



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016118528, 23.06.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.06.2010 US 61/357,774(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена:  
2012158027 28.12.2012(43) Дата публикации заявки: 31.10.2018 Бюл. №  
31

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,  
"ПАТЕНТИКА"

(71) Заявитель(и):

**КУРНА, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**КОЛЛАРД Джозеф (US),  
ХОРКОВА ШЕРМАН Ольга (US),  
ДЕ ЛЕОН Белинда (US),  
КОЙТО Карлос (US),  
ХСЯО Джейн Х. Др. (US)**

**(54) ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АЛЬФА-СУБЪЕДИНИЦЕЙ  
ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМОГО НАТРИЕВОГО КАНАЛА (SCNA), ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ  
ПРИРОДНОГО АНТИСМЫСЛОВОГО ТРАНСКРИПТА ГЕНА SCNA**

**(57) Формула изобретения**

1. Способ увеличения экспрессии полинуклеотида, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) в биологической системе, включающий: осуществление контакта указанной системы с по меньшей мере одним олигонуклеотидом длиной от 11 до 30 нуклеотидов, при этом указанный по меньшей мере один олигонуклеотид имеет по меньшей мере 90% комплементарность с 11-30 последовательными нуклеотидами в природной антисмысловой последовательности для полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA); что приводит к увеличению экспрессии полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), причем указанный олигонуклеотид не представляет собой фосфотиоатный аналог.

2. Способ увеличения экспрессии полинуклеотида, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A) в биологической системе по п. 1, включающий: осуществление контакта указанной биологической системы с по меньшей мере одним олигонуклеотидом, длиной от 11 до 30 нуклеотидов, при этом указанный по меньшей мере один олигонуклеотид, по меньшей мере на 90% комплементарен 11-30 последовательным нуклеотидам в полинуклеотиде, содержащем от 11 до 30 последовательных нуклеотидов в пределах нуклеотидов природного антисмыслового транскрипта: 1-1123 последовательности SEQ ID NO: 12, и 1-2352 последовательности SEQ ID NO: 13, 1-267 последовательности SEQ ID NO: 14, 1-1080 последовательности SEQ ID NO: 15, 1-173 последовательности SEQ ID NO: 16, 1-618 последовательности SEQ ID NO: 17, 1-871 последовательности SEQ ID NO: 18, 1-304

последовательности SEQ ID NO: 19, 1-293 последовательности SEQ ID NO: 20, 1-892 последовательности SEQ ID NO: 21, 1-260 последовательности SEQ ID NO: 22, 1-982 последовательности SEQ ID NO: 23, 1-906 последовательности SEQ ID NO: 24, 1-476 последовательности SEQ ID NO: 25, 1-285 последовательности SEQ ID NO: 26, 1-162 последовательности SEQ ID NO: 27, и 1-94 последовательности SEQ ID NO: 28; что приводит к увеличению экспрессии полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A).

3. Способ увеличения экспрессии полинуклеотида, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) в биологической системе, включающий: осуществление контакта указанной системы с по меньшей мере одним антисмысловым олигонуклеотидом, имеющим длину от 11 до 30 нуклеотидов, который нацелен на и специфично гибридизуется с участком природного антисмыслового олигонуклеотида для полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA); что приводит к увеличению экспрессии полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), причем указанный олигонуклеотид не представляет собой фосфотиоатный аналог.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что экспрессия полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A) увеличивается *in vivo* или *in vitro* по сравнению с контролем.

5. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один антисмысловый олигонуклеотид нацелен на природный антисмысловый олигонуклеотид для полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A), при этом указанный природный антисмысловый олигонуклеотид выбран из группы состоящей из 11-30 последовательных нуклеотидов в пределах нуклеотидов природных антисмысловых транскриптов 1-1123 последовательности SEQ ID NO: 12, и 1-2352 последовательности SEQ ID NO: 13, 1-267 последовательности SEQ ID NO: 14, 1-1080 последовательности SEQ ID NO: 15, 1-173 последовательности SEQ ID NO: 16, 1-618 последовательности SEQ ID NO: 17, 1-871 последовательности SEQ ID NO: 18, 1-304 последовательности SEQ ID NO: 19, 1-293 последовательности SEQ ID NO: 20, 1-892 последовательности SEQ ID NO: 21, 1-260 последовательности SEQ ID NO: 22, 1-982 последовательности SEQ ID NO: 23, 1-906 последовательности SEQ ID NO: 24, 1-476 последовательности SEQ ID NO: 25, 1-285 последовательности SEQ ID NO: 26, 1-162 последовательности SEQ ID NO: 27, и 1-94 последовательности SEQ ID NO: 28.

6. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид нацелен на нуклеотидную последовательность, содержащую кодирующие и/или некодирующие нуклеотидные последовательности полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A).

7. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид нацелен на перекрывающиеся или неперекрывающиеся последовательности полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A).

8. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид дополнительно содержит одну или более модификаций, выбранных из: по меньшей мере одного модифицированного остатка сахара, по меньшей мере одной модифицированной межнуклеозидной связи, по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида и их комбинаций.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, выбранный из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка

сахара и их комбинаций.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, выбранную из: 2'-О-метоксиэтила (МОЭ), 2'-фтор, алкилфосфоната, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанные одна или более модификаций включают по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, выбранный из: пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, арабинонуклеиновой кислоты (2'-дезоксид-2'-фтор-β-D-арабинонуклеиновой кислоты, FANA), их аналога, производного и комбинаций.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну из олигонуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NOS: 29-94.

13. Способ увеличения экспрессии гена альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) в клетках или тканях млекопитающих *in vivo* или *in vitro*, включающий: осуществление контакта указанных клеток или тканей с по меньшей мере одним олигонуклеотидом длиной приблизительно от 11 до 30 нуклеотидов, специфичным к некодирующим и/или кодирующим последовательностям природной антисмысловой цепи полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), при этом указанный по меньшей мере один антисмысловый олигонуклеотид имеет по меньшей мере 90% идентичность последовательности с 11 по 30 последовательных нуклеотидов в пределах по меньшей мере одной нуклеотидной последовательности, соответствующей SEQ ID NOS: 1-11, причем указанный олигонуклеотид не представляет собой фосфотиоатный аналог; и увеличение экспрессии гена альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) в клетках или тканях млекопитающих *in vivo* или *in vitro*.

14. Олигонуклеотид, длиной от 11 до 30 нуклеотидов, при этом указанный олигонуклеотид представляет собой соединение, которое специфически гибридизуется с комплементарной областью природного антисмыслового олигонуклеотида гена альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) и увеличивает экспрессию указанного гена альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) *in vivo* или *in vitro* по сравнению с нормальным контролем, причем указанный олигонуклеотид не представляет собой фосфотиоатный аналог.

15. Олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид имеет длину от 11 до 30 нуклеотидов и указанный природный антисмысловый олигонуклеотид выбран из группы, состоящей из нуклеотидов природного антисмыслового транскрипта 1-1123 последовательности SEQ ID NO: 12, и 1-2352 последовательности SEQ ID NO: 13, 1-267 последовательности SEQ ID NO: 14, 1-1080 последовательности SEQ ID NO: 15, 1-173 последовательности SEQ ID NO: 16, 1-618 последовательности SEQ ID NO: 17, 1-871 последовательности SEQ ID NO: 18, 1-304 последовательности SEQ ID NO: 19, 1-293 последовательности SEQ ID NO: 20, 1-892 последовательности SEQ ID NO: 21, 1-260 последовательности SEQ ID NO: 22, 1-982 последовательности SEQ ID NO: 23, 1-906 последовательности SEQ ID NO: 24, 1-476 последовательности SEQ ID NO: 25, 1-285 последовательности SEQ ID NO: 26, 1-162 последовательности SEQ ID NO: 27, и 1-94 последовательности SEQ ID NO: 28.

16. Олигонуклеотид, длиной от 11 до 30 нуклеотидов, по п. 14, который дополнительно содержит по меньшей мере одну модификацию, при этом указанная по меньшей мере одна модификация выбрана из: по меньшей мере одного модифицированного остатка сахара; по меньшей мере одной модифицированной

межнуклеотидной связи; по меньшей мере одного модифицированного нуклеотида и их комбинаций.

17. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна модификация включает межнуклеотидную связь, выбранную из группы, состоящей из: алкилфосфоната, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

18. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеотид, при этом указанный модифицированный нуклеотид выбран из: пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты, их аналога, производного и комбинации.

19. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: алкилфосфоната, алкилфосфонотиоата, фосфорамидата, карбамата, карбоната, триэфирфосфата, ацетамидата, карбоксиметилового эфира и их комбинаций.

20. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные нуклеотиды, выбранные из: пептидо-нуклеиновых кислот, закрытых нуклеиновых кислот, их аналогов, производных и их комбинации.

21. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный остаток сахара, выбранный из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка сахара и их комбинации.

22. Олигонуклеотид по п. 16, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит множество модификаций, при этом указанные модификации включают модифицированные остатки сахаров, выбранные из: 2'-О-метоксиэтил-модифицированного остатка сахара, 2'-метокси-модифицированного остатка сахара, 2'-О-алкил-модифицированного остатка сахара, бициклического остатка сахара и их комбинации.

23. Олигонуклеотид по п. 15, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид имеет длину по меньшей мере примерно от 11 до 30 нуклеотидов и гибридизуется с природной антисмысловой цепью полинуклеотида, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A), при этом указанный олигонуклеотид увеличивает экспрессию полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A).

24. Олигонуклеотид по п. 15, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид гибридизуется с и увеличивает экспрессию по меньшей мере одного полинуклеотида, кодирующего альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала типа I (SCN1A) *in vivo* или *in vitro* по сравнению с нормальным контролем.

25. Олигонуклеотид по п. 15, отличающийся тем, что указанный олигонуклеотид содержит последовательности, соответствующие SEQ ID NOS: 29-94.

26. Фармацевтическая композиция для предотвращения и/или лечения заболевания или состояния, ассоциированного с по меньшей мере одним полинуклеотидом, кодирующим альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) и/или по меньшей мере одним продуктом, который он кодирует, при этом указанная композиция содержит эффективное количество одного или более олигонуклеотидов длиной от 11 до 30 нуклеотидов, специфичных к одному или более полинуклеотидам альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), по п. 14 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Фармацевтическая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанные олигонуклеотиды имеют по меньшей мере примерно 40% идентичность последовательности по сравнению с любой из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NOS: 29-94.

28. Фармацевтическая композиция по п. 26, отличающаяся тем, что указанные олигонуклеотиды содержат нуклеотидные последовательности, соответствующие SEQ ID NOS: 29-94.

29. Фармацевтическая композиция по п. 28, отличающаяся тем, что олигонуклеотиды, соответствующие SEQ ID NOS: 29-94, дополнительно содержат одну или более модификаций или замен.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, отличающаяся тем, что указанные одна или более модификаций выбраны из: метилфосфоната, пептидо-нуклеиновой кислоты, закрытой нуклеиновой кислоты и их комбинаций.

31. Способ предотвращения или лечения заболевания, ассоциированного с по меньшей мере одним полинуклеотидом, кодирующим альфа-субъединицу потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) и/или по меньшей мере одним продуктом, который он кодирует, включающий: введение пациенту терапевтически эффективной дозы по меньшей мере одного олигонуклеотида, имеющего длину от 11 до 30 нуклеотидов, который связывается с природной антисмысловой последовательностью указанного по меньшей мере одного полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) и увеличивает экспрессию указанного по меньшей мере одного полинуклеотида альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), причем указанный олигонуклеотид не представляет собой фосфотиоатный аналог; что приводит к предотвращению или лечению заболевания, ассоциированного с указанным по меньшей мере одним полинуклеотидом альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA) и/или по меньшей мере одним кодируемым им продуктом.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что заболевание, ассоциированное с указанным по меньшей мере одним полинуклеотидом альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (SCNA), выбрано из: заболевания или расстройства, ассоциированного с аномальной функцией и/или экспрессией гена SCNA, неврологического заболевания или расстройства, конвульсий, боли (включая хроническую боль), нарушенной электрической возбудимости, сопряженной с дисфункцией натриевого канала, заболевания или расстройства, ассоциированного с дисфункцией натриевого канала, заболевания или расстройства, ассоциированного с неправильной регуляцией активности альфа-субъединицы потенциалзависимого натриевого канала (например, паралича, гиперкалиемического периодического паралича, врожденной парамииотонии, обостряемой действием калия миотонии, синдрома 3 удлиненного интервала QT, заболевания двигательных замыкательных пластинок, атаксии и т.д.), заболевания желудочно-кишечного тракта, возникшего вследствие дисфункции энтеральной нервной системы (например, колита, илеита, синдрома воспаленного кишечника и т.д.), сердечно-сосудистого заболевания или расстройства (например, гипертензии, застойной сердечной недостаточности и т.д.); заболевания или расстройства уrogenитального тракта с вовлечением симпатической и парасимпатической иннервации (например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, импотенции); заболевания или расстройства, ассоциированного с нервно-мышечной системой (например, мышечной дистрофии, рассеянного склероза, эпилепсии, аутизма, мигрени (например, спорадических и семейных гемиплегических мигреней и т.д.), тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (SMEI), генерализованной эпилепсии с фебрильными припадками плюс (ГЭФП+; GEFS+) и

т.д.), и ассоциированной с геном SCNA эпилепсии.

R U 2 0 1 6 1 1 8 1 0 2 A 8 2 5 8 1 1 8 5 2 8 A

R U 2 0 1 6 1 1 8 5 2 8 A