

б. р62/SQSTM1 кодирующей нуклеиновой кислоты, в которой указанная р62/SQSTM1 кодируемая нуклеиновая кислота, кодирует по меньшей мере 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта.

2. Способ по п.1, в котором указанный провоспалительный цитокин выбран из группы, состоящей из: TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1b, RANTES, IL-17, IL-23, CCL-1, MCP-5 и CXCL2.

3. Способ модулировать экспрессию остеогенных транскрипционных факторов у субъекта, включающий введение указанному субъекту средства, содержащему:

а. по меньшей мере, 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его вариант; или,  
б. р62/SQSTM1 кодирующей нуклеиновой кислоты, в которой указанный р62/SQSTM1 кодируемая нуклеиновая кислота, кодирует по меньшей мере 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта.

4. Способ по п.3, в котором указанный остеогенный транскрипционный фактор выбран из группы, включающей osterix и runx2.

5. Способ модулировать экспрессию факторов резорбции кости у субъекта,

включающий введение указанному субъекту средства, содержащему:

а. по меньшей мере, 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его вариант; или,  
б. р62/SQSTM1 кодирующей нуклеиновой кислоты, в которой указанная р62/SQSTM1 кодируемая нуклеиновая кислота, кодирует по меньшей мере 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта.

6. Способ по п.5, в котором указанный фактор резорбции кости выбран из группы, включающей TNF $\alpha$  и RANKL.

7. Способ модуляции экспрессии эндогенного р62/SQSTM1 у субъекта, включающий введение указанному субъекту средства, содержащему:

а. по меньшей мере, 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его вариант; или,  
б. р62/SQSTM1 кодирующей нуклеиновой кислоты, в которой указанная р62/SQSTM1 кодируемая нуклеиновая кислота, кодирует по меньшей мере 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта.

8. Способ для лечения, облегчения, смягчения, задержки наступления, подавления прогрессирования, уменьшения выраженности или уменьшения частоты одного или более симптомов, не связанных с раком хронических воспалительных заболеваний у субъекта, включающий введение указанного средства, содержащему:

а. по меньшей мере, 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его вариант; или,  
б. р62/SQSTM1 кодирующей нуклеиновой кислоты, в которой указанная р62/SQSTM1 кодируемая нуклеиновая кислота, кодирует по меньшей мере 30 аминокислот р62/SQSTM1 полипептида или его варианта.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанный вариант по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или, по меньшей мере на 99% гомологичен SEQ. ID. NO. 2.

10. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанный вариант, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% гомологии последовательности с SEQ. ID. NO. 2.

11. Способ по любому из пп. 1-8, в котором указана р62-кодирующая нуклеиновая кислота, содержащая последовательность SEQ ID NO: 1

12. Способ по любому из пп. 1-8, в котором указанный полипептид р62 или его вариант имеет по меньшей мере одну делецию домена.

13. Способ по п.12, в котором указанное удаление домена выбрано из группы, состоящей из: PB1, ZZ, NLS2, TB, NLS1, NES, LIR, KIR и UBA.

14. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанный агент содержит кодирующую р62 нуклеиновую кислоту, где, указанная кодирующая р62 нуклеиновая кислота, кодирует полипептид, который по меньшей мере на 95% идентичен последовательности SEQ ID NO. 2 и в котором упомянутое кодирование р62 нуклеиновой кислоты составляют плазмид, РНК или вирусный вектор.

15. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что р62/SQSTM1 полипептид или р62/SQSTM1 кодирующая нуклеиновая кислота дополнительно содержат слитый /гибридный полипептид или нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид (слитый/гибридный, соответственно).

16. Способ по любому из пп.1-14, отличающийся тем, что р62/SQSTM1 полипептид или р62/SQSTM1 кодирующая нуклеиновая кислота составляют вакцину и дополнительно включает введение адъюванта указанному субъекту.

17. Способ по п.17, в котором вспомогательное вещество выбрано из группы,

состоящей из указанного: гелевого типа, микробного, твердых частиц, масло-содержащих эмульсий, поверхностно-активных веществ, синтетического адьюванта.

18. Способ по п.8, в котором указаны хронические воспалительные заболевания не связанные с раком выбраны из группы, состоящей из: ожирение, метаболический синдром, диабет 2-го типа, ожирение печени, Болезнь Крона, панкреатит, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, артрит, остеопороз, остеоартрит, рассеянный склероз, псориаз, застойная сердечная недостаточность, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, депрессия, шизофрения, подагра, асбестоз и силикоз.

19. Способ по п.18, в котором указанное нейродегенеративное заболевание выбрано из группы, состоящей из: боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера.

20. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий введение противовоспалительной терапии указанному субъекту.

21. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанный субъект выбран из группы, состоящей из: субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием; субъекта, ранее получавшего терапию для воспалительного заболевания; субъекта с семейной историей воспалительного заболевания и субъекта, предрасположенного к воспалительным заболеваниям.

22. Способ по любому из пп.1-8, в котором указанный агент представляет собой кодирующую рб2 нуклеиновую кислоту и дополнительно содержит стратегию повышения эффективности экспрессии нуклеиновой кислоты рб2 у субъектов.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что стратегия выбрана из группы, состоящей из: самореплицирующегося вирусного репликона, кодона оптимизации, электропорации *in vivo*, включения CpG стимулирующего мотива, включения

последовательности как мишени эндоцитических или убиквитин -процессирующих путей, включая VP22 последовательность вирусного типа 1 болезни Марека, режима «прайминга-усиления) вектор доставки через слизистую оболочку, а также системы доставки нуклеиновой кислоты.

24. Способ по п.23, в котором указанная система доставки нуклеиновой кислоты выбрана из группы, состоящей из: системы доставки полимерного гена, липосомальной системы доставки и системы доставки гена с помощью клеточно-проникающего пептида.

25. Способ по любому из пп.1-8, дополнительно включающий введение противовоспалительного химиотерапевтического или биологического агента.

26. Способ по п.25, в котором указанное химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из: нестероидного противовоспалительного лекарственного средства, глюкокортикоидов, метотрексата, циклоспорина и рапамицина.

27. Способ по п.26, в котором указанный противовоспалительный биологический агент выбран из группы, состоящей из: анти- TNF антитела, антитела анти-IL1, антитело анти-IL-6, анти-IL-6 рецепторного антитела, анти- IL12/23 антитела, анти-IL17 антитела, анти-IL1R антитела, антагониста рецепторов анти-IL1 и растворимого IL-1 рецептора.