

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Čestica rekombinantnog adeno-povezanog virusa (rAAV) za upotrebu u postupku isporuke rAAV-a u središnji živčani sustav (SŽS) sisavca, naznačena time što se čestica rAAV primjenjuje u striatum sisavca isporukom poboljšanom konvekcijom (CED), pri čemu čestica rAAV sadrži vektor rAAV koji kodira heterolognu nukleinsku kiselinu koja je eksprimirana barem u okcipitalnom korteksu i/ili sloju IV moždane kore i strijatuma sisavca, pri čemu čestica rAAV sadrži AAV serotip 2 (AAV2) kapsid, te pri čemu se čestica rAAV primjenjuje na najmanje jedno mjesto u kaudatnoj jezgri i dva mjesta u putamenu u svakoj hemisferi strijatuma.
2. Čestica rekombinantnog adeno-povezanog virusa (rAAV) za upotrebu u postupku liječenja poremećaja SŽS-a kod sisavca, naznačena time što se učinkovita količina čestice rAAV primjenjuje u striatum sisavca isporukom poboljšanom konvekcijom (CED), pri čemu čestica rAAV sadrži vektor rAAV koji kodira heterolognu nukleinsku kiselinu koja je eksprimirana u barem okcipitalnom korteksu i/ili sloju IV moždane kore i strijatuma sisavca, pri čemu čestica rAAV sadrži AAV2 kapsid, te pri čemu se čestica rAAV primjenjuje na najmanje jedno mjesto u kaudatnoj jezgri i dva mjesta u putamenu u svakoj hemisferi strijatuma.
3. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 2, naznačena time što je poremećaj SŽS-a Huntingtonova bolest, pri čemu po izboru heterologna nukleinska kiselina kodira terapijski polipeptid ili terapijsku nukleinsku kiselinu koja inhibira ekspresiju huntingtina (HTT) ili inhibira nakupljanje HTT u stanicama SŽS-a sisavca.
4. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 3, naznačena time što heterologna nukleinska kiselina kodira terapijsku miRNA koja cilja na huntingtin, i pri čemu po izboru huntingtin sadrži mutaciju povezanu s Huntingtonovom bolešću.
5. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 2, naznačena time što je poremećaj SŽS-a Parkinsonova bolest, te pri čemu po izboru heterologna nukleinska kiselina kodira terapijski polipeptid, pri čemu je po izboru terapijski polipeptid faktor rasta koji potječe od glija (GDNF), faktor rasta koji potječe iz mozga (BDNF), tirozin hidroksilaza (TH), GTP-ciklohidrolaza (GTPCH), i/ili aminokiselinska dekarboksilaza (AADC).
6. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, naznačena time što je sisavac čovjek.
7. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-5, naznačena time što se čestica rAAV primjenjuje na putamen i kaudatnu jezgru strijatuma, pri čemu je omjer čestica rAAV primijenjenih na putamen prema česticama rAAV primijenjenim u kaudatnu jezgru najmanje oko 2:1.
8. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, naznačena time što:
 - (a) heterologna nukleinska kiselina je eksprimirana u prefrontalnim asocijacijskim kortikalnim područjima, premotornom korteksu, primarnim somatosenzornim kortikalnim područjima, senzornom motornom korteksu, parijetalnom korteksu, okcipitalnom korteksu i/ili primarnom motornom korteksu;
 - (b) čestica rAAV prolazi kroz retrogradni ili anterogradni transport u moždanoj kori; i/ili
 - (c) heterologna nukleinska kiselina je dalje eksprimirana u talamusu, subtalamičkoj jezgri, globus pallidus, crnoj tvari i/ili hipokampusu.
9. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-8, naznačena time što vektor rAAV sadrži heterolognu nukleinsku kiselinu okruženu jednom ili više sekvenci AAV invertiranog terminalnog ponavljanja (ITR), pri čemu po izboru:
 - (a) heterologna nukleinska kiselina je okružena s dva AAV ITR-a; i/ili
 - (b) AAV ITR-ovi su AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAVrh8, AAVrh8R, AAV9, AAV10, AAVrh10, AAV11, AAV12, AAV2R471A, AAV DJ, kozji AAV, goveđi AAV, ili mišji AAV serotip ITR-a.
10. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 9, naznačena time što:
 - (a) jedna ili više ITR sekvenci i kapsid čestice rAAV virusa su iz istog AAV serotipa; ili
 - (b) jedna ili više ITR sekvenci i kapsid čestice rAAV virusa su iz različitih AAV serotipova.
11. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-10, naznačena time što je heterologna nukleinska kiselina operativno vezana na promotor, pri čemu po izboru:
 - (a) promotor eksprimira heterolognu nukleinsku kiselinu u stanici SŽS-a, pri čemu po izboru promotor eksprimira heterolognu nukleinsku kiselinu u stanici mozga;
 - (b) promotor eksprimira heterolognu nukleinsku kiselinu u neuronu i/ili glijalnoj stanici, pri čemu po izboru neuron je srednji bodljasti neuron kaudatne jezgre, srednji bodljasti neuron putamena, neuron sloja IV korteksa i/ili neuron sloja V korteksa;
 - (c) promotor je CBA promotor, minimalni CBA promotor, CMV promotor ili GUSB promotor; i/ili
 - (d) promotor se može inducirati.
12. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-11, naznačena time što vektor rAAV sadrži jedan ili više pojačivača, par splice donor/splice akceptor, mjesto pričvršćivanja matriksa, i signal poliadenilacije.
13. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-12, naznačena time što je vektor rAAV samokomplementaran vektor rAAV, pri čemu po izboru vektor sadrži prvu sekvencu nukleinske kiseline koja kodira heterolognu nukleinsku kiselinu i drugu sekvencu nukleinske kiseline koja kodira komplement heterologne nukleinske kiseline, pri čemu prva sekvencu nukleinske kiseline može formirati intralančane bazne parove s drugom sekvencom nukleinske kiseline duž većine ili cijele svoje duljine; i pri čemu su po izboru prva sekvencu

nukleinske kiseline i druga sekvenca nukleinske kiseline povezane mutiranim AAV ITR, pri čemu mutirani AAV ITR sadrži deleciju D regije i sadrži mutaciju sekvence terminalne rezolucije.

14. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-2 i 6-13, naznačena time što heterologna nukleinska kiselina kodira:
- (a) terapijski polipeptid; ili
 - (b) terapijsku nukleinsku kiselinu, pri čemu po izboru terapijska nukleinska kiselina je siRNA, shRNA, RNAi, miRNA, protusmisljena RNA, ribozim ili DNazim.
15. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 14, naznačena time što:
- (a) terapijski polipeptid je enzim, neurotrofni faktor, polipeptid koji ima nedostatak ili je mutiran kod pojedinca s poremećajem povezanim sa SŽS-om, antioksidans, anti-apoptički faktor, anti-angiogeni faktor, te protu-upalni faktor, alfa-sinuklein, kiselina beta-glukozidaza (GBA), beta-galaktozidaza-1 (GLB1), iduronat 2-sulfataza (IDS), galaktozilceramidaza (GALC), manozidaza, alfa-D-manozidaza (MAN2B1), beta-manozidaza (MANBA), pseudoarilsulfataza A (ARSA), N N-acetilglukozamin-1-fosfotransferaza (GNPTAB), kiselina sfingomijelinaza (ASM), Niemann-Pick C protein (NPC1), kiselina alfa-1,4-glukozidaza (GAA), podjedinica heksozaminidaze beta, HEXB, N-sulfoglukozamin sulfohidrolaza (MPS3A), N-alfa-acetilglukozaminidaza (NAGLU), heparin acetyl-CoA, alfa-glukozaminidaza N-acetiltransferaza (MPS3C), N-acetilglukozamin-6-sulfataza (GNS), alfa-N-acetilgalaktozaminidaza (NAGA), beta-glukuronidaza (GUSB), podjedinica heksozaminidaze alfa (HEXA), huntingtin (HTT), lizosomska kiselina lipaza (LIPA), aspartilglukozaminidaza, Alfa-galaktozidaza A, Palmitoil protein tioesteraza, tripeptidil peptidaza, lizosomalni transmembranski protein, cisteinski transporter, kiselina ceramidaza, kiselina alfa-L-fukozidaza, katepsin A, alfa-L-iduronidaza, arilsulfataza B, arilsulfataza A, N-acetilgalaktozamin-6-sulfat, kiselina beta-galaktozidaza, ili alfa-neuramidaza; ili
 - (b) terapijski polipeptid ili terapijska nukleinska kiselina se koristi za liječenje poremećaja SŽS-a, pri čemu po izboru:
 - (i) poremećaj SŽS-a je Huntingtonova bolest, epilepsija, Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest, moždani udar, kortikobazalna degeneracija (CBD), kortikobazalna ganglijska degeneracija (CBGD), frontotemporalna demencija (FTD), multipla sistemska atrofija (MSA), progresivna supranuklearna paraliza (PSP) ili rak mozga; ili
 - (ii) poremećaj je lizosomska bolest nakupljanja odabrana iz skupine koju čine aspartilglukozaminurija, Fabryjeva bolest, infantilna Battenova bolest (CNL1), klasična kasna infantilna Battenova bolest (CNL2), juvenilna Battenova bolest (CNL3), Battenova bolest oblik CNL4, Battenova bolest oblik CNL5, Battenova bolest oblik CNL6, Battenova bolest oblik CNL7, Battenova bolest oblik CNL8, cistinoza, Farber, fukozidoza, galaktozidozija, Gaucherova bolest tip 1, Gaucherova bolest tip 2, Gaucherova bolest tip 3, GM1 gangliozidoza, Hunterova bolest, Krabbeova bolest, α manozidoza, β manozidoza, Maroteaux-Lamy, bolest metakromatske leukodistrofije, Morquio A, Morquio B, mukopolisaharidozisa tipa II/III, Niemann-Pickova bolest tip A, Niemann-Pickova bolest tip B, Niemann-Pickova bolest tip C, Pompeova bolest, Sandhoffova bolest, Sanfillipo A sindrom, Sanfillipo B sindrom, Sanfillipo C sindrom, Sanfillipo D sindrom, Schindlerova bolest, Schindler-Kanzaki, sijalidoza, Sly sindrom, Tay-Sachsova bolest, i Wolmanova bolest.
16. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-15, naznačena time što je čestica rAAV u pripravku, pri čemu je po izboru pripravak farmaceutski pripravak koji sadrži farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
17. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-16, naznačena time što:
- (a) čestica rAAV je proizvedena trostrukom transfekcijom nukleinske kiseline koja kodira vektor rAAV, nukleinske kiseline koja kodira AAV rep i cap, te nukleinske kiseline koja kodira pomoćne funkcije AAV virusa u stanici domaćina, pri čemu transfekcija nukleinskih kiselina na stanice domaćina stvara stanicu domaćina sposobnu za proizvodnju čestica rAAV; ili
 - (b) čestica rAAV je proizvedena od strane proizvodne stanične linije koja sadrži jednu ili više nukleinskih kiselina koje kodiraju vektor rAAV, nukleinsku kiselinu koja kodira AAV rep i cap p, i nukleinsku kiselinu koja kodira pomoćne funkcije AAV virusa.
18. Čestica rAAV za upotrebu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-17, naznačena time što se čestica rAAV isporučuje korištenjem CED sustava za isporuku.
19. Čestica rAAV za upotrebu prema patentnom zahtjevu 18, naznačena time što CED sustav sadrži:
- (a) kanilu, pri čemu po izboru kanila je kanila otporna na refluks ili stepenasta kanila; i/ili
 - (b) pumpa, pri čemu je po izboru pumpa:
 - (i) ručna pumpa;
 - (ii) osmotska pumpa; ili
 - (iii) infuzijska pumpa.