(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992604 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.10

(22) Дата подачи заявки
2018.06.14

(51) Int. Cl. ***A61K 48/00*** (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(54) ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ AADC ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

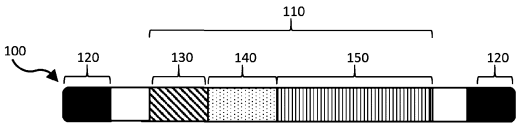
(31) **62/520,084; 62/554,155**
(32) **2017.06.15; 2017.09.05**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/037437**
(87) **WO 2018/232055 2018.12.20**

(71) Заявитель:
ВОЯДЖЕР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Шеель Мария, Равина Бернард (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены композиции и способы получения, изготовления и терапевтического применения полинуклеотидов, кодирующих AADC, для лечения болезни Паркинсона.



201992604 A1

201992604 A1

ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ AADC ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0001] Настоящая заявка подана с перечнем последовательностей в электронном формате. Файл с перечнем последовательностей, озаглавленный 14482-022-228_Sequence_Listing.txt, был создан 10 июня 2018 г. и имеет размер 6461106 байт, Информация из перечня последовательностей, предоставленная в электронном формате, полностью включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к композициям, в частности, к молекулам нуклеиновых кислот, например, полинуклеотидам, кодирующим AADC, для применения при лечении болезни Паркинсона. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения такие полинуклеотиды AADC могут кодироваться рекомбинантными аденоассоциированными вирусами (AAV) или молекулами внутри них.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (AADC) представляет собой гомодимерный пиридоксальфосфат-зависимый фермент, ответственный за синтез дофамина и серотонина. Кодируемый белок катализирует декарбоксилирование L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА или леводопа) до дофамина; L-5-гидрокситриптофана до серотонина; и L-триптофана до триптамина. Дефекты в этом гене являются причиной дефицита декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC), что является врожденным нарушением метаболизма нейротрансмиттеров, ведущим к комбинированному дефициту серотонина и катехоламинов, что приводит к тяжелым двигательным и вегетативным дисфункциям.

[0004] Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вызывающее сенсорные и двигательные симптомы. Замещение дофамина (т. е. леводопа) является стандартной фармакотерапией для двигательных нарушений при БП. Однако польза дофаминовой терапии со временем становится менее выраженной, отчасти из-за прогрессирующей гибели вырабатывающих дофамин клеток и соответствующей потери активности AADC. Кроме того, системное введение высоких доз дофамина осложняется побочными эффектами, такими как колебания двигательной активности, дискинезии и галлюцинации, возникающие в результате дофаминергической стимуляции мезолимбической системы. Одной из стратегий восстановления дофаминергической

функции и сведения к минимуму побочных эффектов является применение генной терапии для доставки AADC непосредственно в целевую область ЦНС.

[0005] Аденоассоциированный вирус (AAV) известен как перспективный вектор для генной терапии благодаря свойственной ему длительной экспрессии генов, неспособности к автономной репликации без вируса-помощника, способности трансдуцировать делящиеся и неделящиеся клетки и отсутствию патогенности в случае инфекций дикого типа (см., например, Hadaczek et al. Mol. Ther. 18(8), 1458-1461, Aug. 2010). AAV представляет собой зависимый от помощников ДНК-содержащий парвовирус, принадлежащий к роду *Dependovirus*.

[0006] Согласно настоящему изобретению предложены такие улучшенные конструкции нуклеиновой кислоты, например, полинуклеотиды, для применения с векторами, происходящими из AAV, содержащими последовательность гена ДОФА-карбоксилазы («DDC»), которая кодирует полноразмерный белок AADC, с целью генной терапии при лечении болезни Паркинсона.

[0007] Конструкции нуклеиновой кислоты, описанные в настоящей заявке, содержат по меньшей мере 5'-ITR и 3'-ITR, каждый из которых или оба из них могут происходить из AAV, расположенные около последовательности гена *DDC*, а также дополнительные компоненты, необходимые для экспрессии гена и отбора клонов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В настоящей заявке описаны композиции, способы, процессы, наборы и устройства для конструирования, получения, изготовления и/или получения в лекарственной форме полинуклеотидов AADC.

[0009] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения такие полинуклеотиды AADC могут кодироваться плазмидами или векторами, или рекомбинантными аденоассоциированными вирусами (AAV) или могут содержаться в них.

[00010] Подробная информация о различных вариантах реализации настоящего изобретения приведена в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества настоящего изобретения будут понятны из описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00011] Описанные выше и другие цели, признаки и преимущества будут понятны из следующего описания конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, как проиллюстрировано на прилагаемых чертежах. Чертежи не обязательно выполнены в масштабе, вместо этого особое внимание уделено иллюстрации принципов различных вариантов реализации настоящего изобретения.

[00012] На Фиг. 1 представлена схема вирусного генома согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Композиции согласно настоящему изобретению

Аденоассоциированные вирусы (AAV) и частицы AAV

[00013] Вирусы семейства Parvoviridae представляют собой небольшие, безоболочечные вирусы с икосаэдрическим капсидом, характеризующиеся геномом из одноцепочечной ДНК. Семейство вирусов Parvoviridae состоит из двух подсемейств: Parvovirinae, которые инфицируют позвоночных, и Densovirinae, которые инфицируют беспозвоночных. Это семейство вирусов можно применять в качестве биологического инструмента вследствие его относительно простой структуры, которая легко поддается манипуляциям с использованием стандартных методик молекулярной биологии. Геном вируса может быть модифицирован для включения минимального количества компонентов, чтобы обеспечить сборку функционального рекомбинантного вируса, или вирусной частицы, которые загружают представляющим интерес целевым грузом или модифицируют для его экспрессии или доставки, при этом он может быть доставлен в целевую клетку, ткань, орган или организм.

[00014] Парвовирусы и другие члены семейства Parvoviridae в целом описаны в Kenneth I. Berns, «Parvoviridae: The Viruses и Their Replication," гл. 69 в FIELDS VIROLOGY (3 изд. 1996), содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00015] Семейство Parvoviridae включает род Dependovirus, который включает аденоассоциированные вирусы (AAV), способные к репликации у хозяев-позвоночных, включая, но не ограничиваясь ими, человека, виды приматов, бычьих, собачьих, лошадиных и овечьих.

[00016] Геном вектора представляет собой линейную одноцепочечную молекулу ДНК (оцДНК) длиной приблизительно 5000 нуклеотидов (нт.). Вирусный геном AAV может содержать область целевого груза и по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR) или область ITR. ITR обычно фланкируют кодирующие нуклеотидные последовательности для неструктурных белков (кодируемых генами Rep) и структурных белков (кодируемых генами капсида или генами Cap). Безотносительно к какой-либо теории, вирусный геном AAV, как правило, содержит две последовательности ITR. Векторный геном содержит характерную Т-образную шпилечную структуру, образованную самокомплементарными концевыми 145 нт. 5'- и 3'-концов оцДНК, которые образуют энергетически стабильную двухцепочечную область. Двухцепочечные

шпилечные структуры выполняют множество функций, включая, но не ограничиваясь этим, действие в качестве точки начала репликации ДНК, функционируя как праймеры для эндогенного комплекса ДНК-полимеразы клетки-хозяина, в которой реплицируется вирус.

[00017] В дополнение к кодируемому гетерологичному целевому грузу частицы AAV могут содержать вирусный геном, полный или его часть, из нуклеотидной последовательности любого природного и/или рекомбинантного серотипа AAV или ее варианта. Варианты AAV могут иметь последовательности со значительной гомологией на уровне нуклеиновых кислот (геном или капсид) и аминокислот (капсиды) для получения конструкций, которые обычно являются физически и функционально эквивалентными, реплицируются с помощью сходных механизмов и собираются с помощью сходных механизмов. Chiorini et al., J. Vir. 71: 6823-33(1997); Srivastava et al., J. Vir. 45:555-64 (1983); Chiorini et al., J. Vir. 73:1309-1319 (1999); Rutledge et al., J. Vir. 72:309-319 (1998); и Wu et al., J. Vir. 74: 8635-47 (2000), содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00018] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению представляют собой частицы рекомбинантного AAV, которые являются дефектными по репликации и не содержат последовательности, кодирующие функциональные белки Rep и Cap в их вирусном геноме. Эти дефектные частицы AAV могут не содержать большую часть или все исходные кодирующие последовательности и по существу несут только одну или две последовательности ITR AAV и нуклеиновую кислоту, представляющую интерес, для доставки в клетку, ткань, орган или организм.

[00019] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном частиц AAV согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере один элемент контроля, который обеспечивает репликацию, транскрипцию и трансляцию кодирующей последовательности, закодированной в нем. Не все элементы контроля должны всегда присутствовать, при условии, что кодирующая последовательность способна реплицироваться, транскрибироваться и/или транслироваться в подходящей клетке-хозяине. Неограничивающие примеры элементов контроля экспрессии включают последовательности для инициации и/или терминации транскрипции, последовательности промотора и/или энхансера, эффективные сигналы процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования, последовательности, которые стабилизируют цитоплазматическую иРНК, последовательности, которые повышают эффективность трансляции (например, консенсусная последовательность Козак), последовательности,

которые повышают стабильность белка, и/или последовательности, которые повышают процессинг и/или секрецию белка.

[00020] Согласно настоящему изобретению частицы AAV для применения в терапевтических средствах и/или диагностике содержат вирус, который был очищен или в котором количество компонентов было уменьшено до минимально необходимого для трансдукции целевого груза нуклеиновой кислоты или груза, представляющего интерес. Таким образом, частицы AAV сконструированы как носители для специфичной доставки и при этом лишены отрицательных признаков репликации и/или интеграции, обнаруженных в вирусах дикого типа.

[00021] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть получены рекомбинантно и могут быть основаны на исходных или эталонных последовательностях аденоассоциированного вируса (AAV). В настоящей заявке «вектор» представляет собой любую молекулу или группу, которая транспортирует, трансдуцирует или иным образом действует в качестве носителя гетерологичной молекулы, такой как нуклеиновые кислоты, описанные в настоящей заявке.

[00022] В дополнение к частицам одноцепочечного AAV (например, оцAAV) согласно настоящему изобретению также предложены частицы самокомплементарного AAV (скAAV). Частицы скAAV содержат цепи ДНК, которые ренатурируют между собой с образованием двухцепочечной ДНК. скAAV обеспечивают быструю экспрессию в клетке за счет пропуска синтеза второй цепи.

[00023] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой скAAV.

[00024] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой оцAAV.

[00025] Способы получения и/или модификации частиц AAV раскрыты в данной области техники, таких как псевдотипированные частицы AAV (PCT публикации патентов №№ WO200028004; WO200123001; WO2004112727; WO2005005610 и WO2005072364, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[00026] Частицы AAV могут быть модифицированы для повышения эффективности доставки. Такие модифицированные частицы AAV могут быть эффективно упакованы и могут применяться для успешного инфицирования клеток-мишеней с высокой частотой и с минимальной токсичностью. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, капсиды частиц AAV модифицированы в соответствии со способами,

описанными в публикации США № US 20130195801, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00027] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV, содержащие область целевого груза, кодирующую полипептиды согласно настоящему изобретению, могут быть введены в клетки млекопитающих.

Серотипы AAV

[00028] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут содержать или могут происходить из любого природного или рекомбинантного серотипа AAV. В соответствии с настоящим изобретением в частицах AAV может применяться или они могут быть основаны на серотипе, выбранном из любого из следующих PHP.B, PHP.A, AAV1, AAV2, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV5, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2, AAV8, AAV9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2- 4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3-11/rh.53, AAV4-8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58, AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV- DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5, AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R, AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37,

AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t19, AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2, AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74, AAVrh8R, мутант AAVrh8R A586R, мутант AAVrh8R R533A, AAAV, BAAV, козий AAV, бычий AAV, овечий AAV, AAVhE1.1, AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T, AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV- LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101, AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2, AAV Shuffle 100-1, AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8, AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11, AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, «True-type» AAV (ttAAV), UPENN AAV 10, серотипы японского AAV10, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr-E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr- E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd- B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4,

AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv- 13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv- K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8, AAV CSp-8.9, AAV CSp-9, AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.B (AAV-PHP.B), PHP.A (AAV.PHP.A), G2B-26, G2B-13, TH1.1-32, TH1.1-35, AAVPHP.B2, AAVPHP.B3, AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B-GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B-DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B-SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN, AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B-PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4 и/или AAVG2B5, а также их вариантов.

[00029] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой модификацию, или иметь ее, описанную в публикации США № US 20160361439, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F и Y720F из AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 дикого типа и их гибридов.

[00030] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, описанную в патенте США № US 9546112, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере две, но не все

мутации из F129L, D418E, K531E, L584F, V598A и H642N в последовательности AAV6 (SEQ ID NO: 4 из US 9546112), AAV1 (SEQ ID NO: 6 из US 9546112), AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, AAV9, AAV10 или AAV11 или их производных. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, AAV6, содержащую мутацию K531E (SEQ ID NO: 5 из US 9546112).

[00031] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV1, описанной в публикации США № US 20130224836, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, например, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере один из экспонированных на поверхности остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 273, 445, 701, 705 и 731 AAV1 (SEQ ID NO: 2 из US 20130224836), заменен другой аминокислотой, предпочтительно остатком фенилаланина. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV9, например, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере один из экспонированных на поверхности остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 272, 444, 500, 700, 704 и 730 AAV2 (SEQ ID NO: 4 из US 20130224836), заменен другой аминокислотой, предпочтительно остатком фенилаланина. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения остаток тирозина в положении 446 AAV9 (SEQ ID NO: 6 из US 20130224836) заменен остатком фенилаланина.

[00032] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип может представлять собой AAV2 или его вариант, описанные в международной публикации № WO2016130589, полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки. Аминокислотная последовательность AAV2 может содержать мутации N587A, E548A или N708A. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная последовательность любого AAV может содержать мутацию V708K.

[00033] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации США № US20030138772, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, например, но не ограничиваясь ими, AAV1 (SEQ ID NO: 6 и 64 из US20030138772), AAV2 (SEQ ID NO: 7 и 70 из US20030138772), AAV3 (SEQ ID NO: 8 и 71 из US20030138772), AAV4 (SEQ ID NO: 63 из US20030138772), AAV5 (SEQ ID NO: 114 из US20030138772), AAV6 (SEQ ID NO: 65 из US20030138772), AAV7 (SEQ ID NO: 1-3 из US20030138772), AAV8 (SEQ ID NO: 4 и 95 из US20030138772), AAV9

(SEQ ID NO: 5 и 100 из US20030138772), AAV10 (SEQ ID NO: 117 из US20030138772), AAV11 (SEQ ID NO: 118 из US20030138772), AAV12 (SEQ ID NO: 119 из US20030138772), AAVrh10 (аминокислоты с 1 по 738 из SEQ ID NO: 81 из US20030138772), AAV16.3 (US20030138772 SEQ ID NO: 10), AAV29.3/bb.1 (US20030138772 SEQ ID NO: 11), AAV29.4 (US20030138772 SEQ ID NO: 12), AAV29.5/bb.2 (US20030138772 SEQ ID NO: 13), AAV1.3 (US20030138772 SEQ ID NO: 14), AAV13.3 (US20030138772 SEQ ID NO: 15), AAV24.1 (US20030138772 SEQ ID NO: 16), AAV27.3 (US20030138772 SEQ ID NO: 17), AAV7.2 (US20030138772 SEQ ID NO: 18), AAVC1 (US20030138772 SEQ ID NO: 19), AAVC3 (US20030138772 SEQ ID NO: 20), AAVC5 (US20030138772 SEQ ID NO: 21), AAVF1 (US20030138772 SEQ ID NO: 22), AAVF3 (US20030138772 SEQ ID NO: 23), AAVF5 (US20030138772 SEQ ID NO: 24), AAVH6 (US20030138772 SEQ ID NO: 25), AAVH2 (US20030138772 SEQ ID NO: 26), AAV42-8 (US20030138772 SEQ ID NO: 27), AAV42-15 (US20030138772 SEQ ID NO: 28), AAV42-5b (US20030138772 SEQ ID NO: 29), AAV42-1b (US20030138772 SEQ ID NO: 30), AAV42-13 (US20030138772 SEQ ID NO: 31), AAV42-3a (US20030138772 SEQ ID NO: 32), AAV42-4 (US20030138772 SEQ ID NO: 33), AAV42-5a (US20030138772 SEQ ID NO: 34), AAV42-10 (US20030138772 SEQ ID NO: 35), AAV42-3b (US20030138772 SEQ ID NO: 36), AAV42-11 (US20030138772 SEQ ID NO: 37), AAV42-6b (US20030138772 SEQ ID NO: 38), AAV43-1 (US20030138772 SEQ ID NO: 39), AAV43-5 (US20030138772 SEQ ID NO: 40), AAV43-12 (US20030138772 SEQ ID NO: 41), AAV43-20 (US20030138772 SEQ ID NO: 42), AAV43-21 (US20030138772 SEQ ID NO: 43), AAV43-23 (US20030138772 SEQ ID NO: 44), AAV43-25 (US20030138772 SEQ ID NO: 45), AAV44.1 (US20030138772 SEQ ID NO: 46), AAV44.5 (US20030138772 SEQ ID NO: 47), AAV223.1 (US20030138772 SEQ ID NO: 48), AAV223.2 (US20030138772 SEQ ID NO: 49), AAV223.4 (US20030138772 SEQ ID NO: 50), AAV223.5 (US20030138772 SEQ ID NO: 51), AAV223.6 (US20030138772 SEQ ID NO: 52), AAV223.7 (US20030138772 SEQ ID NO: 53), AAVA3.4 (US20030138772 SEQ ID NO: 54), AAVA3.5 (US20030138772 SEQ ID NO: 55), AAVA3.7 (US20030138772 SEQ ID NO: 56), AAVA3.3 (US20030138772 SEQ ID NO: 57), AAV42.12 (US20030138772 SEQ ID NO: 58), AAV44.2 (US20030138772 SEQ ID NO: 59), AAV42-2 (US20030138772 SEQ ID NO: 9) или их варианты.

[00034] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации США № US20150159173, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV2 (SEQ ID NO: 7 и 23 из US20150159173), rh20 (SEQ ID NO: 1 из US20150159173), rh32/33 (SEQ ID NO: 2 из US20150159173), rh39 (SEQ ID NO: 3, 20 и 36 из US20150159173), rh46 (SEQ

ID NO: 4 и 22 из US20150159173), rh73 (SEQ ID NO: 5 из US20150159173), rh74 (SEQ ID NO: 6 из US20150159173), AAV6.1 (SEQ ID NO: 29 из US20150159173), rh.8 (SEQ ID NO: 41 из US20150159173), rh.48.1 (SEQ ID NO: 44 из US20150159173), hu.44 (SEQ ID NO: 45 из US20150159173), hu.29 (SEQ ID NO: 42 из US20150159173), hu.48 (SEQ ID NO: 38 из US20150159173), rh54 (SEQ ID NO: 49 из US20150159173), AAV2 (SEQ ID NO: 7 из US20150159173), cy.5 (SEQ ID NO: 8 и 24 из US20150159173), rh.10 (SEQ ID NO: 9 и 25 из US20150159173), rh.13 (SEQ ID NO: 10 и 26 из US20150159173), AAV1 (SEQ ID NO: 11 и 27 из US20150159173), AAV3 (SEQ ID NO: 12 и 28 из US20150159173), AAV6 (SEQ ID NO: 13 и 29 из US20150159173), AAV7 (SEQ ID NO: 14 и 30 из US20150159173), AAV8 (SEQ ID NO: 15 и 31 из US20150159173), hu.13 (SEQ ID NO: 16 и 32 из US20150159173), hu.26 (SEQ ID NO: 17 и 33 из US20150159173), hu.37 (SEQ ID NO: 18 и 34 из US20150159173), hu.53 (SEQ ID NO: 19 и 35 из US20150159173), rh.43 (SEQ ID NO: 21 и 37 из US20150159173), rh2 (SEQ ID NO: 39 из US20150159173), rh.37 (SEQ ID NO: 40 из US20150159173), rh.64 (SEQ ID NO: 43 из US20150159173), rh.48 (SEQ ID NO: 44 из US20150159173), ch.5 (SEQ ID NO 46 из US20150159173), rh.67 (SEQ ID NO: 47 из US20150159173), rh.58 (SEQ ID NO: 48 из US20150159173) или их варианты, включая, но не ограничиваясь ими, Cy5R1, Cy5R2, Cy5R3, Cy5R4, rh.13R, rh.37R2, rh.2R, rh.8R, rh.48.1, rh.48.2, rh.48.1.2, hu.44R1, hu.44R2, hu.44R3, hu.29R, ch.5R1, rh64R1, rh64R2, AAV6.2, AAV6.1, AAV6.12, hu.48R1, hu.48R2 и hu.48R3.

[00035] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US 7198951, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV9 (SEQ ID NO: 1-3 из US 7198951), AAV2 (SEQ ID NO: 4 из US 7198951), AAV1 (SEQ ID NO: 5 из US 7198951), AAV3 (SEQ ID NO: 6 из US 7198951) и AAV8 (SEQ ID NO: 7 из US7198951).

[00036] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV9, описанной в N Pulicherla et al. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки), такую как, но не ограничиваясь ими, AAV9.9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84.

[00037] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US 6156303, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV3B (SEQ ID NO: 1 и

10 из US 6156303), AAV6 (SEQ ID NO: 2, 7 и 11 из US 6156303), AAV2 (SEQ ID NO: 3 и 8 из US 6156303), AAV3A (SEQ ID NO: 4 и 9, US 6156303) или их производные.

[00038] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации США № US20140359799, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV8 (SEQ ID NO: 1 из US20140359799), AAVDJ (SEQ ID NO: 2 и 3 из US20140359799) или их варианты.

[00039] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип может представлять собой AAVDJ или его вариант, такой как AAVDJ8 (или AAV-DJ8), описанный в работе Grimm et al. (Journal из Virology 82(12): 5887-5911 (2008), полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки). Аминокислотная последовательность AAVDJ8 может содержать две или более мутаций для того чтобы удалить гепарин-связывающий домен (HBD). В качестве неограничивающего примера последовательность AAV-DJ, описанная как SEQ ID NO: 1 в патенте США № 7,588,772, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, может содержать две мутации: (1) R587Q, где аргинин (R; Arg) в аминокислоте 587 заменен глутамином (Q; Gln) и (2) R590T, где аргинин (R; Arg) в аминокислоте 590 заменен треонином (T; Thr). В качестве другого неограничивающего примера она может содержать три мутации: (1) K406R, где лизин (K; Lys) в аминокислоте 406 заменен аргинином (R; Arg), (2) R587Q, где аргинин (R; Arg) в аминокислоте 587 заменен глутамином (Q; Gln) и (3) R590T, где аргинин (R; Arg) в аминокислоте 590 заменен треонином (T; Thr).

[00040] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, AAV4, описанную в международной публикации № WO1998011244, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, AAV4 (SEQ ID NO: 1-20 из WO1998011244).

[00041] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV2, чтобы получить AAV2G9, описанный в международной публикации № WO2014144229, полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки.

[00042] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в международной публикации № WO2005033321, содержание которой полностью включено

в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV3-3 (SEQ ID NO: 217 из WO2005033321), AAV1 (SEQ ID NO: 219 и 202 из WO2005033321), AAV106.1/hu.37 (SEQ ID NO: 10 из WO2005033321), AAV114.3/hu.40 (SEQ ID NO: 11 из WO2005033321), AAV127.2/hu.41 (SEQ ID NO: 6 и 8 из WO2005033321), AAV128.3/hu.44 (SEQ ID NO: 81 из WO2005033321), AAV130.4/hu.48 (SEQ ID NO: 78 из WO2005033321), AAV145.1/hu.53 (SEQ ID NO: 176 и 177 из WO2005033321), AAV145.6/hu.56 (SEQ ID NO: 168 и 192 из WO2005033321), AAV16.12/hu.11 (SEQ ID NO: 153 и 57 из WO2005033321), AAV16.8/hu.10 (SEQ ID NO: 156 и 56 из WO2005033321), AAV161.10/hu.60 (SEQ ID NO: 170 из WO2005033321), AAV161.6/hu.61 (SEQ ID NO: 174 из WO2005033321), AAV1-7/rh.48 (SEQ ID NO: 32 из WO2005033321), AAV1-8/rh.49 (SEQ ID NO: 103 и 25 из WO2005033321), AAV2 (SEQ ID NO: 211 и 221 из WO2005033321), AAV2-15/rh.62 (SEQ ID NO: 33 и 114 из WO2005033321), AAV2-3/rh.61 (SEQ ID NO: 21 из WO2005033321), AAV2- 4/rh.50 (SEQ ID NO: 23 и 108 из WO2005033321), AAV2-5/rh.51 (SEQ ID NO: 104 и 22 из WO2005033321), AAV3.1/hu.6 (SEQ ID NO: 5 и 84 из WO2005033321), AAV3.1/hu.9 (SEQ ID NO: 155 и 58 из WO2005033321), AAV3-11/rh.53 (SEQ ID NO: 186 и 176 из WO2005033321), AAV3-3 (SEQ ID NO: 200 из WO2005033321), AAV33.12/hu.17 (SEQ ID NO: 4 из WO2005033321), AAV33.4/hu.15 (SEQ ID NO: 50 из WO2005033321), AAV33.8/hu.16 (SEQ ID NO: 51 из WO2005033321), AAV3-9/rh.52 (SEQ ID NO: 96 и 18 из WO2005033321), AAV4-19/rh.55 (SEQ ID NO: 117 из WO2005033321), AAV4-4 (SEQ ID NO: 201 и 218 из WO2005033321), AAV4-9/rh.54 (SEQ ID NO: 116 из WO2005033321), AAV5 (SEQ ID NO: 199 и 216 из WO2005033321), AAV52.1/hu.20 (SEQ ID NO: 63 из WO2005033321), AAV52/hu.19 (SEQ ID NO: 133 из WO2005033321), AAV5-22/rh.58 (SEQ ID NO: 27 из WO2005033321), AAV5-3/rh.57 (SEQ ID NO: 105 из WO2005033321), AAV5-3/rh.57 (SEQ ID NO: 26 из WO2005033321), AAV58.2/hu.25 (SEQ ID NO: 49 из WO2005033321), AAV6 (SEQ ID NO: 203 и 220 из WO2005033321), AAV7 (SEQ ID NO: 222 и 213 из WO2005033321), AAV7.3/hu.7 (SEQ ID NO: 55 из WO2005033321), AAV8 (SEQ ID NO: 223 и 214 из WO2005033321), AAVH-1/hu.1 (SEQ ID NO: 46 из WO2005033321), AAVH-5/hu.3 (SEQ ID NO: 44 из WO2005033321), AAVhu.1 (SEQ ID NO: 144 из WO2005033321), AAVhu.10 (SEQ ID NO: 156 из WO2005033321), AAVhu.11 (SEQ ID NO: 153 из WO2005033321), AAVhu.12 (WO2005033321 SEQ ID NO: 59), AAVhu.13 (SEQ ID NO: 129 из WO2005033321), AAVhu.14/AAV9 (SEQ ID NO: 123 и 3 из WO2005033321), AAVhu.15 (SEQ ID NO: 147 из WO2005033321), AAVhu.16 (SEQ ID NO: 148 из WO2005033321), AAVhu.17 (SEQ ID NO: 83 из WO2005033321), AAVhu.18 (SEQ ID NO: 149 из WO2005033321), AAVhu.19 (SEQ ID NO: 133 из WO2005033321), AAVhu.2 (SEQ ID NO: 143 из WO2005033321), AAVhu.20 (SEQ ID NO: 134 из WO2005033321),

AAVhu.21 (SEQ ID NO: 135 из WO2005033321), AAVhu.22 (SEQ ID NO: 138 из WO2005033321), AAVhu.23.2 (SEQ ID NO: 137 из WO2005033321), AAVhu.24 (SEQ ID NO: 136 из WO2005033321), AAVhu.25 (SEQ ID NO: 146 из WO2005033321), AAVhu.27 (SEQ ID NO: 140 из WO2005033321), AAVhu.29 (SEQ ID NO: 132 из WO2005033321), AAVhu.3 (SEQ ID NO: 145 из WO2005033321), AAVhu.31 (SEQ ID NO: 121 из WO2005033321), AAVhu.32 (SEQ ID NO: 122 из WO2005033321), AAVhu.34 (SEQ ID NO: 125 из WO2005033321), AAVhu.35 (SEQ ID NO: 164 из WO2005033321), AAVhu.37 (SEQ ID NO: 88 из WO2005033321), AAVhu.39 (SEQ ID NO: 102 из WO2005033321), AAVhu.4 (SEQ ID NO: 141 из WO2005033321), AAVhu.40 (SEQ ID NO: 87 из WO2005033321), AAVhu.41 (SEQ ID NO: 91 из WO2005033321), AAVhu.42 (SEQ ID NO: 85 из WO2005033321), AAVhu.43 (SEQ ID NO: 160 из WO2005033321), AAVhu.44 (SEQ ID NO: 144 из WO2005033321), AAVhu.45 (SEQ ID NO: 127 из WO2005033321), AAVhu.46 (SEQ ID NO: 159 из WO2005033321), AAVhu.47 (SEQ ID NO: 128 из WO2005033321), AAVhu.48 (SEQ ID NO: 157 из WO2005033321), AAVhu.49 (SEQ ID NO: 189 из WO2005033321), AAVhu.51 (SEQ ID NO: 190 из WO2005033321), AAVhu.52 (SEQ ID NO: 191 из WO2005033321), AAVhu.53 (SEQ ID NO: 186 из WO2005033321), AAVhu.54 (SEQ ID NO: 188 из WO2005033321), AAVhu.55 (SEQ ID NO: 187 из WO2005033321), AAVhu.56 (SEQ ID NO: 192 из WO2005033321), AAVhu.57 (SEQ ID NO: 193 из WO2005033321), AAVhu.58 (SEQ ID NO: 194 из WO2005033321), AAVhu.6 (SEQ ID NO: 84 из WO2005033321), AAVhu.60 (SEQ ID NO: 184 из WO2005033321), AAVhu.61 (SEQ ID NO: 185 из WO2005033321), AAVhu.63 (SEQ ID NO: 195 из WO2005033321), AAVhu.64 (SEQ ID NO: 196 из WO2005033321), AAVhu.66 (SEQ ID NO: 197 из WO2005033321), AAVhu.67 (SEQ ID NO: 198 из WO2005033321), AAVhu.7 (SEQ ID NO: 150 из WO2005033321), AAVhu.8 (WO2005033321 SEQ ID NO: 12), AAVhu.9 (SEQ ID NO: 155 из WO2005033321), AAVLG-10/rh.40 (SEQ ID NO: 14 из WO2005033321), AAVLG-4/rh.38 (SEQ ID NO: 86 из WO2005033321), AAVLG-4/rh.38 (SEQ ID NO: 7 из WO2005033321), AAVN721-8/rh.43 (SEQ ID NO: 163 из WO2005033321), AAVN721-8/rh.43 (SEQ ID NO: 43 из WO2005033321), AAVpi.1 (WO2005033321 SEQ ID NO: 28), AAVpi.2 (WO2005033321 SEQ ID NO: 30), AAVpi.3 (WO2005033321 SEQ ID NO: 29), AAVrh.38 (SEQ ID NO: 86 из WO2005033321), AAVrh.40 (SEQ ID NO: 92 из WO2005033321), AAVrh.43 (SEQ ID NO: 163 из WO2005033321), AAVrh.44 (WO2005033321 SEQ ID NO: 34), AAVrh.45 (WO2005033321 SEQ ID NO: 41), AAVrh.47 (WO2005033321 SEQ ID NO: 38), AAVrh.48 (SEQ ID NO: 115 из WO2005033321), AAVrh.49 (SEQ ID NO: 103 из WO2005033321), AAVrh.50 (SEQ ID NO: 108 из WO2005033321), AAVrh.51 (SEQ ID NO: 104 из WO2005033321), AAVrh.52 (SEQ ID NO: 96 из WO2005033321), AAVrh.53 (SEQ ID NO: 97

из WO2005033321), AAVrh.55 (WO2005033321 SEQ ID NO: 37), AAVrh.56 (SEQ ID NO: 152 из WO2005033321), AAVrh.57 (SEQ ID NO: 105 из WO2005033321), AAVrh.58 (SEQ ID NO: 106 из WO2005033321), AAVrh.59 (WO2005033321 SEQ ID NO: 42), AAVrh.60 (WO2005033321 SEQ ID NO: 31), AAVrh.61 (SEQ ID NO: 107 из WO2005033321), AAVrh.62 (SEQ ID NO: 114 из WO2005033321), AAVrh.64 (SEQ ID NO: 99 из WO2005033321), AAVrh.65 (WO2005033321 SEQ ID NO: 35), AAVrh.68 (WO2005033321 SEQ ID NO: 16), AAVrh.69 (WO2005033321 SEQ ID NO: 39), AAVrh.70 (WO2005033321 SEQ ID NO: 20), AAVrh.72 (WO2005033321 SEQ ID NO: 9) или их варианты, включая, но не ограничиваясь ими, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVcy.6, AAVrh.12, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.25/42 15, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh14. Неограничивающие примеры вариантов включают SEQ ID NO: 13, 15, 17, 19, 24, 36, 40, 45, 47, 48, 51-54, 60-62, 64-77, 79, 80, 82, 89, 90, 93-95, 98, 100, 101, 109-113, 118-120, 124, 126, 131, 139, 142, 151,154, 158, 161, 162, 165-183, 202, 204-212, 215, 219, 224-236 из WO2005033321, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00043] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в международной публикации № WO2015168666, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAVrh8R (SEQ ID NO: 9 из WO2015168666), мутант AAVrh8R A586R (SEQ ID NO: 10 из WO2015168666), мутант AAVrh8R R533A (SEQ ID NO: 11 из WO2015168666) или их варианты.

[00044] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US9233131, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAVhE1.1 (SEQ ID NO: 44 из US9233131), AAVhEr1.5 (SEQ ID NO: 45 из US9233131), AAVhER1.14 (SEQ ID NO: 46 из US9233131), AAVhEr1.8 (SEQ ID NO: 47 из US9233131), AAVhEr1.16 (SEQ ID NO: 48 из US9233131), AAVhEr1.18 (SEQ ID NO: 49 из US9233131), AAVhEr1.35 (SEQ ID NO: 50 из US9233131), AAVhEr1.7 (SEQ ID NO: 51 из US9233131), AAVhEr1.36 (SEQ ID NO: 52 из US9233131), AAVhEr2.29 (SEQ ID NO: 53 из US9233131), AAVhEr2.4 (SEQ ID NO: 54 из US9233131), AAVhEr2.16 (SEQ ID NO: 55 из US9233131), AAVhEr2.30 (SEQ ID NO: 56 из US9233131), AAVhEr2.31 (SEQ ID NO: 58 из US9233131), AAVhEr2.36 (SEQ ID NO:

57 из US9233131), AAVhER1.23 (SEQ ID NO: 53 из US9233131), AAVhEr3.1 (SEQ ID NO: 59 из US9233131), AAV2.5T (SEQ ID NO: 42 из US9233131) или их варианты.

[00045] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации патента США № US20150376607, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV-PAEC (SEQ ID NO: 1 из US20150376607), AAV-LK01 (SEQ ID NO: 2 из US20150376607), AAV-LK02 (SEQ ID NO: 3 из US20150376607), AAV-LK03 (SEQ ID NO: 4 из US20150376607), AAV-LK04 (SEQ ID NO: 5 из US20150376607), AAV-LK05 (SEQ ID NO: 6 из US20150376607), AAV-LK06 (SEQ ID NO: 7 из US20150376607), AAV-LK07 (SEQ ID NO: 8 из US20150376607), AAV-LK08 (SEQ ID NO: 9 из US20150376607), AAV-LK09 (SEQ ID NO: 10 из US20150376607), AAV-LK10 (SEQ ID NO: 11 из US20150376607), AAV-LK11 (SEQ ID NO: 12 из US20150376607), AAV-LK12 (SEQ ID NO: 13 из US20150376607), AAV-LK13 (SEQ ID NO: 14 из US20150376607), AAV-LK14 (SEQ ID NO: 15 из US20150376607), AAV-LK15 (SEQ ID NO: 16 из US20150376607), AAV-LK16 (SEQ ID NO: 17 из US20150376607), AAV-LK17 (SEQ ID NO: 18 из US20150376607), AAV-LK18 (SEQ ID NO: 19 из US20150376607), AAV-LK19 (SEQ ID NO: 20 из US20150376607), AAV-PAEC2 (SEQ ID NO: 21 из US20150376607), AAV-PAEC4 (SEQ ID NO: 22 из US20150376607), AAV-PAEC6 (SEQ ID NO: 23 из US20150376607), AAV-PAEC7 (SEQ ID NO: 24 из US20150376607), AAV-PAEC8 (SEQ ID NO: 25 из US20150376607), AAV-PAEC11 (SEQ ID NO: 26 из US20150376607), AAV-PAEC12 (SEQ ID NO: 27, из US20150376607) или их варианты.

[00046] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US9163261, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, AAV-2-pre-miRNA-101 (SEQ ID NO: 1 из US9163261) или ее варианты.

[00047] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации патента США № US20150376240, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV-8h (SEQ ID NO: 6 из US20150376240), AAV-8b (SEQ ID NO: 5 из US20150376240), AAV-h (SEQ ID NO: 2 из US20150376240), AAV-b (SEQ ID NO: 1 из US20150376240) или их варианты.

[00048] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации патента США № US20160017295, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV SM 10-2 (SEQ ID NO: 22 из US20160017295), AAV Shuffle 100-1 (SEQ ID NO: 23 из US20160017295), AAV Shuffle 100-3 (SEQ ID NO: 24 из US20160017295), AAV Shuffle 100-7 (SEQ ID NO: 25 из US20160017295), AAV Shuffle 10-2 (SEQ ID NO: 34 из US20160017295), AAV Shuffle 10-6 (SEQ ID NO: 35 из US20160017295), AAV Shuffle 10-8 (SEQ ID NO: 36 из US20160017295), AAV Shuffle 100-2 (SEQ ID NO: 37 из US20160017295), AAV SM 10-1 (SEQ ID NO: 38 из US20160017295), AAV SM 10-8 (SEQ ID NO: 39 из US20160017295), AAV SM 100-3 (SEQ ID NO: 40 из US20160017295), AAV SM 100-10 (SEQ ID NO: 41 из US20160017295) или их варианты.

[00049] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации патента США № US20150238550, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, BNP61 AAV (SEQ ID NO: 1 из US20150238550), BNP62 AAV (SEQ ID NO: 3 из US20150238550), BNP63 AAV (SEQ ID NO: 4 из US20150238550) или их варианты.

[00050] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в публикации патента США № US20150315612, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAVrh.50 (SEQ ID NO: 108 из US20150315612), AAVrh.43 (SEQ ID NO: 163 из US20150315612), AAVrh.62 (SEQ ID NO: 114 из US20150315612), AAVrh.48 (SEQ ID NO: 115 из US20150315612), AAVhu.19 (SEQ ID NO: 133 из US20150315612), AAVhu.11 (SEQ ID NO: 153 из US20150315612), AAVhu.53 (SEQ ID NO: 186 из US20150315612), AAV4-8/rh.64 (SEQ ID NO: 15 из US20150315612), AAVLG-9/hu.39 (SEQ ID NO: 24 из US20150315612), AAV54.5/hu.23 (SEQ ID NO: 60 из US20150315612), AAV54.2/hu.22 (SEQ ID NO: 67 из US20150315612), AAV54.7/hu.24 (SEQ ID NO: 66 из US20150315612), AAV54.1/hu.21 (SEQ ID NO: 65 из US20150315612), AAV54.4R/hu.27 (SEQ ID NO: 64 из US20150315612), AAV46.2/hu.28 (SEQ ID NO: 68 из US20150315612), AAV46.6/hu.29 (SEQ ID NO: 69 из US20150315612), AAV128.1/hu.43 (SEQ ID NO: 80 из US20150315612) или их варианты.

[00051] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в

международной публикации № WO2015121501, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, «True-type» AAV (ttAAV) (SEQ ID NO: 2 из WO2015121501), «UPenn AAV10» (SEQ ID NO: 8 из WO2015121501), «японский AAV10» (SEQ ID NO: 9 из WO2015121501) или их варианты.

[00052] В соответствии с настоящим изобретением выбор или применение серотипа капсида AAV можно осуществлять из различных видов. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой птичий AAV (AAAV). Серотип AAAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US 9238800, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, AAAV (SEQ ID NO: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 из US 9238800) или его варианты.

[00053] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой бычий AAV (BAAV). Серотип BAAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US 9,193,769, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, BAAV (SEQ ID NO: 1 и 6 из US 9193769) или его варианты. Серотип BAAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US7427396, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, BAAV (SEQ ID NO: 5 и 6 из US7427396) или его варианты.

[00054] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой козий AAV. Козий серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US7427396, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь этим, козий AAV (SEQ ID NO: 3 из US7427396) или его варианты.

[00055] Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения AAV может быть модифицирован в виде гибрида AAV из двух или более исходных серотипов. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой AAV2G9, который содержит последовательности из AAV2 и AAV9. Серотип AAV2G9 AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в публикации патента США № US20160017005, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[00056] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой серотип, полученный с помощью библиотеки капсидов AAV9 с мутациями в аминокислотах 390-627 (нумерация VP1), как описано в работе Pulicherla et

al. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Серотип и соответствующие замены нуклеотидов и аминокислот могут представлять собой, но не ограничиваются ими, AAV9.1 (G1594C; D532H), AAV6.2 (T1418A и T1436X; V473D и I479K), AAV9.3 (T1238A; F413Y), AAV9.4 (T1250C и A1617T; F417S), AAV9.5 (A1235G, A1314T, A1642G, C1760T; Q412R, T548A, A587V), AAV9.6 (T1231A; F411I), AAV9.9 (G1203A, G1785T; W595C), AAV9.10 (A1500G, T1676C; M559T), AAV9.11 (A1425T, A1702C, A1769T; T568P, Q590L), AAV9.13 (A1369C, A1720T; N457H, T574S), AAV9.14 (T1340A, T1362C, T1560C, G1713A; L447H), AAV9.16 (A1775T; Q592L), AAV9.24 (T1507C, T1521G; W503R), AAV9.26 (A1337G, A1769C; Y446C, Q590P), AAV9.33 (A1667C; D556A), AAV9.34 (A1534G, C1794T; N512D), AAV9.35 (A1289T, T1450A, C1494T, A1515T, C1794A, G1816A; Q430L, Y484N, N98K, V606I), AAV9.40 (A1694T, E565V), AAV9.41 (A1348T, T1362C; T450S), AAV9.44 (A1684C, A1701T, A1737G; N562H, K567N), AAV9.45 (A1492T, C1804T; N498Y, L602F), AAV9.46 (G1441C, T1525C, T1549G; G481R, W509R, L517V), 9.47 (G1241A, G1358A, A1669G, C1745T; S414N, G453D, K557E, T582I), AAV9.48 (C1445T, A1736T; P482L, Q579L), AAV9.50 (A1638T, C1683T, T1805A; Q546H, L602H), AAV9.53 (G1301A, A1405C, C1664T, G1811T; R134Q, S469R, A555V, G604V), AAV9.54 (C1531A, T1609A; L511I, L537M), AAV9.55 (T1605A; F535L), AAV9.58 (C1475T, C1579A; T492I, H527N), AAV.59 (T1336C; Y446H), AAV9.61 (A1493T; N498I), AAV9.64 (C1531A, A1617T; L511I), AAV9.65 (C1335T, T1530C, C1568A; A523D), AAV9.68 (C1510A; P504T), AAV9.80 (G1441A,;G481R), AAV9.83 (C1402A, A1500T; P468T, E500D), AAV9.87 (T1464C, T1468C; S490P), AAV9.90 (A1196T; Y399F), AAV9.91 (T1316G, A1583T, C1782G, T1806C; L439R, K528I), AAV9.93 (A1273G, A1421G, A1638C, C1712T, G1732A, A1744T, A1832T; S425G, Q474R, Q546H, P571L, G578R, T582S, D611V), AAV9.94 (A1675T; M559L) и AAV9.95 (T1605A; F535L).

[00057] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в международной публикации № WO2016049230, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAVF1/HSC1 (SEQ ID NO: 2 и 20 из WO2016049230), AAVF2/HSC2 (SEQ ID NO: 3 и 21 из WO2016049230), AAVF3/HSC3 (SEQ ID NO: 5 и 22 из WO2016049230), AAVF4/HSC4 (SEQ ID NO: 6 и 23 из WO2016049230), AAVF5/HSC5 (SEQ ID NO: 11 и 25 из WO2016049230), AAVF6/HSC6 (SEQ ID NO: 7 и 24 из WO2016049230), AAVF7/HSC7 (SEQ ID NO: 8 и 27 из WO2016049230), AAVF8/HSC8 (SEQ ID NO: 9 и 28 из WO2016049230), AAVF9/HSC9 (SEQ ID NO: 10 и 29 из WO2016049230), AAVF11/HSC11 (SEQ ID NO: 4 и 26 из WO2016049230), AAVF12/HSC12 (SEQ ID NO: 12 и 30 из

WO2016049230), AAVF13/HSC13 (SEQ ID NO: 14 и 31 из WO2016049230), AAVF14/HSC14 (SEQ ID NO: 15 и 32 из WO2016049230), AAVF15/HSC15 (SEQ ID NO: 16 и 33 из WO2016049230), AAVF16/HSC16 (SEQ ID NO: 17 и 34 из WO2016049230), AAVF17/HSC17 (SEQ ID NO: 13 и 35 из WO2016049230) или их варианты, или производные.

[00058] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в патенте США № US 8734809, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV CBr-E1 (SEQ ID NO: 13 и 87 из US8734809), AAV CBr-E2 (SEQ ID NO: 14 и 88 из US8734809), AAV CBr-E3 (SEQ ID NO: 15 и 89 из US8734809), AAV CBr-E4 (SEQ ID NO: 16 и 90 из US8734809), AAV CBr-E5 (SEQ ID NO: 17 и 91 из US8734809), AAV CBr-e5 (SEQ ID NO: 18 и 92 из US8734809), AAV CBr-E6 (SEQ ID NO: 19 и 93 из US8734809), AAV CBr-E7 (SEQ ID NO: 20 и 94 из US8734809), AAV CBr-E8 (SEQ ID NO: 21 и 95 из US8734809), AAV CLv-D1 (SEQ ID NO: 22 и 96 из US8734809), AAV CLv-D2 (SEQ ID NO: 23 и 97 из US8734809), AAV CLv-D3 (SEQ ID NO: 24 и 98 из US8734809), AAV CLv-D4 (SEQ ID NO: 25 и 99 из US8734809), AAV CLv-D5 (SEQ ID NO: 26 и 100 из US8734809), AAV CLv-D6 (SEQ ID NO: 27 и 101 из US8734809), AAV CLv-D7 (SEQ ID NO: 28 и 102 из US8734809), AAV CLv-D8 (SEQ ID NO: 29 и 103 из US8734809), AAV CLv-E1 (SEQ ID NO: 13 и 87 из US8734809), AAV CLv-R1 (SEQ ID NO: 30 и 104 из US8734809), AAV CLv-R2 (SEQ ID NO: 31 и 105 из US8734809), AAV CLv-R3 (SEQ ID NO: 32 и 106 из US8734809), AAV CLv-R4 (SEQ ID NO: 33 и 107 из US8734809), AAV CLv-R5 (SEQ ID NO: 34 и 108 из US8734809), AAV CLv-R6 (SEQ ID NO: 35 и 109 из US8734809), AAV CLv-R7 (SEQ ID NO: 36 и 110 из US8734809), AAV CLv-R8 (SEQ ID NO: X и X из US8734809), AAV CLv-R9 (SEQ ID NO: X и X из US8734809), AAV CLg-F1 (SEQ ID NO: 39 и 113 из US8734809), AAV CLg-F2 (SEQ ID NO: 40 и 114 из US8734809), AAV CLg-F3 (SEQ ID NO: 41 и 115 из US8734809), AAV CLg-F4 (SEQ ID NO: 42 и 116 из US8734809), AAV CLg-F5 (SEQ ID NO: 43 и 117 из US8734809), AAV CLg-F6 (SEQ ID NO: 43 и 117 из US8734809), AAV CLg-F7 (SEQ ID NO: 44 и 118 из US8734809), AAV CLg-F8 (SEQ ID NO: 43 и 117 из US8734809), AAV CSp-1 (SEQ ID NO: 45 и 119 из US8734809), AAV CSp-10 (SEQ ID NO: 46 и 120 из US8734809), AAV CSp-11 (SEQ ID NO: 47 и 121 из US8734809), AAV CSp-2 (SEQ ID NO: 48 и 122 из US8734809), AAV CSp-3 (SEQ ID NO: 49 и 123 из US8734809), AAV CSp-4 (SEQ ID NO: 50 и 124 из US8734809), AAV CSp-6 (SEQ ID NO: 51 и 125 из US8734809), AAV CSp-7 (SEQ ID NO: 52 и 126 из US8734809), AAV CSp-8 (SEQ ID NO: 53 и 127 из US8734809), AAV CSp-9 (SEQ ID NO: 54 и 128 из US8734809), AAV CHt-2

(SEQ ID NO: 55 и 129 из US8734809), AAV CHt-3 (SEQ ID NO: 56 и 130 из US8734809), AAV CKd-1 (SEQ ID NO: 57 и 131 из US8734809), AAV CKd-10 (SEQ ID NO: 58 и 132 из US8734809), AAV CKd-2 (SEQ ID NO: 59 и 133 из US8734809), AAV CKd-3 (SEQ ID NO: 60 и 134 из US8734809), AAV CKd-4 (SEQ ID NO: 61 и 135 из US8734809), AAV CKd-6 (SEQ ID NO: 62 и 136 из US8734809), AAV CKd-7 (SEQ ID NO: 63 и 137 из US8734809), AAV CKd-8 (SEQ ID NO: 64 и 138 из US8734809), AAV CLv-1 (SEQ ID NO: 35 и 139 из US8734809), AAV CLv-12 (SEQ ID NO: 66 и 140 из US8734809), AAV CLv-13 (SEQ ID NO: 67 и 141 из US8734809), AAV CLv-2 (SEQ ID NO: 68 и 142 из US8734809), AAV CLv-3 (SEQ ID NO: 69 и 143 из US8734809), AAV CLv-4 (SEQ ID NO: 70 и 144 из US8734809), AAV CLv-6 (SEQ ID NO: 71 и 145 из US8734809), AAV CLv-8 (SEQ ID NO: 72 и 146 из US8734809), AAV CKd-B1 (SEQ ID NO: 73 и 147 из US8734809), AAV CKd-B2 (SEQ ID NO: 74 и 148 из US8734809), AAV CKd-B3 (SEQ ID NO: 75 и 149 из US8734809), AAV CKd-B4 (SEQ ID NO: 76 и 150 из US8734809), AAV CKd-B5 (SEQ ID NO: 77 и 151 из US8734809), AAV CKd-B6 (SEQ ID NO: 78 и 152 из US8734809), AAV CKd-B7 (SEQ ID NO: 79 и 153 из US8734809), AAV CKd-B8 (SEQ ID NO: 80 и 154 из US8734809), AAV CKd-H1 (SEQ ID NO: 81 и 155 из US8734809), AAV CKd-H2 (SEQ ID NO: 82 и 156 из US8734809), AAV CKd-H3 (SEQ ID NO: 83 и 157 из US8734809), AAV CKd-H4 (SEQ ID NO: 84 и 158 из US8734809), AAV CKd-H5 (SEQ ID NO: 85 и 159 из US8734809), AAV CKd-H6 (SEQ ID NO: 77 и 151 из US8734809), AAV CHt-1 (SEQ ID NO: 86 и 160 из US8734809), AAV CLv1-1 (SEQ ID NO: 171 из US8734809), AAV CLv1-2 (SEQ ID NO: 172 из US8734809), AAV CLv1-3 (SEQ ID NO: 173 из US8734809), AAV CLv1-4 (SEQ ID NO: 174 из US8734809), AAV Clv1-7 (SEQ ID NO: 175 из US8734809), AAV Clv1-8 (SEQ ID NO: 176 из US8734809), AAV Clv1-9 (SEQ ID NO: 177 из US8734809), AAV Clv1-10 (SEQ ID NO: 178 из US8734809), AAV.VR-355 (SEQ ID NO: 181 из US8734809), AAV.hu.48R3 (SEQ ID NO: 183 из US8734809) или их варианты, или производные.

[00059] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, описанную в международной публикации № WO2016065001, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV CHt-P2 (SEQ ID NO: 1 и 51 из WO2016065001), AAV CHt-P5 (SEQ ID NO: 2 и 52 из WO2016065001), AAV CHt-P9 (SEQ ID NO: 3 и 53 из WO2016065001), AAV CBr-7.1 (SEQ ID NO: 4 и 54 из WO2016065001), AAV CBr-7.2 (SEQ ID NO: 5 и 55 из WO2016065001), AAV CBr-7.3 (SEQ ID NO: 6 и 56 из WO2016065001), AAV CBr-7.4 (SEQ ID NO: 7 и 57 из WO2016065001), AAV CBr-7.5 (SEQ ID NO: 8 и 58 из WO2016065001), AAV CBr-7.7 (SEQ ID NO: 9 и 59 из WO2016065001), AAV CBr-7.8 (SEQ ID NO: 10 и 60 из WO2016065001),

AAV CBr-7.10 (SEQ ID NO: 11 и 61 из WO2016065001), AAV CKd-N3 (SEQ ID NO: 12 и 62 из WO2016065001), AAV CKd-N4 (SEQ ID NO: 13 и 63 из WO2016065001), AAV CKd-N9 (SEQ ID NO: 14 и 64 из WO2016065001), AAV CLv-L4 (SEQ ID NO: 15 и 65 из WO2016065001), AAV CLv-L5 (SEQ ID NO: 16 и 66 из WO2016065001), AAV CLv-L6 (SEQ ID NO: 17 и 67 из WO2016065001), AAV CLv-K1 (SEQ ID NO: 18 и 68 из WO2016065001), AAV CLv-K3 (SEQ ID NO: 19 и 69 из WO2016065001), AAV CLv-K6 (SEQ ID NO: 20 и 70 из WO2016065001), AAV CLv-M1 (SEQ ID NO: 21 и 71 из WO2016065001), AAV CLv-M11 (SEQ ID NO: 22 и 72 из WO2016065001), AAV CLv-M2 (SEQ ID NO: 23 и 73 из WO2016065001), AAV CLv-M5 (SEQ ID NO: 24 и 74 из WO2016065001), AAV CLv-M6 (SEQ ID NO: 25 и 75 из WO2016065001), AAV CLv-M7 (SEQ ID NO: 26 и 76 из WO2016065001), AAV CLv-M8 (SEQ ID NO: 27 и 77 из WO2016065001), AAV CLv-M9 (SEQ ID NO: 28 и 78 из WO2016065001), AAV CHt-P1 (SEQ ID NO: 29 и 79 из WO2016065001), AAV CHt-P6 (SEQ ID NO: 30 и 80 из WO2016065001), AAV CHt-P8 (SEQ ID NO: 31 и 81 из WO2016065001), AAV CHt-6.1 (SEQ ID NO: 32 и 82 из WO2016065001), AAV CHt-6.10 (SEQ ID NO: 33 и 83 из WO2016065001), AAV CHt-6.5 (SEQ ID NO: 34 и 84 из WO2016065001), AAV CHt-6.6 (SEQ ID NO: 35 и 85 из WO2016065001), AAV CHt-6.7 (SEQ ID NO: 36 и 86 из WO2016065001), AAV CHt-6.8 (SEQ ID NO: 37 и 87 из WO2016065001), AAV CSp-8.10 (SEQ ID NO: 38 и 88 из WO2016065001), AAV CSp-8.2 (SEQ ID NO: 39 и 89 из WO2016065001), AAV CSp-8.4 (SEQ ID NO: 40 и 90 из WO2016065001), AAV CSp-8.5 (SEQ ID NO: 41 и 91 из WO2016065001), AAV CSp-8.6 (SEQ ID NO: 42 и 92 из WO2016065001), AAV CSp-8.7 (SEQ ID NO: 43 и 93 из WO2016065001), AAV CSp-8.8 (SEQ ID NO: 44 и 94 из WO2016065001), AAV CSp-8.9 (SEQ ID NO: 45 и 95 из WO2016065001), AAV CBr-B7.3 (SEQ ID NO: 46 и 96 из WO2016065001), AAV CBr-B7.4 (SEQ ID NO: 47 и 97 из WO2016065001), AAV3B (SEQ ID NO: 48 и 98 из WO2016065001), AAV4 (SEQ ID NO: 49 и 99 из WO2016065001), AAV5 (SEQ ID NO: 50 и 100 из WO2016065001) или их варианты, или производные.

[00060] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой модификацию, или иметь ее, описанную в публикации США № US 20160361439, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F и Y720F из AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 дикого типа и их гибридов.

[00061] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, описанную в патенте США № US 9546112, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, по меньшей мере две, но не все мутации F129L, D418E, K531E, L584F, V598A и H642N в последовательности AAV6 (SEQ ID NO: 4 из US 9546112), AAV1 (SEQ ID NO: 6 из US 9546112), AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, AAV9, AAV10 или AAV11 или их производных. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой последовательность, или иметь ее, AAV6, содержащую мутацию K531E (SEQ ID NO: 5 из US 9546112).

[00062] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV1, описанной в публикации США № US 20130224836, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, например, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере один из экспонированных на поверхности остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 273, 445, 701, 705 и 731 AAV1 (SEQ ID NO: 2 из US 20130224836), заменен другой аминокислотой, предпочтительно остатком фенилаланина. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой мутацию, или иметь ее, в последовательности AAV9, например, но не ограничиваясь этим, по меньшей мере один из экспонированных на поверхности остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 272, 444, 500, 700, 704 и 730 AAV2 (SEQ ID NO: 4 из US 20130224836), заменен другой аминокислотой, предпочтительно остатком фенилаланина. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения остаток тирозина в положении 446 AAV9 (SEQ ID NO: 6 из US 20130224836) заменен остатком фенилаланина.

[00063] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип может представлять собой AAV2 или его вариант, описанные в международной публикации № WO2016130589, полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки. Аминокислотная последовательность AAV2 может содержать мутации N587A, E548A или N708A. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная последовательность любого AAV может содержать мутацию V708K.

[00064] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может представлять собой серотип, выбранный из любого из тех, которые представлены в таблице 1.

[00065] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может содержать последовательность, ее фрагмент или вариант, из последовательностей в таблице 1.

[00066] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может кодироваться последовательностью, фрагментом или вариантом, описанными в таблице 1.

Таблица 1. Серотипы AAV

Серотип	SEQ ID NO	Справочная информация
AAVPHP.B или G2B-26	1	WO2015038958 SEQ ID NO: 8 и 13
AAVPHP.B	2	WO2015038958 SEQ ID NO: 9
AAVG2B-13	3	WO2015038958 SEQ ID NO: 12
AAVTH1.1-32	4	WO2015038958 SEQ ID NO: 14
AAVTH1.1-35	5	WO2015038958 SEQ ID NO: 15
AAV1	6	US20150159173 SEQ ID NO: 11, US20150315612 SEQ ID NO: 202
AAV1	7	US20160017295 SEQ ID NO: 1 US20030138772 SEQ ID NO: 64, US20150159173 SEQ ID NO: 27, US20150315612 SEQ ID NO: 219, US7198951 SEQ ID NO: 5
AAV1	8	US20030138772 SEQ ID NO: 6
AAV1.3	9	US20030138772 SEQ ID NO: 14
AAV10	10	US20030138772 SEQ ID NO: 117
AAV10	11	WO2015121501 SEQ ID NO: 9
AAV10	12	WO2015121501 SEQ ID NO: 8
AAV11	13	US20030138772 SEQ ID NO: 118
AAV12	14	US20030138772 SEQ ID NO: 119
AAV2	15	US20150159173 SEQ ID NO: 7, US20150315612 SEQ ID NO: 211

AAV2	16	US20030138772 SEQ ID NO: 70, US20150159173 SEQ ID NO: 23, US20150315612 SEQ ID NO: 221, US20160017295 SEQ ID NO: 2, US6156303 SEQ ID NO: 4, US7198951 SEQ ID NO: 4, WO2015121501 SEQ ID NO: 1
AAV2	17	US6156303 SEQ ID NO: 8
AAV2	18	US20030138772 SEQ ID NO: 7
AAV2	19	US6156303 SEQ ID NO: 3
AAV2.5T	20	US9233131 SEQ ID NO: 42
AAV223.10	21	US20030138772 SEQ ID NO: 75
AAV223.2	22	US20030138772 SEQ ID NO: 49
AAV223.2	23	US20030138772 SEQ ID NO: 76
AAV223.4	24	US20030138772 SEQ ID NO: 50
AAV223.4	25	US20030138772 SEQ ID NO: 73
AAV223.5	26	US20030138772 SEQ ID NO: 51
AAV223.5	27	US20030138772 SEQ ID NO: 74
AAV223.6	28	US20030138772 SEQ ID NO: 52
AAV223.6	29	US20030138772 SEQ ID NO: 78
AAV223.7	30	US20030138772 SEQ ID NO: 53
AAV223.7	31	US20030138772 SEQ ID NO: 77
AAV29.3	32	US20030138772 SEQ ID NO: 82
AAV29.4	33	US20030138772 SEQ ID NO: 12
AAV29.5	34	US20030138772 SEQ ID NO: 83
AAV29.5 (AAVbb.2)	35	US20030138772 SEQ ID NO: 13
AAV3	36	US20150159173 SEQ ID NO: 12

AAV3	37	US20030138772 SEQ ID NO: 71, US20150159173 SEQ ID NO: 28, US20160017295 SEQ ID NO: 3, US7198951 SEQ ID NO: 6
AAV3	38	US20030138772 SEQ ID NO: 8
AAV3.3b	39	US20030138772 SEQ ID NO: 72
AAV3-3	40	US20150315612 SEQ ID NO: 200
AAV3-3	41	US20150315612 SEQ ID NO: 217
AAV3a	42	US6156303 SEQ ID NO: 5
AAV3a	43	US6156303 SEQ ID NO: 9
AAV3b	44	US6156303 SEQ ID NO: 6
AAV3b	45	US6156303 SEQ ID NO: 10
AAV3b	46	US6156303 SEQ ID NO: 1
AAV4	47	US20140348794 SEQ ID NO: 17
AAV4	48	US20140348794 SEQ ID NO: 5
AAV4	49	US20140348794 SEQ ID NO: 3
AAV4	50	US20140348794 SEQ ID NO: 14
AAV4	51	US20140348794 SEQ ID NO: 15
AAV4	52	US20140348794 SEQ ID NO: 19
AAV4	53	US20140348794 SEQ ID NO: 12
AAV4	54	US20140348794 SEQ ID NO: 13
AAV4	55	US20140348794 SEQ ID NO: 7
AAV4	56	US20140348794 SEQ ID NO: 8
AAV4	57	US20140348794 SEQ ID NO: 9
AAV4	58	US20140348794 SEQ ID NO: 2
AAV4	59	US20140348794 SEQ ID NO: 10
AAV4	60	US20140348794 SEQ ID NO: 11

AAV4	61	US20140348794 SEQ ID NO: 18
AAV4	62	US20030138772 SEQ ID NO: 63, US20160017295 SEQ ID NO: 4, US20140348794 SEQ ID NO: 4
AAV4	63	US20140348794 SEQ ID NO: 16
AAV4	64	US20140348794 SEQ ID NO: 20
AAV4	65	US20140348794 SEQ ID NO: 6
AAV4	66	US20140348794 SEQ ID NO: 1
AAV42.2	67	US20030138772 SEQ ID NO: 9
AAV42.2	68	US20030138772 SEQ ID NO: 102
AAV42.3b	69	US20030138772 SEQ ID NO: 36
AAV42.3B	70	US20030138772 SEQ ID NO: 107
AAV42.4	71	US20030138772 SEQ ID NO: 33
AAV42.4	72	US20030138772 SEQ ID NO: 88
AAV42.8	73	US20030138772 SEQ ID NO: 27
AAV42.8	74	US20030138772 SEQ ID NO: 85
AAV43.1	75	US20030138772 SEQ ID NO: 39
AAV43.1	76	US20030138772 SEQ ID NO: 92
AAV43.12	77	US20030138772 SEQ ID NO: 41
AAV43.12	78	US20030138772 SEQ ID NO: 93
AAV43.20	79	US20030138772 SEQ ID NO: 42
AAV43.20	80	US20030138772 SEQ ID NO: 99
AAV43.21	81	US20030138772 SEQ ID NO: 43
AAV43.21	82	US20030138772 SEQ ID NO: 96
AAV43.23	83	US20030138772 SEQ ID NO: 44
AAV43.23	84	US20030138772 SEQ ID NO: 98
AAV43.25	85	US20030138772 SEQ ID NO: 45

AAV43.25	86	US20030138772 SEQ ID NO: 97
AAV43.5	87	US20030138772 SEQ ID NO: 40
AAV43.5	88	US20030138772 SEQ ID NO: 94
AAV4-4	89	US20150315612 SEQ ID NO: 201
AAV4-4	90	US20150315612 SEQ ID NO: 218
AAV44.1	91	US20030138772 SEQ ID NO: 46
AAV44.1	92	US20030138772 SEQ ID NO: 79
AAV44.5	93	US20030138772 SEQ ID NO: 47
AAV44.5	94	US20030138772 SEQ ID NO: 80
AAV4407	95	US20150315612 SEQ ID NO: 90
AAV5	96	US7427396 SEQ ID NO: 1
AAV5	97	US20030138772 SEQ ID NO: 114
AAV5	98	US20160017295 SEQ ID NO: 5, US7427396 SEQ ID NO: 2, US20150315612 SEQ ID NO: 216
AAV5	99	US20150315612 SEQ ID NO: 199
AAV6	100	US20150159173 SEQ ID NO: 13
AAV6	101	US20030138772 SEQ ID NO: 65, US20150159173 SEQ ID NO: 29, US20160017295 SEQ ID NO: 6, US6156303 SEQ ID NO: 7
AAV6	102	US6156303 SEQ ID NO: 11
AAV6	103	US6156303 SEQ ID NO: 2
AAV6	104	US20150315612 SEQ ID NO: 203
AAV6	105	US20150315612 SEQ ID NO: 220
AAV6.1	106	US20150159173
AAV6.12	107	US20150159173
AAV6.2	108	US20150159173

AAV7	109	US20150159173 SEQ ID NO: 14
AAV7	110	US20150315612 SEQ ID NO: 183
AAV7	111	US20030138772 SEQ ID NO: 2, US20150159173 SEQ ID NO: 30, US20150315612 SEQ ID NO: 181, US20160017295 SEQ ID NO: 7
AAV7	112	US20030138772 SEQ ID NO: 3
AAV7	113	US20030138772 SEQ ID NO: 1, US20150315612 SEQ ID NO: 180
AAV7	114	US20150315612 SEQ ID NO: 213
AAV7	115	US20150315612 SEQ ID NO: 222
AAV8	116	US20150159173 SEQ ID NO: 15
AAV8	117	US20150376240 SEQ ID NO: 7
AAV8	118	US20030138772 SEQ ID NO: 4, US20150315612 SEQ ID NO: 182
AAV8	119	US20030138772 SEQ ID NO: 95, US20140359799 SEQ ID NO: 1, US20150159173 SEQ ID NO: 31,US20160017295 SEQ ID NO: 8, US7198951 SEQ ID NO: 7, US20150315612 SEQ ID NO: 223
AAV8	120	US20150376240 SEQ ID NO: 8
AAV8	121	US20150315612 SEQ ID NO: 214
AAV-8b	122	US20150376240 SEQ ID NO: 5
AAV-8b	123	US20150376240 SEQ ID NO: 3
AAV-8h	124	US20150376240 SEQ ID NO: 6
AAV-8h	125	US20150376240 SEQ ID NO: 4
AAV9	126	US20030138772 SEQ ID NO: 5
AAV9	127	US7198951 SEQ ID NO: 1
AAV9	128	US20160017295 SEQ ID NO: 9

AAV9	129	US20030138772 SEQ ID NO: 100, US7198951 SEQ ID NO: 2
AAV9	130	US7198951 SEQ ID NO: 3
AAV9 (AAVhu.14)	131	US7906111 SEQ ID NO: 3; WO2015038958 SEQ ID NO: 11
AAV9 (AAVhu.14)	132	US7906111 SEQ ID NO: 123; WO2015038958 SEQ ID NO: 2
AAVA3.1	133	US20030138772 SEQ ID NO: 120
AAVA3.3	134	US20030138772 SEQ ID NO: 57
AAVA3.3	135	US20030138772 SEQ ID NO: 66
AAVA3.4	136	US20030138772 SEQ ID NO: 54
AAVA3.4	137	US20030138772 SEQ ID NO: 68
AAVA3.5	138	US20030138772 SEQ ID NO: 55
AAVA3.5	139	US20030138772 SEQ ID NO: 69
AAVA3.7	140	US20030138772 SEQ ID NO: 56
AAVA3.7	141	US20030138772 SEQ ID NO: 67
AAV29.3 (AAVbb.1)	142	US20030138772 SEQ ID NO: 11
AAVC2	143	US20030138772 SEQ ID NO: 61
AAVCh.5	144	US20150159173 SEQ ID NO: 46, US20150315612 SEQ ID NO: 234
AAVcy.2 (AAV13.3)	145	US20030138772 SEQ ID NO: 15
AAV24.1	146	US20030138772 SEQ ID NO: 101
AAVcy.3 (AAV24.1)	147	US20030138772 SEQ ID NO: 16
AAV27.3	148	US20030138772 SEQ ID NO: 104
AAVcy.4 (AAV27.3)	149	US20030138772 SEQ ID NO: 17
AAVcy.5	150	US20150315612 SEQ ID NO: 227
AAV7.2	151	US20030138772 SEQ ID NO: 103

AAVcy.5 (AAV7.2)	152	US20030138772 SEQ ID NO: 18
AAV16.3	153	US20030138772 SEQ ID NO: 105
AAVcy.6 (AAV16.3)	154	US20030138772 SEQ ID NO: 10
AAVcy.5	155	US20150159173 SEQ ID NO: 8
AAVcy.5	156	US20150159173 SEQ ID NO: 24
AAVCy.5R1	157	US20150159173
AAVCy.5R2	158	US20150159173
AAVCy.5R3	159	US20150159173
AAVCy.5R4	160	US20150159173
AAVDJ	161	US20140359799 SEQ ID NO: 3, US7588772 SEQ ID NO: 2
AAVDJ	162	US20140359799 SEQ ID NO: 2, US7588772 SEQ ID NO: 1
AAVDJ-8	163	US7588772; Grimm et al 2008
AAVDJ-8	164	US7588772; Grimm et al 2008
AAVF5	165	US20030138772 SEQ ID NO: 110
AAVH2	166	US20030138772 SEQ ID NO: 26
AAVH6	167	US20030138772 SEQ ID NO: 25
AAVhE1.1	168	US9233131 SEQ ID NO: 44
AAVhEr1.14	169	US9233131 SEQ ID NO: 46
AAVhEr1.16	170	US9233131 SEQ ID NO: 48
AAVhEr1.18	171	US9233131 SEQ ID NO: 49
AAVhEr1.23 (AAVhEr2.29)	172	US9233131 SEQ ID NO: 53
AAVhEr1.35	173	US9233131 SEQ ID NO: 50
AAVhEr1.36	174	US9233131 SEQ ID NO: 52
AAVhEr1.5	175	US9233131 SEQ ID NO: 45

AAVhEr1.7	176	US9233131 SEQ ID NO: 51
AAVhEr1.8	177	US9233131 SEQ ID NO: 47
AAVhEr2.16	178	US9233131 SEQ ID NO: 55
AAVhEr2.30	179	US9233131 SEQ ID NO: 56
AAVhEr2.31	180	US9233131 SEQ ID NO: 58
AAVhEr2.36	181	US9233131 SEQ ID NO: 57
AAVhEr2.4	182	US9233131 SEQ ID NO: 54
AAVhEr3.1	183	US9233131 SEQ ID NO: 59
AAVhu.1	184	US20150315612 SEQ ID NO: 46
AAVhu.1	185	US20150315612 SEQ ID NO: 144
AAVhu.10 (AAV16.8)	186	US20150315612 SEQ ID NO: 56
AAVhu.10 (AAV16.8)	187	US20150315612 SEQ ID NO: 156
AAVhu.11 (AAV16.12)	188	US20150315612 SEQ ID NO: 57
AAVhu.11 (AAV16.12)	189	US20150315612 SEQ ID NO: 153
AAVhu.12	190	US20150315612 SEQ ID NO: 59
AAVhu.12	191	US20150315612 SEQ ID NO: 154
AAVhu.13	192	US20150159173 SEQ ID NO: 16, US20150315612 SEQ ID NO: 71
AAVhu.13	193	US20150159173 SEQ ID NO: 32, US20150315612 SEQ ID NO: 129
AAVhu.136.1	194	US20150315612 SEQ ID NO: 165
AAVhu.140.1	195	US20150315612 SEQ ID NO: 166
AAVhu.140.2	196	US20150315612 SEQ ID NO: 167
AAVhu.145.6	197	US20150315612 SEQ ID NO: 178
AAVhu.15	198	US20150315612 SEQ ID NO: 147
AAVhu.15 (AAV33.4)	199	US20150315612 SEQ ID NO: 50

AAVhu.156.1	200	US20150315612 SEQ ID NO: 179
AAVhu.16	201	US20150315612 SEQ ID NO: 148
AAVhu.16 (AAV33.8)	202	US20150315612 SEQ ID NO: 51
AAVhu.17	203	US20150315612 SEQ ID NO: 83
AAVhu.17 (AAV33.12)	204	US20150315612 SEQ ID NO: 4
AAVhu.172.1	205	US20150315612 SEQ ID NO: 171
AAVhu.172.2	206	US20150315612 SEQ ID NO: 172
AAVhu.173.4	207	US20150315612 SEQ ID NO: 173
AAVhu.173.8	208	US20150315612 SEQ ID NO: 175
AAVhu.18	209	US20150315612 SEQ ID NO: 52
AAVhu.18	210	US20150315612 SEQ ID NO: 149
AAVhu.19	211	US20150315612 SEQ ID NO: 62
AAVhu.19	212	US20150315612 SEQ ID NO: 133
AAVhu.2	213	US20150315612 SEQ ID NO: 48
AAVhu.2	214	US20150315612 SEQ ID NO: 143
AAVhu.20	215	US20150315612 SEQ ID NO: 63
AAVhu.20	216	US20150315612 SEQ ID NO: 134
AAVhu.21	217	US20150315612 SEQ ID NO: 65
AAVhu.21	218	US20150315612 SEQ ID NO: 135
AAVhu.22	219	US20150315612 SEQ ID NO: 67
AAVhu.22	220	US20150315612 SEQ ID NO: 138
AAVhu.23	221	US20150315612 SEQ ID NO: 60
AAVhu.23.2	222	US20150315612 SEQ ID NO: 137
AAVhu.24	223	US20150315612 SEQ ID NO: 66
AAVhu.24	224	US20150315612 SEQ ID NO: 136

AAVhu.25	225	US20150315612 SEQ ID NO: 49
AAVhu.25	226	US20150315612 SEQ ID NO: 146
AAVhu.26	227	US20150159173 SEQ ID NO: 17, US20150315612 SEQ ID NO: 61
AAVhu.26	228	US20150159173 SEQ ID NO: 33, US20150315612 SEQ ID NO: 139
AAVhu.27	229	US20150315612 SEQ ID NO: 64
AAVhu.27	230	US20150315612 SEQ ID NO: 140
AAVhu.28	231	US20150315612 SEQ ID NO: 68
AAVhu.28	232	US20150315612 SEQ ID NO: 130
AAVhu.29	233	US20150315612 SEQ ID NO: 69
AAVhu.29	234	US20150159173 SEQ ID NO: 42, US20150315612 SEQ ID NO: 132
AAVhu.29	235	US20150315612 SEQ ID NO: 225
AAVhu.29R	236	US20150159173
AAVhu.3	237	US20150315612 SEQ ID NO: 44
AAVhu.3	238	US20150315612 SEQ ID NO: 145
AAVhu.30	239	US20150315612 SEQ ID NO: 70
AAVhu.30	240	US20150315612 SEQ ID NO: 131
AAVhu.31	241	US20150315612 SEQ ID NO: 1
AAVhu.31	242	US20150315612 SEQ ID NO: 121
AAVhu.32	243	US20150315612 SEQ ID NO: 2
AAVhu.32	244	US20150315612 SEQ ID NO: 122
AAVhu.33	245	US20150315612 SEQ ID NO: 75
AAVhu.33	246	US20150315612 SEQ ID NO: 124
AAVhu.34	247	US20150315612 SEQ ID NO: 72

AAVhu.34	248	US20150315612 SEQ ID NO: 125
AAVhu.35	249	US20150315612 SEQ ID NO: 73
AAVhu.35	250	US20150315612 SEQ ID NO: 164
AAVhu.36	251	US20150315612 SEQ ID NO: 74
AAVhu.36	252	US20150315612 SEQ ID NO: 126
AAVhu.37	253	US20150159173 SEQ ID NO: 34, US20150315612 SEQ ID NO: 88
AAVhu.37 (AAV106.1)	254	US20150315612 SEQ ID NO: 10, US20150159173 SEQ ID NO: 18
AAVhu.38	255	US20150315612 SEQ ID NO: 161
AAVhu.39	256	US20150315612 SEQ ID NO: 102
AAVhu.39 (AAVLG-9)	257	US20150315612 SEQ ID NO: 24
AAVhu.4	258	US20150315612 SEQ ID NO: 47
AAVhu.4	259	US20150315612 SEQ ID NO: 141
AAVhu.40	260	US20150315612 SEQ ID NO: 87
AAVhu.40 (AAV114.3)	261	US20150315612 SEQ ID NO: 11
AAVhu.41	262	US20150315612 SEQ ID NO: 91
AAVhu.41 (AAV127.2)	263	US20150315612 SEQ ID NO: 6
AAVhu.42	264	US20150315612 SEQ ID NO: 85
AAVhu.42 (AAV127.5)	265	US20150315612 SEQ ID NO: 8
AAVhu.43	266	US20150315612 SEQ ID NO: 160
AAVhu.43	267	US20150315612 SEQ ID NO: 236
AAVhu.43 (AAV128.1)	268	US20150315612 SEQ ID NO: 80
AAVhu.44	269	US20150159173 SEQ ID NO: 45, US20150315612 SEQ ID NO: 158
AAVhu.44 (AAV128.3)	270	US20150315612 SEQ ID NO: 81

AAVhu.44R1	271	US20150159173
AAVhu.44R2	272	US20150159173
AAVhu.44R3	273	US20150159173
AAVhu.45	274	US20150315612 SEQ ID NO: 76
AAVhu.45	275	US20150315612 SEQ ID NO: 127
AAVhu.46	276	US20150315612 SEQ ID NO: 82
AAVhu.46	277	US20150315612 SEQ ID NO: 159
AAVhu.46	278	US20150315612 SEQ ID NO: 224
AAVhu.47	279	US20150315612 SEQ ID NO: 77
AAVhu.47	280	US20150315612 SEQ ID NO: 128
AAVhu.48	281	US20150159173 SEQ ID NO: 38
AAVhu.48	282	US20150315612 SEQ ID NO: 157
AAVhu.48 (AAV130.4)	283	US20150315612 SEQ ID NO: 78
AAVhu.48R1	284	US20150159173
AAVhu.48R2	285	US20150159173
AAVhu.48R3	286	US20150159173
AAVhu.49	287	US20150315612 SEQ ID NO: 209
AAVhu.49	288	US20150315612 SEQ ID NO: 189
AAVhu.5	289	US20150315612 SEQ ID NO: 45
AAVhu.5	290	US20150315612 SEQ ID NO: 142
AAVhu.51	291	US20150315612 SEQ ID NO: 208
AAVhu.51	292	US20150315612 SEQ ID NO: 190
AAVhu.52	293	US20150315612 SEQ ID NO: 210
AAVhu.52	294	US20150315612 SEQ ID NO: 191
AAVhu.53	295	US20150159173 SEQ ID NO: 19

AAVhu.53	296	US20150159173 SEQ ID NO: 35
AAVhu.53 (AAV145.1)	297	US20150315612 SEQ ID NO: 176
AAVhu.54	298	US20150315612 SEQ ID NO: 188
AAVhu.54 (AAV145.5)	299	US20150315612 SEQ ID NO: 177
AAVhu.55	300	US20150315612 SEQ ID NO: 187
AAVhu.56	301	US20150315612 SEQ ID NO: 205
AAVhu.56 (AAV145.6)	302	US20150315612 SEQ ID NO: 168
AAVhu.56 (AAV145.6)	303	US20150315612 SEQ ID NO: 192
AAVhu.57	304	US20150315612 SEQ ID NO: 206
AAVhu.57	305	US20150315612 SEQ ID NO: 169
AAVhu.57	306	US20150315612 SEQ ID NO: 193
AAVhu.58	307	US20150315612 SEQ ID NO: 207
AAVhu.58	308	US20150315612 SEQ ID NO: 194
AAVhu.6 (AAV3.1)	309	US20150315612 SEQ ID NO: 5
AAVhu.6 (AAV3.1)	310	US20150315612 SEQ ID NO: 84
AAVhu.60	311	US20150315612 SEQ ID NO: 184
AAVhu.60 (AAV161.10)	312	US20150315612 SEQ ID NO: 170
AAVhu.61	313	US20150315612 SEQ ID NO: 185
AAVhu.61 (AAV161.6)	314	US20150315612 SEQ ID NO: 174
AAVhu.63	315	US20150315612 SEQ ID NO: 204
AAVhu.63	316	US20150315612 SEQ ID NO: 195
AAVhu.64	317	US20150315612 SEQ ID NO: 212
AAVhu.64	318	US20150315612 SEQ ID NO: 196
AAVhu.66	319	US20150315612 SEQ ID NO: 197
AAVhu.67	320	US20150315612 SEQ ID NO: 215

AAVhu.67	321	US20150315612 SEQ ID NO: 198
AAVhu.7	322	US20150315612 SEQ ID NO: 226
AAVhu.7	323	US20150315612 SEQ ID NO: 150
AAVhu.7 (AAV7.3)	324	US20150315612 SEQ ID NO: 55
AAVhu.71	325	US20150315612 SEQ ID NO: 79
AAVhu.8	326	US20150315612 SEQ ID NO: 53
AAVhu.8	327	US20150315612 SEQ ID NO: 12
AAVhu.8	328	US20150315612 SEQ ID NO: 151
AAVhu.9 (AAV3.1)	329	US20150315612 SEQ ID NO: 58
AAVhu.9 (AAV3.1)	330	US20150315612 SEQ ID NO: 155
AAV-LK01	331	US20150376607 SEQ ID NO: 2
AAV-LK01	332	US20150376607 SEQ ID NO: 29
AAV-LK02	333	US20150376607 SEQ ID NO: 3
AAV-LK02	334	US20150376607 SEQ ID NO: 30
AAV-LK03	335	US20150376607 SEQ ID NO: 4
AAV-LK03	336	WO2015121501 SEQ ID NO: 12, US20150376607 SEQ ID NO: 31
AAV-LK04	337	US20150376607 SEQ ID NO: 5
AAV-LK04	338	US20150376607 SEQ ID NO: 32
AAV-LK05	339	US20150376607 SEQ ID NO: 6
AAV-LK05	340	US20150376607 SEQ ID NO: 33
AAV-LK06	341	US20150376607 SEQ ID NO: 7
AAV-LK06	342	US20150376607 SEQ ID NO: 34
AAV-LK07	343	US20150376607 SEQ ID NO: 8
AAV-LK07	344	US20150376607 SEQ ID NO: 35

AAV-LK08	345	US20150376607 SEQ ID NO: 9
AAV-LK08	346	US20150376607 SEQ ID NO: 36
AAV-LK09	347	US20150376607 SEQ ID NO: 10
AAV-LK09	348	US20150376607 SEQ ID NO: 37
AAV-LK10	349	US20150376607 SEQ ID NO: 11
AAV-LK10	350	US20150376607 SEQ ID NO: 38
AAV-LK11	351	US20150376607 SEQ ID NO: 12
AAV-LK11	352	US20150376607 SEQ ID NO: 39
AAV-LK12	353	US20150376607 SEQ ID NO: 13
AAV-LK12	354	US20150376607 SEQ ID NO: 40
AAV-LK13	355	US20150376607 SEQ ID NO: 14
AAV-LK13	356	US20150376607 SEQ ID NO: 41
AAV-LK14	357	US20150376607 SEQ ID NO: 15
AAV-LK14	358	US20150376607 SEQ ID NO: 42
AAV-LK15	359	US20150376607 SEQ ID NO: 16
AAV-LK15	360	US20150376607 SEQ ID NO: 43
AAV-LK16	361	US20150376607 SEQ ID NO: 17
AAV-LK16	362	US20150376607 SEQ ID NO: 44
AAV-LK17	363	US20150376607 SEQ ID NO: 18
AAV-LK17	364	US20150376607 SEQ ID NO: 45
AAV-LK18	365	US20150376607 SEQ ID NO: 19
AAV-LK18	366	US20150376607 SEQ ID NO: 46
AAV-LK19	367	US20150376607 SEQ ID NO: 20
AAV-LK19	368	US20150376607 SEQ ID NO: 47
AAV-PAEC	369	US20150376607 SEQ ID NO: 1

AAV-PAEC	370	US20150376607 SEQ ID NO: 48
AAV-PAEC11	371	US20150376607 SEQ ID NO: 26
AAV-PAEC11	372	US20150376607 SEQ ID NO: 54
AAV-PAEC12	373	US20150376607 SEQ ID NO: 27
AAV-PAEC12	374	US20150376607 SEQ ID NO: 51
AAV-PAEC13	375	US20150376607 SEQ ID NO: 28
AAV-PAEC13	376	US20150376607 SEQ ID NO: 49
AAV-PAEC2	377	US20150376607 SEQ ID NO: 21
AAV-PAEC2	378	US20150376607 SEQ ID NO: 56
AAV-PAEC4	379	US20150376607 SEQ ID NO: 22
AAV-PAEC4	380	US20150376607 SEQ ID NO: 55
AAV-PAEC6	381	US20150376607 SEQ ID NO: 23
AAV-PAEC6	382	US20150376607 SEQ ID NO: 52
AAV-PAEC7	383	US20150376607 SEQ ID NO: 24
AAV-PAEC7	384	US20150376607 SEQ ID NO: 53
AAV-PAEC8	385	US20150376607 SEQ ID NO: 25
AAV-PAEC8	386	US20150376607 SEQ ID NO: 50
AAVpi.1	387	US20150315612 SEQ ID NO: 28
AAVpi.1	388	US20150315612 SEQ ID NO: 93
AAVpi.2	389	US20150315612 SEQ ID NO: 30
AAVpi.2	390	US20150315612 SEQ ID NO: 95
AAVpi.3	391	US20150315612 SEQ ID NO: 29
AAVpi.3	392	US20150315612 SEQ ID NO: 94
AAVrh.10	393	US20150159173 SEQ ID NO: 9
AAVrh.10	394	US20150159173 SEQ ID NO: 25

AAV44.2	395	US20030138772 SEQ ID NO: 59
AAVrh.10 (AAV44.2)	396	US20030138772 SEQ ID NO: 81
AAV42.1B	397	US20030138772 SEQ ID NO: 90
AAVrh.12 (AAV42.1b)	398	US20030138772 SEQ ID NO: 30
AAVrh.13	399	US20150159173 SEQ ID NO: 10
AAVrh.13	400	US20150159173 SEQ ID NO: 26
AAVrh.13	401	US20150315612 SEQ ID NO: 228
AAVrh.13R	402	US20150159173
AAV42.3A	403	US20030138772 SEQ ID NO: 87
AAVrh.14 (AAV42.3a)	404	US20030138772 SEQ ID NO: 32
AAV42.5A	405	US20030138772 SEQ ID NO: 89
AAVrh.17 (AAV42.5a)	406	US20030138772 SEQ ID NO: 34
AAV42.5B	407	US20030138772 SEQ ID NO: 91
AAVrh.18 (AAV42.5b)	408	US20030138772 SEQ ID NO: 29
AAV42.6B	409	US20030138772 SEQ ID NO: 112
AAVrh.19 (AAV42.6b)	410	US20030138772 SEQ ID NO: 38
AAVrh.2	411	US20150159173 SEQ ID NO: 39
AAVrh.2	412	US20150315612 SEQ ID NO: 231
AAVrh.20	413	US20150159173 SEQ ID NO: 1
AAV42.10	414	US20030138772 SEQ ID NO: 106
AAVrh.21 (AAV42.10)	415	US20030138772 SEQ ID NO: 35
AAV42.11	416	US20030138772 SEQ ID NO: 108
AAVrh.22 (AAV42.11)	417	US20030138772 SEQ ID NO: 37
AAV42.12	418	US20030138772 SEQ ID NO: 113
AAVrh.23 (AAV42.12)	419	US20030138772 SEQ ID NO: 58

AAV42.13	420	US20030138772 SEQ ID NO: 86
AAVrh.24 (AAV42.13)	421	US20030138772 SEQ ID NO: 31
AAV42.15	422	US20030138772 SEQ ID NO: 84
AAVrh.25 (AAV42.15)	423	US20030138772 SEQ ID NO: 28
AAVrh.2R	424	US20150159173
AAVrh.31 (AAV223.1)	425	US20030138772 SEQ ID NO: 48
AAVC1	426	US20030138772 SEQ ID NO: 60
AAVrh.32 (AAVC1)	427	US20030138772 SEQ ID NO: 19
AAVrh.32/33	428	US20150159173 SEQ ID NO: 2
AAVrh.33 (AAVC3)	429	US20030138772 SEQ ID NO: 20
AAVC5	430	US20030138772 SEQ ID NO: 62
AAVrh.34 (AAVC5)	431	US20030138772 SEQ ID NO: 21
AAVF1	432	US20030138772 SEQ ID NO: 109
AAVrh.35 (AAVF1)	433	US20030138772 SEQ ID NO: 22
AAVF3	434	US20030138772 SEQ ID NO: 111
AAVrh.36 (AAVF3)	435	US20030138772 SEQ ID NO: 23
AAVrh.37	436	US20030138772 SEQ ID NO: 24
AAVrh.37	437	US20150159173 SEQ ID NO: 40
AAVrh.37	438	US20150315612 SEQ ID NO: 229
AAVrh.37R2	439	US20150159173
AAVrh.38 (AAVLG-4)	440	US20150315612 SEQ ID NO: 7
AAVrh.38 (AAVLG-4)	441	US20150315612 SEQ ID NO: 86
AAVrh.39	442	US20150159173 SEQ ID NO: 20, US20150315612 SEQ ID NO: 13
AAVrh.39	443	US20150159173 SEQ ID NO: 3, US20150159173 SEQ ID NO: 36, US20150315612 SEQ ID NO: 89

AAVrh.40	444	US20150315612 SEQ ID NO: 92
AAVrh.40 (AAVLG-10)	445	US20150315612 SEQ ID NO: 14
AAVrh.43 (AAVN721-8)	446	US20150315612 SEQ ID NO: 43, US20150159173 SEQ ID NO: 21
AAVrh.43 (AAVN721-8)	447	US20150315612 SEQ ID NO: 163, US20150159173 SEQ ID NO: 37
AAVrh.44	448	US20150315612 SEQ ID NO: 34
AAVrh.44	449	US20150315612 SEQ ID NO: 111
AAVrh.45	450	US20150315612 SEQ ID NO: 41
AAVrh.45	451	US20150315612 SEQ ID NO: 109
AAVrh.46	452	US20150159173 SEQ ID NO: 22, US20150315612 SEQ ID NO: 19
AAVrh.46	453	US20150159173 SEQ ID NO: 4, US20150315612 SEQ ID NO: 101
AAVrh.47	454	US20150315612 SEQ ID NO: 38
AAVrh.47	455	US20150315612 SEQ ID NO: 118
AAVrh.48	456	US20150159173 SEQ ID NO: 44, US20150315612 SEQ ID NO: 115
AAVrh.48.1	457	US20150159173
AAVrh.48.1.2	458	US20150159173
AAVrh.48.2	459	US20150159173
AAVrh.48 (AAV1-7)	460	US20150315612 SEQ ID NO: 32
AAVrh.49 (AAV1-8)	461	US20150315612 SEQ ID NO: 25
AAVrh.49 (AAV1-8)	462	US20150315612 SEQ ID NO: 103
AAVrh.50 (AAV2-4)	463	US20150315612 SEQ ID NO: 23
AAVrh.50 (AAV2-4)	464	US20150315612 SEQ ID NO: 108
AAVrh.51 (AAV2-5)	465	US20150315612 SEQ ID NO: 22

AAVrh.51 (AAV2-5)	466	US20150315612 SEQ ID NO: 104
AAVrh.52 (AAV3-9)	467	US20150315612 SEQ ID NO: 18
AAVrh.52 (AAV3-9)	468	US20150315612 SEQ ID NO: 96
AAVrh.53	469	US20150315612 SEQ ID NO: 97
AAVrh.53 (AAV3-11)	470	US20150315612 SEQ ID NO: 17
AAVrh.53 (AAV3-11)	471	US20150315612 SEQ ID NO: 186
AAVrh.54	472	US20150315612 SEQ ID NO: 40
AAVrh.54	473	US20150159173 SEQ ID NO: 49, US20150315612 SEQ ID NO: 116
AAVrh.55	474	US20150315612 SEQ ID NO: 37
AAVrh.55 (AAV4-19)	475	US20150315612 SEQ ID NO: 117
AAVrh.56	476	US20150315612 SEQ ID NO: 54
AAVrh.56	477	US20150315612 SEQ ID NO: 152
AAVrh.57	478	US20150315612 SEQ ID NO: 26
AAVrh.57	479	US20150315612 SEQ ID NO: 105
AAVrh.58	480	US20150315612 SEQ ID NO: 27
AAVrh.58	481	US20150159173 SEQ ID NO: 48, US20150315612 SEQ ID NO: 106
AAVrh.58	482	US20150315612 SEQ ID NO: 232
AAVrh.59	483	US20150315612 SEQ ID NO: 42
AAVrh.59	484	US20150315612 SEQ ID NO: 110
AAVrh.60	485	US20150315612 SEQ ID NO: 31
AAVrh.60	486	US20150315612 SEQ ID NO: 120
AAVrh.61	487	US20150315612 SEQ ID NO: 107
AAVrh.61 (AAV2-3)	488	US20150315612 SEQ ID NO: 21
AAVrh.62 (AAV2-15)	489	US20150315612 SEQ ID NO: 33

AAVrh.62 (AAV2-15)	490	US20150315612 SEQ ID NO: 114
AAVrh.64	491	US20150315612 SEQ ID NO: 15
AAVrh.64	492	US20150159173 SEQ ID NO: 43, US20150315612 SEQ ID NO: 99
AAVrh.64	493	US20150315612 SEQ ID NO: 233
AAVRh.64R1	494	US20150159173
AAVRh.64R2	495	US20150159173
AAVrh.65	496	US20150315612 SEQ ID NO: 35
AAVrh.65	497	US20150315612 SEQ ID NO: 112
AAVrh.67	498	US20150315612 SEQ ID NO: 36
AAVrh.67	499	US20150315612 SEQ ID NO: 230
AAVrh.67	500	US20150159173 SEQ ID NO: 47, US20150315612 SEQ ID NO: 113
AAVrh.68	501	US20150315612 SEQ ID NO: 16
AAVrh.68	502	US20150315612 SEQ ID NO: 100
AAVrh.69	503	US20150315612 SEQ ID NO: 39
AAVrh.69	504	US20150315612 SEQ ID NO: 119
AAVrh.70	505	US20150315612 SEQ ID NO: 20
AAVrh.70	506	US20150315612 SEQ ID NO: 98
AAVrh.71	507	US20150315612 SEQ ID NO: 162
AAVrh.72	508	US20150315612 SEQ ID NO: 9
AAVrh.73	509	US20150159173 SEQ ID NO: 5
AAVrh.74	510	US20150159173 SEQ ID NO: 6
AAVrh.8	511	US20150159173 SEQ ID NO: 41
AAVrh.8	512	US20150315612 SEQ ID NO: 235
AAVrh.8R	513	US20150159173, WO2015168666 SEQ ID NO: 9

Мутант AAVrh.8R A586R	514	WO2015168666 SEQ ID NO: 10
Мутант AAVrh.8R R533A	515	WO2015168666 SEQ ID NO: 11
BAAV (бычий AAV)	516	US9193769 SEQ ID NO: 8
BAAV (бычий AAV)	517	US9193769 SEQ ID NO: 10
BAAV (бычий AAV)	518	US9193769 SEQ ID NO: 4
BAAV (бычий AAV)	519	US9193769 SEQ ID NO: 2
BAAV (бычий AAV)	520	US9193769 SEQ ID NO: 6
BAAV (бычий AAV)	521	US9193769 SEQ ID NO: 1
BAAV (бычий AAV)	522	US9193769 SEQ ID NO: 5
BAAV (бычий AAV)	523	US9193769 SEQ ID NO: 3
BAAV (бычий AAV)	524	US9193769 SEQ ID NO: 11
BAAV (бычий AAV)	525	US7427396 SEQ ID NO: 5
BAAV (бычий AAV)	526	US7427396 SEQ ID NO: 6
BAAV (бычий AAV)	527	US9193769 SEQ ID NO: 7
BAAV (бычий AAV)	528	US9193769 SEQ ID NO: 9
BNP61 AAV	529	US20150238550 SEQ ID NO: 1
BNP61 AAV	530	US20150238550 SEQ ID NO: 2
BNP62 AAV	531	US20150238550 SEQ ID NO: 3
BNP63 AAV	532	US20150238550 SEQ ID NO: 4
Козий AAV	533	US7427396 SEQ ID NO: 3
Козий AAV	534	US7427396 SEQ ID NO: 4
«True-type» AAV (ttAAV)	535	WO2015121501 SEQ ID NO: 2
AAAV (птичий AAV)	536	US9238800 SEQ ID NO: 12
AAAV (птичий AAV)	537	US9238800 SEQ ID NO: 2
AAAV (птичий AAV)	538	US9238800 SEQ ID NO: 6

AAAV (птичий AAV)	539	US9238800 SEQ ID NO: 4
AAAV (птичий AAV)	540	US9238800 SEQ ID NO: 8
AAAV (птичий AAV)	541	US9238800 SEQ ID NO: 14
AAAV (птичий AAV)	542	US9238800 SEQ ID NO: 10
AAAV (птичий AAV)	543	US9238800 SEQ ID NO: 15
AAAV (птичий AAV)	544	US9238800 SEQ ID NO: 5
AAAV (птичий AAV)	545	US9238800 SEQ ID NO: 9
AAAV (птичий AAV)	546	US9238800 SEQ ID NO: 3
AAAV (птичий AAV)	547	US9238800 SEQ ID NO: 7
AAAV (птичий AAV)	548	US9238800 SEQ ID NO: 11
AAAV (птичий AAV)	549	US9238800 SEQ ID NO: 13
AAAV (птичий AAV)	550	US9238800 SEQ ID NO: 1
AAV Shuffle 100-1	551	US20160017295 SEQ ID NO: 23
AAV Shuffle 100-1	552	US20160017295 SEQ ID NO: 11
AAV Shuffle 100-2	553	US20160017295 SEQ ID NO: 37
AAV Shuffle 100-2	554	US20160017295 SEQ ID NO: 29
AAV Shuffle 100-3	555	US20160017295 SEQ ID NO: 24
AAV Shuffle 100-3	556	US20160017295 SEQ ID NO: 12
AAV Shuffle 100-7	557	US20160017295 SEQ ID NO: 25
AAV Shuffle 100-7	558	US20160017295 SEQ ID NO: 13
AAV Shuffle 10-2	559	US20160017295 SEQ ID NO: 34
AAV Shuffle 10-2	560	US20160017295 SEQ ID NO: 26
AAV Shuffle 10-6	561	US20160017295 SEQ ID NO: 35
AAV Shuffle 10-6	562	US20160017295 SEQ ID NO: 27
AAV Shuffle 10-8	563	US20160017295 SEQ ID NO: 36

AAV Shuffle 10-8	564	US20160017295 SEQ ID NO: 28
AAV SM 100-10	565	US20160017295 SEQ ID NO: 41
AAV SM 100-10	566	US20160017295 SEQ ID NO: 33
AAV SM 100-3	567	US20160017295 SEQ ID NO: 40
AAV SM 100-3	568	US20160017295 SEQ ID NO: 32
AAV SM 10-1	569	US20160017295 SEQ ID NO: 38
AAV SM 10-1	570	US20160017295 SEQ ID NO: 30
AAV SM 10-2	571	US20160017295 SEQ ID NO: 10
AAV SM 10-2	572	US20160017295 SEQ ID NO: 22
AAV SM 10-8	573	US20160017295 SEQ ID NO: 39
AAV SM 10-8	574	US20160017295 SEQ ID NO: 31
AAVF1/HSC1	575	WO2016049230 SEQ ID NO: 20
AAVF2/HSC2	576	WO2016049230 SEQ ID NO: 21
AAVF3/HSC3	577	WO2016049230 SEQ ID NO: 22
AAVF4/HSC4	578	WO2016049230 SEQ ID NO: 23
AAVF5/HSC5	579	WO2016049230 SEQ ID NO: 25
AAVF6/HSC6	580	WO2016049230 SEQ ID NO: 24
AAVF7/HSC7	581	WO2016049230 SEQ ID NO: 27
AAVF8/HSC8	582	WO2016049230 SEQ ID NO: 28
AAVF9/HSC9	583	WO2016049230 SEQ ID NO: 29
AAVF11/HSC11	584	WO2016049230 SEQ ID NO: 26
AAVF12/HSC12	585	WO2016049230 SEQ ID NO: 30
AAVF13/HSC13	586	WO2016049230 SEQ ID NO: 31
AAVF14/HSC14	587	WO2016049230 SEQ ID NO: 32
AAVF15/HSC15	588	WO2016049230 SEQ ID NO: 33

AAVF16/HSC16	589	WO2016049230 SEQ ID NO: 34
AAVF17/HSC17	590	WO2016049230 SEQ ID NO: 35
AAVF1/HSC1	591	WO2016049230 SEQ ID NO: 2
AAVF2/HSC2	592	WO2016049230 SEQ ID NO: 3
AAVF3/HSC3	593	WO2016049230 SEQ ID NO: 5
AAVF4/HSC4	594	WO2016049230 SEQ ID NO: 6
AAVF5/HSC5	595	WO2016049230 SEQ ID NO: 11
AAVF6/HSC6	596	WO2016049230 SEQ ID NO: 7
AAVF7/HSC7	597	WO2016049230 SEQ ID NO: 8
AAVF8/HSC8	598	WO2016049230 SEQ ID NO: 9
AAVF9/HSC9	599	WO2016049230 SEQ ID NO: 10
AAVF11/HSC11	600	WO2016049230 SEQ ID NO: 4
AAVF12/HSC12	601	WO2016049230 SEQ ID NO: 12
AAVF13/HSC13	602	WO2016049230 SEQ ID NO: 14
AAVF14/HSC14	603	WO2016049230 SEQ ID NO: 15
AAVF15/HSC15	604	WO2016049230 SEQ ID NO: 16
AAVF16/HSC16	605	WO2016049230 SEQ ID NO: 17
AAVF17/HSC17	606	WO2016049230 SEQ ID NO: 13
AAV CBr-E1	607	US8734809 SEQ ID NO: 13
AAV CBr-E2	608	US8734809 SEQ ID NO: 14
AAV CBr-E3	609	US8734809 SEQ ID NO: 15
AAV CBr-E4	610	US8734809 SEQ ID NO: 16
AAV CBr-E5	611	US8734809 SEQ ID NO: 17
AAV CBr-e5	612	US8734809 SEQ ID NO: 18
AAV CBr-E6	613	US8734809 SEQ ID NO: 19

AAV CBr-E7	614	US8734809 SEQ ID NO: 20
AAV CBr-E8	615	US8734809 SEQ ID NO: 21
AAV CLv-D1	616	US8734809 SEQ ID NO: 22
AAV CLv-D2	617	US8734809 SEQ ID NO: 23
AAV CLv-D3	618	US8734809 SEQ ID NO: 24
AAV CLv-D4	619	US8734809 SEQ ID NO: 25
AAV CLv-D5	620	US8734809 SEQ ID NO: 26
AAV CLv-D6	621	US8734809 SEQ ID NO: 27
AAV CLv-D7	622	US8734809 SEQ ID NO: 28
AAV CLv-D8	623	US8734809 SEQ ID NO: 29
AAV CLv-E1	624	US8734809 SEQ ID NO: 13
AAV CLv-R1	625	US8734809 SEQ ID NO: 30
AAV CLv-R2	626	US8734809 SEQ ID NO: 31
AAV CLv-R3	627	US8734809 SEQ ID NO: 32
AAV CLv-R4	628	US8734809 SEQ ID NO: 33
AAV CLv-R5	629	US8734809 SEQ ID NO: 34
AAV CLv-R6	630	US8734809 SEQ ID NO: 35
AAV CLv-R7	631	US8734809 SEQ ID NO: 36
AAV CLv-R8	632	US8734809 SEQ ID NO: 37
AAV CLv-R9	633	US8734809 SEQ ID NO: 38
AAV CLg-F1	634	US8734809 SEQ ID NO: 39
AAV CLg-F2	635	US8734809 SEQ ID NO: 40
AAV CLg-F3	636	US8734809 SEQ ID NO: 41
AAV CLg-F4	637	US8734809 SEQ ID NO: 42
AAV CLg-F5	638	US8734809 SEQ ID NO: 43

AAV CLg-F6	639	US8734809 SEQ ID NO: 43
AAV CLg-F7	640	US8734809 SEQ ID NO: 44
AAV CLg-F8	641	US8734809 SEQ ID NO: 43
AAV CSp-1	642	US8734809 SEQ ID NO: 45
AAV CSp-10	643	US8734809 SEQ ID NO: 46
AAV CSp-11	644	US8734809 SEQ ID NO: 47
AAV CSp-2	645	US8734809 SEQ ID NO: 48
AAV CSp-3	646	US8734809 SEQ ID NO: 49
AAV CSp-4	647	US8734809 SEQ ID NO: 50
AAV CSp-6	648	US8734809 SEQ ID NO: 51
AAV CSp-7	649	US8734809 SEQ ID NO: 52
AAV CSp-8	650	US8734809 SEQ ID NO: 53
AAV CSp-9	651	US8734809 SEQ ID NO: 54
AAV CHt-2	652	US8734809 SEQ ID NO: 55
AAV CHt-3	653	US8734809 SEQ ID NO: 56
AAV CKd-1	654	US8734809 SEQ ID NO: 57
AAV CKd-10	655	US8734809 SEQ ID NO: 58
AAV CKd-2	656	US8734809 SEQ ID NO: 59
AAV CKd-3	657	US8734809 SEQ ID NO: 60
AAV CKd-4	658	US8734809 SEQ ID NO: 61
AAV CKd-6	659	US8734809 SEQ ID NO: 62
AAV CKd-7	660	US8734809 SEQ ID NO: 63
AAV CKd-8	661	US8734809 SEQ ID NO: 64
AAV CLv-1	662	US8734809 SEQ ID NO: 65
AAV CLv-12	663	US8734809 SEQ ID NO: 66

AAV CLv-13	664	US8734809 SEQ ID NO: 67
AAV CLv-2	665	US8734809 SEQ ID NO: 68
AAV CLv-3	666	US8734809 SEQ ID NO: 69
AAV CLv-4	667	US8734809 SEQ ID NO: 70
AAV CLv-6	668	US8734809 SEQ ID NO: 71
AAV CLv-8	669	US8734809 SEQ ID NO: 72
AAV CKd-B1	670	US8734809 SEQ ID NO: 73
AAV CKd-B2	671	US8734809 SEQ ID NO: 74
AAV CKd-B3	672	US8734809 SEQ ID NO: 75
AAV CKd-B4	673	US8734809 SEQ ID NO: 76
AAV CKd-B5	674	US8734809 SEQ ID NO: 77
AAV CKd-B6	675	US8734809 SEQ ID NO: 78
AAV CKd-B7	676	US8734809 SEQ ID NO: 79
AAV CKd-B8	677	US8734809 SEQ ID NO: 80
AAV CKd-H1	678	US8734809 SEQ ID NO: 81
AAV CKd-H2	679	US8734809 SEQ ID NO: 82
AAV CKd-H3	680	US8734809 SEQ ID NO: 83
AAV CKd-H4	681	US8734809 SEQ ID NO: 84
AAV CKd-H5	682	US8734809 SEQ ID NO: 85
AAV CKd-H6	683	US8734809 SEQ ID NO: 77
AAV CHt-1	684	US8734809 SEQ ID NO: 86
AAV CLv1-1	685	US8734809 SEQ ID NO: 171
AAV CLv1-2	686	US8734809 SEQ ID NO: 172
AAV CLv1-3	687	US8734809 SEQ ID NO: 173
AAV CLv1-4	688	US8734809 SEQ ID NO: 174

AAV Clv1-7	689	US8734809 SEQ ID NO: 175
AAV Clv1-8	690	US8734809 SEQ ID NO: 176
AAV Clv1-9	691	US8734809 SEQ ID NO: 177
AAV Clv1-10	692	US8734809 SEQ ID NO: 178
AAV.VR-355	693	US8734809 SEQ ID NO: 181
AAV.hu.48R3	694	US8734809 SEQ ID NO: 183
AAV CBr-E1	695	US8734809 SEQ ID NO: 87
AAV CBr-E2	696	US8734809 SEQ ID NO: 88
AAV CBr-E3	697	US8734809 SEQ ID NO: 89
AAV CBr-E4	698	US8734809 SEQ ID NO: 90
AAV CBr-E5	699	US8734809 SEQ ID NO: 91
AAV CBr-e5	700	US8734809 SEQ ID NO: 92
AAV CBr-E6	701	US8734809 SEQ ID NO: 93
AAV CBr-E7	702	US8734809 SEQ ID NO: 94
AAV CBr-E8	703	US8734809 SEQ ID NO: 95
AAV CLv-D1	704	US8734809 SEQ ID NO: 96
AAV CLv-D2	705	US8734809 SEQ ID NO: 97
AAV CLv-D3	706	US8734809 SEQ ID NO: 98
AAV CLv-D4	707	US8734809 SEQ ID NO: 99
AAV CLv-D5	708	US8734809 SEQ ID NO: 100
AAV CLv-D6	709	US8734809 SEQ ID NO: 101
AAV CLv-D7	710	US8734809 SEQ ID NO: 102
AAV CLv-D8	711	US8734809 SEQ ID NO: 103
AAV CLv-E1	712	US8734809 SEQ ID NO: 87
AAV CLv-R1	713	US8734809 SEQ ID NO: 104

AAV CLv-R2	714	US8734809 SEQ ID NO: 105
AAV CLv-R3	715	US8734809 SEQ ID NO: 106
AAV CLv-R4	716	US8734809 SEQ ID NO: 107
AAV CLv-R5	717	US8734809 SEQ ID NO: 108
AAV CLv-R6	718	US8734809 SEQ ID NO: 109
AAV CLv-R7	719	US8734809 SEQ ID NO: 110
AAV CLv-R8	720	US8734809 SEQ ID NO: 111
AAV CLv-R9	721	US8734809 SEQ ID NO: 112
AAV CLg-F1	722	US8734809 SEQ ID NO: 113
AAV CLg-F2	723	US8734809 SEQ ID NO: 114
AAV CLg-F3	724	US8734809 SEQ ID NO: 115
AAV CLg-F4	725	US8734809 SEQ ID NO: 116
AAV CLg-F5	726	US8734809 SEQ ID NO: 117
AAV CLg-F6	727	US8734809 SEQ ID NO: 117
AAV CLg-F7	728	US8734809 SEQ ID NO: 118
AAV CLg-F8	729	US8734809 SEQ ID NO: 117
AAV CSp-1	730	US8734809 SEQ ID NO: 119
AAV CSp-10	731	US8734809 SEQ ID NO: 120
AAV CSp-11	732	US8734809 SEQ ID NO: 121
AAV CSp-2	733	US8734809 SEQ ID NO: 122
AAV CSp-3	734	US8734809 SEQ ID NO: 123
AAV CSp-4	735	US8734809 SEQ ID NO: 124
AAV CSp-6	736	US8734809 SEQ ID NO: 125
AAV CSp-7	737	US8734809 SEQ ID NO: 126
AAV CSp-8	738	US8734809 SEQ ID NO: 127

AAV CSp-9	739	US8734809 SEQ ID NO: 128
AAV CHt-2	740	US8734809 SEQ ID NO: 129
AAV CHt-3	741	US8734809 SEQ ID NO: 130
AAV CKd-1	742	US8734809 SEQ ID NO: 131
AAV CKd-10	743	US8734809 SEQ ID NO: 132
AAV CKd-2	744	US8734809 SEQ ID NO: 133
AAV CKd-3	745	US8734809 SEQ ID NO: 134
AAV CKd-4	746	US8734809 SEQ ID NO: 135
AAV CKd-6	747	US8734809 SEQ ID NO: 136
AAV CKd-7	748	US8734809 SEQ ID NO: 137
AAV CKd-8	749	US8734809 SEQ ID NO: 138
AAV CLv-1	750	US8734809 SEQ ID NO: 139
AAV CLv-12	751	US8734809 SEQ ID NO: 140
AAV CLv-13	752	US8734809 SEQ ID NO: 141
AAV CLv-2	753	US8734809 SEQ ID NO: 142
AAV CLv-3	754	US8734809 SEQ ID NO: 143
AAV CLv-4	755	US8734809 SEQ ID NO: 144
AAV CLv-6	756	US8734809 SEQ ID NO: 145
AAV CLv-8	757	US8734809 SEQ ID NO: 146
AAV CKd-B1	758	US8734809 SEQ ID NO: 147
AAV CKd-B2	759	US8734809 SEQ ID NO: 148
AAV CKd-B3	760	US8734809 SEQ ID NO: 149
AAV CKd-B4	761	US8734809 SEQ ID NO: 150
AAV CKd-B5	762	US8734809 SEQ ID NO: 151
AAV CKd-B6	763	US8734809 SEQ ID NO: 152

AAV CKd-B7	764	US8734809 SEQ ID NO: 153
AAV CKd-B8	765	US8734809 SEQ ID NO: 154
AAV CKd-H1	766	US8734809 SEQ ID NO: 155
AAV CKd-H2	767	US8734809 SEQ ID NO: 156
AAV CKd-H3	768	US8734809 SEQ ID NO: 157
AAV CKd-H4	769	US8734809 SEQ ID NO: 158
AAV CKd-H5	770	US8734809 SEQ ID NO: 159
AAV CKd-H6	771	US8734809 SEQ ID NO: 151
AAV CHt-1	772	US8734809 SEQ ID NO: 160
AAV CHt-P2	773	WO2016065001 SEQ ID NO: 1
AAV CHt-P5	774	WO2016065001 SEQ ID NO: 2
AAV CHt-P9	775	WO2016065001 SEQ ID NO: 3
AAV CBr-7.1	776	WO2016065001 SEQ ID NO: 4
AAV CBr-7.2	777	WO2016065001 SEQ ID NO: 5
AAV CBr-7.3	778	WO2016065001 SEQ ID NO: 6
AAV CBr-7.4	779	WO2016065001 SEQ ID NO: 7
AAV CBr-7.5	780	WO2016065001 SEQ ID NO: 8
AAV CBr-7.7	781	WO2016065001 SEQ ID NO: 9
AAV CBr-7.8	782	WO2016065001 SEQ ID NO: 10
AAV CBr-7.10	783	WO2016065001 SEQ ID NO: 11
AAV CKd-N3	784	WO2016065001 SEQ ID NO: 12
AAV CKd-N4	785	WO2016065001 SEQ ID NO: 13
AAV CKd-N9	786	WO2016065001 SEQ ID NO: 14
AAV CLv-L4	787	WO2016065001 SEQ ID NO: 15
AAV CLv-L5	788	WO2016065001 SEQ ID NO: 16

AAV CLv-L6	789	WO2016065001 SEQ ID NO: 17
AAV CLv-K1	790	WO2016065001 SEQ ID NO: 18
AAV CLv-K3	791	WO2016065001 SEQ ID NO: 19
AAV CLv-K6	792	WO2016065001 SEQ ID NO: 20
AAV CLv-M1	793	WO2016065001 SEQ ID NO: 21
AAV CLv-M11	794	WO2016065001 SEQ ID NO: 22
AAV CLv-M2	795	WO2016065001 SEQ ID NO: 23
AAV CLv-M5	796	WO2016065001 SEQ ID NO: 24
AAV CLv-M6	797	WO2016065001 SEQ ID NO: 25
AAV CLv-M7	798	WO2016065001 SEQ ID NO: 26
AAV CLv-M8	799	WO2016065001 SEQ ID NO: 27
AAV CLv-M9	800	WO2016065001 SEQ ID NO: 28
AAV CHt-P1	801	WO2016065001 SEQ ID NO: 29
AAV CHt-P6	802	WO2016065001 SEQ ID NO: 30
AAV CHt-P8	803	WO2016065001 SEQ ID NO: 31
AAV CHt-6.1	804	WO2016065001 SEQ ID NO: 32
AAV CHt-6.10	805	WO2016065001 SEQ ID NO: 33
AAV CHt-6.5	806	WO2016065001 SEQ ID NO: 34
AAV CHt-6.6	807	WO2016065001 SEQ ID NO: 35
AAV CHt-6.7	808	WO2016065001 SEQ ID NO: 36
AAV CHt-6.8	809	WO2016065001 SEQ ID NO: 37
AAV CSp-8.10	810	WO2016065001 SEQ ID NO: 38
AAV CSp-8.2	811	WO2016065001 SEQ ID NO: 39
AAV CSp-8.4	812	WO2016065001 SEQ ID NO: 40
AAV CSp-8.5	813	WO2016065001 SEQ ID NO: 41

AAV CSp-8.6	814	WO2016065001 SEQ ID NO: 42
AAV CSp-8.7	815	WO2016065001 SEQ ID NO: 43
AAV CSp-8.8	816	WO2016065001 SEQ ID NO: 44
AAV CSp-8.9	817	WO2016065001 SEQ ID NO: 45
AAV CBr-B7.3	818	WO2016065001 SEQ ID NO: 46
AAV CBr-B7.4	819	WO2016065001 SEQ ID NO: 47
AAV3B	820	WO2016065001 SEQ ID NO: 48
AAV4	821	WO2016065001 SEQ ID NO: 49
AAV5	822	WO2016065001 SEQ ID NO: 50
AAV CHt-P2	823	WO2016065001 SEQ ID NO: 51
AAV CHt-P5	824	WO2016065001 SEQ ID NO: 52
AAV CHt-P9	825	WO2016065001 SEQ ID NO: 53
AAV CBr-7.1	826	WO2016065001 SEQ ID NO: 54
AAV CBr-7.2	827	WO2016065001 SEQ ID NO: 55
AAV CBr-7.3	828	WO2016065001 SEQ ID NO: 56
AAV CBr-7.4	829	WO2016065001 SEQ ID NO: 57
AAV CBr-7.5	830	WO2016065001 SEQ ID NO: 58
AAV CBr-7.7	831	WO2016065001 SEQ ID NO: 59
AAV CBr-7.8	832	WO2016065001 SEQ ID NO: 60
AAV CBr-7.10	833	WO2016065001 SEQ ID NO: 61
AAV CKd-N3	834	WO2016065001 SEQ ID NO: 62
AAV CKd-N4	835	WO2016065001 SEQ ID NO: 63
AAV CKd-N9	836	WO2016065001 SEQ ID NO: 64
AAV CLv-L4	837	WO2016065001 SEQ ID NO: 65
AAV CLv-L5	838	WO2016065001 SEQ ID NO: 66

AAV CLv-L6	839	WO2016065001 SEQ ID NO: 67
AAV CLv-K1	840	WO2016065001 SEQ ID NO: 68
AAV CLv-K3	841	WO2016065001 SEQ ID NO: 69
AAV CLv-K6	842	WO2016065001 SEQ ID NO: 70
AAV CLv-M1	843	WO2016065001 SEQ ID NO: 71
AAV CLv-M11	844	WO2016065001 SEQ ID NO: 72
AAV CLv-M2	845	WO2016065001 SEQ ID NO: 73
AAV CLv-M5	846	WO2016065001 SEQ ID NO: 74
AAV CLv-M6	847	WO2016065001 SEQ ID NO: 75
AAV CLv-M7	848	WO2016065001 SEQ ID NO: 76
AAV CLv-M8	849	WO2016065001 SEQ ID NO: 77
AAV CLv-M9	850	WO2016065001 SEQ ID NO: 78
AAV CHt-P1	851	WO2016065001 SEQ ID NO: 79
AAV CHt-P6	852	WO2016065001 SEQ ID NO: 80
AAV CHt-P8	853	WO2016065001 SEQ ID NO: 81
AAV CHt-6.1	854	WO2016065001 SEQ ID NO: 82
AAV CHt-6.10	855	WO2016065001 SEQ ID NO: 83
AAV CHt-6.5	856	WO2016065001 SEQ ID NO: 84
AAV CHt-6.6	857	WO2016065001 SEQ ID NO: 85
AAV CHt-6.7	858	WO2016065001 SEQ ID NO: 86
AAV CHt-6.8	859	WO2016065001 SEQ ID NO: 87
AAV CSp-8.10	860	WO2016065001 SEQ ID NO: 88
AAV CSp-8.2	861	WO2016065001 SEQ ID NO: 89
AAV CSp-8.4	862	WO2016065001 SEQ ID NO: 90
AAV CSp-8.5	863	WO2016065001 SEQ ID NO: 91

AAV CSp-8.6	864	WO2016065001 SEQ ID NO: 92
AAV CSp-8.7	865	WO2016065001 SEQ ID NO: 93
AAV CSp-8.8	866	WO2016065001 SEQ ID NO: 94
AAV CSp-8.9	867	WO2016065001 SEQ ID NO: 95
AAV CBr-B7.3	868	WO2016065001 SEQ ID NO: 96
AAV CBr-B7.4	869	WO2016065001 SEQ ID NO: 97
AAV3B	870	WO2016065001 SEQ ID NO: 98
AAV4	871	WO2016065001 SEQ ID NO: 99
AAV5	872	WO2016065001 SEQ ID NO: 100
PHP.N/PHP.B-DGT	873	WO2017100671 SEQ ID NO: 46
PHP.S/G2A12	874	WO2017100671 SEQ ID NO: 47
AAV9/hu.14 K449R	875	WO2017100671 SEQ ID NO: 45
GPV	992	US9624274B2 SEQ ID NO: 192
B19	993	US9624274B2 SEQ ID NO: 193
MVM	994	US9624274B2 SEQ ID NO: 194
FPV	995	US9624274B2 SEQ ID NO: 195
CPV	996	US9624274B2 SEQ ID NO: 196
AAV6	997	US9546112B2 SEQ ID NO: 5
AAV6	998	US9457103B2 SEQ ID NO: 1
AAV2	999	US9457103B2 SEQ ID NO: 2
ShH10	1000	US9457103B2 SEQ ID NO: 3
ShH13	1001	US9457103B2 SEQ ID NO: 4
ShH10	1002	US9457103B2 SEQ ID NO: 5
ShH10	1003	US9457103B2 SEQ ID NO: 6
ShH10	1004	US9457103B2 SEQ ID NO: 7

ShH10	1005	US9457103B2 SEQ ID NO: 8
ShH10	1006	US9457103B2 SEQ ID NO: 9
rh74	1007	US9434928B2 SEQ ID NO: 1, US2015023924A1 SEQ ID NO: 2
rh74	1008	US9434928B2 SEQ ID NO: 2, US2015023924A1 SEQ ID NO: 1
AAV8	1009	US9434928B2 SEQ ID NO: 4
rh74	1010	US9434928B2 SEQ ID NO: 5
rh74 (RHM4-1)	1011	US2015023924A1 SEQ ID NO: 5, US20160375110A1 SEQ ID NO: 4
rh74 (RHM15-1)	1012	US2015023924A1 SEQ ID NO: 6, US20160375110A1 SEQ ID NO: 5
rh74 (RHM15-2)	1013	US2015023924A1 SEQ ID NO: 7, US20160375110A1 SEQ ID NO: 6
rh74 (RHM15-3/RHM15-5)	1014	US2015023924A1 SEQ ID NO: 8, US20160375110A1 SEQ ID NO: 7
rh74 (RHM15-4)	1015	US2015023924A1 SEQ ID NO: 9, US20160375110A1 SEQ ID NO: 8
rh74 (RHM15-6)	1016	US2015023924A1 SEQ ID NO: 10, US20160375110A1 SEQ ID NO: 9
rh74 (RHM4-1)	1017	US2015023924A1 SEQ ID NO: 11
rh74 (RHM15-1)	1018	US2015023924A1 SEQ ID NO: 12
rh74 (RHM15-2)	1019	US2015023924A1 SEQ ID NO: 13
rh74 (RHM15-3/RHM15-5)	1020	US2015023924A1 SEQ ID NO: 14
rh74 (RHM15-4)	1021	US2015023924A1 SEQ ID NO: 15
rh74 (RHM15-6)	1022	US2015023924A1 SEQ ID NO: 16
AAV2 (содержит специфичный для легких	1023	US20160175389A1 SEQ ID NO: 9
AAV2 (содержит специфичный для легких	1024	US20160175389A1 SEQ ID NO: 10

Anc80	1025	US20170051257A1 SEQ ID NO: 1
Anc80	1026	US20170051257A1 SEQ ID NO: 2
Anc81	1027	US20170051257A1 SEQ ID NO: 3
Anc80	1028	US20170051257A1 SEQ ID NO: 4
Anc82	1029	US20170051257A1 SEQ ID NO: 5
Anc82	1030	US20170051257A1 SEQ ID NO: 6
Anc83	1031	US20170051257A1 SEQ ID NO: 7
Anc83	1032	US20170051257A1 SEQ ID NO: 8
Anc84	1033	US20170051257A1 SEQ ID NO: 9
Anc84	1034	US20170051257A1 SEQ ID NO: 10
Anc94	1035	US20170051257A1 SEQ ID NO: 11
Anc94	1036	US20170051257A1 SEQ ID NO: 12
Anc113	1037	US20170051257A1 SEQ ID NO: 13
Anc113	1038	US20170051257A1 SEQ ID NO: 14
Anc126	1039	US20170051257A1 SEQ ID NO: 15
Anc126	1040	US20170051257A1 SEQ ID NO: 16
Anc127	1041	US20170051257A1 SEQ ID NO: 17
Anc127	1042	US20170051257A1 SEQ ID NO: 18
Anc80L27	1043	US20170051257A1 SEQ ID NO: 19
Anc80L59	1044	US20170051257A1 SEQ ID NO: 20
Anc80L60	1045	US20170051257A1 SEQ ID NO: 21
Anc80L62	1046	US20170051257A1 SEQ ID NO: 22
Anc80L65	1047	US20170051257A1 SEQ ID NO: 23
Anc80L33	1048	US20170051257A1 SEQ ID NO: 24
Anc80L36	1049	US20170051257A1 SEQ ID NO: 25

Anc80L44	1050	US20170051257A1 SEQ ID NO: 26
Anc80L1	1051	US20170051257A1 SEQ ID NO: 35
Anc80L1	1052	US20170051257A1 SEQ ID NO: 36
AAV-X1	1053	US8283151B2 SEQ ID NO: 11
AAV-X1b	1054	US8283151B2 SEQ ID NO: 12
AAV-X5	1055	US8283151B2 SEQ ID NO: 13
AAV-X19	1056	US8283151B2 SEQ ID NO: 14
AAV-X21	1057	US8283151B2 SEQ ID NO: 15
AAV-X22	1058	US8283151B2 SEQ ID NO: 16
AAV-X23	1059	US8283151B2 SEQ ID NO: 17
AAV-X24	1060	US8283151B2 SEQ ID NO: 18
AAV-X25	1061	US8283151B2 SEQ ID NO: 19
AAV-X26	1062	US8283151B2 SEQ ID NO: 20
AAV-X1	1063	US8283151B2 SEQ ID NO: 21
AAV-X1b	1064	US8283151B2 SEQ ID NO: 22
AAV-X5	1065	US8283151B2 SEQ ID NO: 23
AAV-X19	1066	US8283151B2 SEQ ID NO: 24
AAV-X21	1067	US8283151B2 SEQ ID NO: 25
AAV-X22	1068	US8283151B2 SEQ ID NO: 26
AAV-X23	1069	US8283151B2 SEQ ID NO: 27
AAV-X24	1070	US8283151B2 SEQ ID NO: 28
AAV-X25	1071	US8283151B2 SEQ ID NO: 29
AAV-X26	1072	US8283151B2 SEQ ID NO: 30
AAVrh8	1073	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 8
AAVrh8VP2FC5	1074	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 9

AAVrh8VP2FC44	1075	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 10
AAVrh8VP2ApoB100	1076	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 11
AAVrh8VP2RVG	1077	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 12
AAVrh8VP2Angiopep-2VP2	1078	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 13
AAV9.47VP1.3	1079	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 14
AAV9.47VP2ICAMg3	1080	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 15
AAV9.47VP2RVG	1081	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 16
AAV9.47VP2Angiopep-2	1082	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 17
AAV9.47VP2A-string	1083	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 18
AAVrh8VP2FC5 VP2	1084	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 19
AAVrh8VP2FC44 VP2	1085	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 20
AAVrh8VP2ApoB100 VP2	1086	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 21
AAVrh8VP2RVG VP2	1087	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 22
AAVrh8VP2Angiopep-2 VP2	1088	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 23
AAV9.47VP2ICAMg3 VP2	1089	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 24
AAV9.47VP2RVG VP2	1090	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 25
AAV9.47VP2Angiopep-2VP2	1091	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 26
AAV9.47VP2A-string VP2	1092	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 27
rAAV-B1	1093	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 1
rAAV-B2	1094	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 2
rAAV-B3	1095	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 3
rAAV-B4	1096	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 4
rAAV-B1	1097	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 5
rAAV-B2	1098	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 6
rAAV-B3	1099	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 7

rAAV-B4	1100	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 8
rAAV-L1	1101	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 9
rAAV-L2	1102	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 10
rAAV-L3	1103	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 11
rAAV-L4	1104	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 12
rAAV-L1	1105	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 13
rAAV-L2	1106	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 14
rAAV-L3	1107	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 15
rAAV-L4	1108	WO2016054557A1 SEQ ID NO: 16
AAV9	1109	WO2016073739A1 SEQ ID NO: 3
rAAV	1110	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 1
rAAV	1111	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 2
rAAV	1112	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 3
rAAV	1113	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 4
rAAV	1114	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 5
rAAV	1115	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 6
rAAV	1116	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 7
rAAV	1117	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 8
rAAV	1118	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 9
rAAV	1119	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 10
rAAV	1120	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 11
rAAV	1121	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 12
rAAV	1122	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 13
rAAV	1123	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 14
rAAV	1124	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 15

rAAV	1125	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 16
rAAV	1126	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 17
rAAV	1127	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 18
rAAV	1128	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 19
rAAV	1129	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 20
rAAV	1130	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 21
rAAV	1131	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 22
rAAV	1132	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 23
rAAV	1133	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 24
rAAV	1134	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 25
rAAV	1135	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 26
rAAV	1136	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 27
rAAV	1137	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 28
rAAV	1138	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 29
rAAV	1139	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 30
rAAV	1140	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 31
rAAV	1141	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 32
rAAV	1142	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 33
rAAV	1143	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 34
rAAV	1144	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 35
rAAV	1145	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 36
rAAV	1146	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 37
rAAV	1147	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 38
rAAV	1148	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 39
rAAV	1149	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 40

rAAV	1150	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 41
rAAV	1151	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 42
rAAV	1152	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 43
rAAV	1153	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 44
rAAV	1154	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 45
rAAV	1155	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 46
rAAV	1156	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 47
rAAV	1157	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 48
rAAV	1158	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 49
rAAV	1159	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 50
rAAV	1160	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 51
rAAV	1161	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 52
rAAV	1162	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 53
rAAV	1163	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 54
rAAV	1164	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 55
rAAV	1165	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 56
rAAV	1166	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 57
rAAV	1167	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 58
rAAV	1168	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 59
rAAV	1169	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 60
rAAV	1170	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 61
rAAV	1171	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 62
rAAV	1172	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 63
rAAV	1173	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 64
rAAV	1174	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 65

rAAV	1175	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 66
rAAV	1176	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 67
rAAV	1177	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 68
rAAV	1178	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 69
rAAV	1179	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 70
rAAV	1180	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 71
rAAV	1181	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 72
rAAV	1182	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 73
rAAV	1183	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 74
rAAV	1184	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 75
rAAV	1185	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 76
rAAV	1186	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 77
rAAV	1187	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 78
rAAV	1188	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 79
rAAV	1189	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 80
rAAV	1190	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 81
rAAV	1191	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 82
rAAV	1192	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 83
rAAV	1193	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 84
rAAV	1194	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 85
rAAV	1195	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 86
rAAV	1196	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 87
rAAV	1197	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 88
rAAV	1198	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 89
rAAV	1199	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 90

rAAV	1200	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 91
rAAV	1201	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 92
rAAV	1202	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 93
rAAV	1203	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 94
rAAV	1204	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 95
rAAV	1205	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 96
rAAV	1206	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 97
rAAV	1207	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 98
rAAV	1208	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 99
rAAV	1209	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 100
rAAV	1210	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 101
rAAV	1211	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 102
rAAV	1212	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 103
rAAV	1213	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 104
rAAV	1214	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 105
rAAV	1215	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 106
rAAV	1216	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 107
rAAV	1217	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 108
rAAV	1218	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 109
rAAV	1219	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 110
rAAV	1220	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 111
rAAV	1221	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 112
rAAV	1222	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 113
rAAV	1223	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 114
rAAV	1224	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 115

rAAV	1225	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 116
rAAV	1226	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 117
rAAV	1227	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 118
rAAV	1228	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 119
rAAV	1229	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 120
rAAV	1230	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 121
rAAV	1231	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 122
rAAV	1232	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 123
rAAV	1233	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 124
rAAV	1234	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 125
rAAV	1235	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 126
rAAV	1236	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 127
rAAV	1237	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 128
AAV8 E532K	1238	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 133
AAV8 E532K	1239	WO2016081811A1 SEQ ID NO: 134
rAAV4	1240	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 2
rAAV4	1241	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 3
rAAV4	1242	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 4
rAAV4	1243	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 5
rAAV4	1244	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 6
rAAV4	1245	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 7
rAAV4	1246	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 8
rAAV4	1247	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 9
rAAV4	1248	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 10
rAAV4	1249	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 11

rAAV4	1250	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 12
rAAV4	1251	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 13
rAAV4	1252	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 14
rAAV4	1253	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 15
rAAV4	1254	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 16
rAAV4	1255	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 17
rAAV4	1256	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 18
rAAV4	1257	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 19
rAAV4	1258	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 20
rAAV4	1259	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 21
AAV11	1260	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 22
AAV12	1261	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 23
rh32	1262	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 25
rh33	1263	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 26
rh34	1264	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 27
rAAV4	1265	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 28
rAAV4	1266	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 29
rAAV4	1267	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 30
rAAV4	1268	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 31
rAAV4	1269	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 32
rAAV4	1270	WO2016115382A1 SEQ ID NO: 33
AAV2/8	1271	WO2016131981A1 SEQ ID NO: 47
AAV2/8	1272	WO2016131981A1 SEQ ID NO: 48
Предковый AAV	1273	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 7
Вариант C4 предкового AAV	1274	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 13

Вариант C7 предкового AAV	1275	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 14
Вариант G4 предкового AAV	1276	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 15
Консенсусная аминокислотная последовательность вариантов C4, C7 и G4 предкового AAV	1277	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 16
Консенсусная аминокислотная последовательность вариантов C4 и C7 предкового AAV	1278	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 17
AAV8 (с фосфолипазным доменом AAV2)	1279	WO2016150403A1 SEQ ID NO: 13
AAV VR-942n	1280	US20160289275A1 SEQ ID NO: 10
AAV5-A (M569V)	1281	US20160289275A1 SEQ ID NO: 13
AAV5-A (M569V)	1282	US20160289275A1 SEQ ID NO: 14
AAV5-A (Y585V)	1283	US20160289275A1 SEQ ID NO: 16
AAV5-A (Y585V)	1284	US20160289275A1 SEQ ID NO: 17
AAV5-A (L587T)	1285	US20160289275A1 SEQ ID NO: 19
AAV5-A (L587T)	1286	US20160289275A1 SEQ ID NO: 20
AAV5-A (Y585V/L587T)	1287	US20160289275A1 SEQ ID NO: 22
AAV5-A (Y585V/L587T)	1288	US20160289275A1 SEQ ID NO: 23
AAV5-B (D652A)	1289	US20160289275A1 SEQ ID NO: 25
AAV5-B (D652A)	1290	US20160289275A1 SEQ ID NO: 26
AAV5-B (T362M)	1291	US20160289275A1 SEQ ID NO: 28
AAV5-B (T362M)	1292	US20160289275A1 SEQ ID NO: 29
AAV5-B (Q359D)	1293	US20160289275A1 SEQ ID NO: 31

AAV5-B (Q359D)	1294	US20160289275A1 SEQ ID NO: 32
AAV5-B (E350Q)	1295	US20160289275A1 SEQ ID NO: 34
AAV5-B (E350Q)	1296	US20160289275A1 SEQ ID NO: 35
AAV5-B (P533S)	1297	US20160289275A1 SEQ ID NO: 37
AAV5-B (P533S)	1298	US20160289275A1 SEQ ID NO: 38
AAV5-B (P533G)	1299	US20160289275A1 SEQ ID NO: 40
AAV5-B (P533G)	1300	US20160289275A1 SEQ ID NO: 41
AAV5-мутация в петле VII	1301	US20160289275A1 SEQ ID NO: 43
AAV5-мутация в петле VII	1302	US20160289275A1 SEQ ID NO: 44
AAV8	1303	US20160289275A1 SEQ ID NO: 47
Мутант A (LK03/AAV8)	1304	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 1
Мутант B (LK03/AAV5)	1305	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 2
Мутант C (AAV8/AAV3B)	1306	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 3
Мутант D (AAV5/AAV3B)	1307	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 4
Мутант E (AAV8/AAV3B)	1308	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 5
Мутант F (AAV3B/AAV8)	1309	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 6
AAV44.9	1310	WO2016183297A1 SEQ ID NO: 4
AAV44.9	1311	WO2016183297A1 SEQ ID NO: 5
AAVrh8	1312	WO2016183297A1 SEQ ID NO: 6
AAV44.9 (S470N)	1313	WO2016183297A1 SEQ ID NO: 9
rh74 VP1	1314	US20160375110A1 SEQ ID NO: 1
AAV-LK03 (L125I)	1315	WO2017015102A1 SEQ ID NO: 5
AAV3B (S663V+T492V)	1316	WO2017015102A1 SEQ ID NO: 6
Anc80	1317	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 1
Anc80	1318	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 2

Anc81	1319	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 3
Anc81	1320	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 4
Anc82	1321	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 5
Anc82	1322	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 6
Anc83	1323	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 7
Anc83	1324	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 8
Anc84	1325	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 9
Anc84	1326	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 10
Anc94	1327	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 11
Anc94	1328	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 12
Anc113	1329	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 13
Anc113	1330	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 14
Anc126	1331	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 15
Anc126	1332	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 16
Anc127	1333	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 17
Anc127	1334	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 18
Anc80L27	1335	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 19
Anc80L59	1336	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 20
Anc80L60	1337	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 21
Anc80L62	1338	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 22
Anc80L65	1339	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 23
Anc80L33	1340	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 24
Anc80L36	1341	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 25
Anc80L44	1342	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 26
Anc80L1	1343	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 35

Anc80L1	1344	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 36
AAVrh10	1345	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 41
Anc110	1346	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 42
Anc110	1347	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 43
AAVrh32.33	1348	WO2017019994A2 SEQ ID NO: 45
AAVrh74	1349	WO2017049031A1 SEQ ID NO: 1
AAV2	1350	WO2017053629A2 SEQ ID NO: 49
AAV2	1351	WO2017053629A2 SEQ ID NO: 50
AAV2	1352	WO2017053629A2 SEQ ID NO: 82
Парвоподобный вирус	1353	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 1
Парвоподобный вирус	1354	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 2
Парвоподобный вирус	1355	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 3
Парвоподобный вирус	1356	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 4
Парвоподобный вирус	1357	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 5
Парвоподобный вирус	1358	WO2017070476A2 SEQ ID NO: 6
AAVrh.10	1359	WO2017070516A1 SEQ ID NO: 7
AAVrh.10	1360	WO2017070516A1 SEQ ID NO: 14
AAV2tYF	1361	WO2017070491A1 SEQ ID NO: 1
AAV-SPK	1362	WO2017075619A1 SEQ ID NO:28
AAV2.5	1363	US20170128528A1 SEQ ID NO: 13
AAV1.1	1364	US20170128528A1 SEQ ID NO: 15
AAV6.1	1365	US20170128528A1 SEQ ID NO: 17
AAV6.3.1	1366	US20170128528A1 SEQ ID NO: 18
AAV2i8	1367	US20170128528A1 SEQ ID NO: 28
AAV2i8	1368	US20170128528A1 SEQ ID NO: 29

ttAAV	1369	US20170128528A1 SEQ ID NO: 30
ttAAV-S312N	1370	US20170128528A1 SEQ ID NO: 32
ttAAV-S312N	1371	US20170128528A1 SEQ ID NO: 33
AAV6 (Y705, Y731 и T492)	1372	WO2016134337A1 SEQ ID NO: 24
AAV2	1373	WO2016134375A1 SEQ ID NO: 9
AAV2	1374	WO2016134375A1 SEQ ID NO: 10

[00067] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в международной публикации патента WO2015038958, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV9 (SEQ ID NO: 2 и 11 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 132 и 131, соответственно, в настоящей заявке), PHP.B (SEQ ID NO: 8 и 9 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 1 и 2 в настоящей заявке), G2B-13 (SEQ ID NO: 12 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 3 в настоящей заявке), G2B-26 (SEQ ID NO: 13 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 1 в настоящей заявке), TH1.1-32 (SEQ ID NO: 14 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 4 в настоящей заявке), TH1.1-35 (SEQ ID NO: 15 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 5 в настоящей заявке) или их варианты. Кроме того, любые из нацеливающих пептидов или аминокислотных вставок, описанных в WO2015038958, могут быть вставлены в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь этим, AAV9 (SEQ ID NO: 131 для последовательности ДНК и SEQ ID NO: 132 для аминокислотной последовательности). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная вставка вставлена между аминокислотами 586-592 исходного AAV (например, AAV9). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная вставка вставлена между аминокислотами 588-589 последовательности исходного AAV. Аминокислотная вставка может представлять собой любую из следующих аминокислотных последовательностей, но не ограничивается ими, TLAVPFK (SEQ ID NO: 1 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 876), KFPVALT (SEQ ID NO: 3 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 877), LAVPFK (SEQ ID NO: 31 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 878), AVPFK (SEQ ID NO: 32 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 879), VPFK (SEQ ID NO: 33 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 880), TLAVPF (SEQ ID NO: 34 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 881), TLAVP (SEQ ID NO: 35 из

WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 882), TLAV (SEQ ID NO: 36 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 883), SVSKPFL (SEQ ID NO: 28 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 884), FTLTTPK (SEQ ID NO: 29 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 885), MNATKNV (SEQ ID NO: 30 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 886), QSSQTPR (SEQ ID NO: 54 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 887), ILGTGTS (SEQ ID NO: 55 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 888), TRTNPEA (SEQ ID NO: 56 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 889), NGGTSSS (SEQ ID NO: 58 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 890) или YTLSQGW (SEQ ID NO: 60 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 891). Неограничивающие примеры нуклеотидных последовательностей, которые могут кодировать аминокислотные вставки, включают следующие: AAGTTTCCTGTGGCGTTGACT (для SEQ ID NO: 3 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 892), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID NO: 24 и 49 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID NO: 25 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID NO: 26 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 895), ATGAATGCTACGAAGAATGTG (SEQ ID NO: 27 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 896), CAGTCGTCGCAGACGCCTAGG (SEQ ID NO: 48 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 897), ATTCTGGGGACTGGTACTTCG (SEQ ID NO: 50 и 52 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 898), ACGCGGACTAATCCTGAGGCT (SEQ ID NO: 51 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 899), AATGGGGGGACTAGTAGTTCT (SEQ ID NO: 53 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 900) или TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ ID NO: 59 из WO2015038958; в настоящей заявке SEQ ID NO: 901).

[00068] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в международной публикации патента WO2017100671, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV9 (SEQ ID NO: 45 из WO2017100671, в настоящей заявке SEQ ID NO: 875), PHP.N (SEQ ID NO: 46 из WO2017100671, в настоящей заявке SEQ ID NO: 873), PHP.S (SEQ ID NO: 47 из WO2017100671, в настоящей заявке SEQ ID NO: 874) или их варианты. Кроме того, любые из нацеливающих пептидов или аминокислотных вставок, описанных в WO2017100671, могут быть вставлены в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь этим, AAV9 (SEQ ID NO: 127 или SEQ ID NO: 875). Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная вставка вставлена между аминокислотами 586-592 исходного AAV (например, AAV9). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения аминокислотная вставка вставлена между аминокислотами 588-589 исходной последовательности AAV. Аминокислотная вставка может представлять собой, но не ограничивается ими, любую из следующих аминокислотных последовательностей, AQTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 1 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 902), AQSVSKPFLAQ (SEQ ID NO: 2 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 903), AQFTLTTPKAQ (SEQ ID NO: 3 в перечне последовательностей WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 904), DGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 4 в перечне последовательностей WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 905), ESTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 5 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 906), GGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 6 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 907), AQTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 7 и 33 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 908), ATTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 8 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 909), DGTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 9 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 910), GGTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 10 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 911), SGSLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 11 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 912), AQTLAQPFKAQ (SEQ ID NO: 12 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 913), AQTLQQPFKAQ (SEQ ID NO: 13 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 914), AQTLSNPFKAQ (SEQ ID NO: 14 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 915), AQTLAVPFSNP (SEQ ID NO: 15 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 916), QGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 16 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 917), NQTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 17 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 918), EGSLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 18 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 919), SGNLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 19 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 920), EGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 20 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 921), DSTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 21 в таблице 1 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 922), AVTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 22 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 923), AQTLSTPFKAQ (SEQ ID NO: 23 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 924), AQTLPQPFKAQ (SEQ ID NO: 24 и 32 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 925), AQTLSQPFKAQ (SEQ ID NO: 25 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 926), AQTLQLPFKAQ (SEQ ID NO: 26 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 927), AQTLTMPFKAQ (SEQ ID NO: 27, и 34 из WO2017100671 и SEQ ID NO: 35 в перечне последовательностей WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 928), AQTLTTPFKAQ (SEQ ID NO: 28 из

WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 929), AQYTLSQGWAQ (SEQ ID NO: 29 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 930), AQMNATKNVAQ (SEQ ID NO: 30 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 931), AQVSGGHHSAQ (SEQ ID NO: 31 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 932), AQTLTAPFKAQ (SEQ ID NO: 35 в таблице 1 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 933), AQTLSKPFKAQ (SEQ ID NO: 36 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 934), QAVRTSL (SEQ ID NO: 37 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 935), YTLSQGW (SEQ ID NO: 38 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 891), LAKERLS (SEQ ID NO: 39 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 936), TLAVPFK (SEQ ID NO: 40 в перечне последовательностей WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 876), SVSKPFL (SEQ ID NO: 41 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 884), FTLTTPK (SEQ ID NO: 42 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 885), MNSTKNV (SEQ ID NO: 43 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 937), VSGGHHS (SEQ ID NO: 44 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 938), SAQTLAVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 48 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 939), SXXXLAVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 49 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 940), SAQXXXVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 50 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 941), SAQTLXXXFKAQAQ (SEQ ID NO: 51 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 942), SAQTLAVXXXAQAQ (SEQ ID NO: 52 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 943), SAQTLAVPFXXXAQ (SEQ ID NO: 53 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 944), TNHQSAQ (SEQ ID NO: 65 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 945), AQAQTGW (SEQ ID NO: 66 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 946), DGTLATPFK (SEQ ID NO: 67 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 947), DGTLATPFKXX (SEQ ID NO: 68 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в настоящей заявке SEQ ID NO: 948), LAVPFKAQ (SEQ ID NO: 80 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 949), VPFKAQ (SEQ ID NO: 81 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 950), FKAQ (SEQ ID NO: 82 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 951), AQTLAV (SEQ ID NO: 83 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 952), AQTLAVPF (SEQ ID NO: 84 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 953), QAVR (SEQ ID NO: 85 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 954), AVRT (SEQ ID NO: 86 из

WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 955), VRTS (SEQ ID NO: 87 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 956), RTSL (SEQ ID NO: 88 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 957), QAVRT (SEQ ID NO: 89 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 958), AVRTS (SEQ ID NO: 90 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 959), VRTSL (SEQ ID NO: 91 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 960), QAVRTS (SEQ ID NO: 92 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 961) или AVRTSL (SEQ ID NO: 93 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 962).

[00069] Неограничивающие примеры нуклеотидных последовательностей, которые могут кодировать аминокислотные вставки, включают следующие: GATGGGACTTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID NO: 54 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 963), GATGGGACGTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID NO: 55 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 964), CAGGCGGTTAGGACGTCTTTG (SEQ ID NO: 56 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 965), CAGGTCTTCACGGACTCAGACTATCAG (SEQ ID NO: 57 и 78 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 966), CAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATCG (SEQ ID NO: 58 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 967), ACTCATCGACCAATACTTGTACTATCTCTCTAGAAC (SEQ ID NO: 59 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 968), GGAAGTATTCCTTGGTTTTGAACCCA (SEQ ID NO: 60 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 969), GGTCGCGGTTCTTGTTTGTGGAT (SEQ ID NO: 61 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 970), CGACCTTGAAGCGCATGAACTCCT (SEQ ID NO: 62 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 971), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNMNNMNNMNNMNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTC (SEQ ID NO: 63 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в настоящей заявке SEQ ID NO: 972), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCMNNMNNMNNAAAAGGCACCGCCAAAGTTTG (SEQ ID NO: 69 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в настоящей заявке SEQ ID NO: 973), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNCACCGCCAAAGTTTGGGCACT (SEQ ID NO: 70 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в настоящей заявке SEQ ID NO: 974), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAAAMNNMNNMNNC

AAAGTTTGGGCACTCTGGTGG (SEQ ID NO: 71 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в настоящей заявке SEQ ID NO: 975), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAAAAGGCACMNNM NNMNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTG (SEQ ID NO: 72 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в настоящей заявке SEQ ID NO: 976), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID NO: 74 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID NO: 75 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID NO: 76 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 895), TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ ID NO: 77 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 901) или CTTGCGAAGGAGCGGCTTTCG (SEQ ID NO: 79 из WO2017100671; в настоящей заявке SEQ ID NO: 977).

[00070] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в патенте США № US 9624274, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, AAV1 (SEQ ID NO: 181 из US9624274), AAV6 (SEQ ID NO: 182 из US9624274), AAV2 (SEQ ID NO: 183 из US9624274), AAV3b (SEQ ID NO: 184 из US9624274), AAV7 (SEQ ID NO: 185 из US9624274), AAV8 (SEQ ID NO: 186 из US9624274), AAV10 (SEQ ID NO: 187 из US9624274), AAV4 (SEQ ID NO: 188 из US9624274), AAV11 (SEQ ID NO: 189 из US9624274), bAAV (SEQ ID NO: 190 из US9624274), AAV5 (SEQ ID NO: 191 из US9624274), GPV (SEQ ID NO: 192 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 992), B19 (SEQ ID NO: 193 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 993), MVM (SEQ ID NO: 194 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 994), FPV (SEQ ID NO: 195 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 995), CPV (SEQ ID NO: 196 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 996) или их варианты. Кроме того, любая из структурных белковых вставок, описанных в US 9624274, может быть вставлена, но не ограничиваясь ими, в I-453 и I-587 любого исходного серотипа AAV, такого как, но не ограничиваясь этим, AAV2 (SEQ ID NO: 183 из US9624274).

Аминокислотная вставка может представлять собой, но не ограничивается ими, любую из следующих аминокислотных последовательностей: VNLTWSRASG (SEQ ID NO: 50 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1375), EFCINHRGYWVCGD (SEQ ID NO:55 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1376), EDGQVMDVDLS (SEQ ID NO: 85 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1377), EKQRNGTLT (SEQ ID NO: 86 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1378), TYQCRVTHPHLPRALMR (SEQ ID

NO: 87 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1379), RHSTTQPRKTKGSG (SEQ ID NO: 88 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1380), DSNPRGVSAYLSR (SEQ ID NO: 89 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1381), TITCLWDLAPSK (SEQ ID NO: 90 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1382), KTKGSGFFVF (SEQ ID NO: 91 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1383), THPHLPRALMRS (SEQ ID NO: 92 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1384), GETYQCRVTHPHLPRALMRSTTK (SEQ ID NO: 93 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1385), LPRALMRS (SEQ ID NO: 94 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1386), INHRGYWV (SEQ ID NO: 95 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1387), CDAGSVRTNAPD (SEQ ID NO: 60 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1388), AKAVSNLTESRSESLQS (SEQ ID NO: 96 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1389), SLTGDEFKKVLET (SEQ ID NO: 97 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1390), REAVAYRFEED (SEQ ID NO: 98 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1391), INPEIITLDG (SEQ ID NO: 99 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1392), DISVTGAPVITATYL (SEQ ID NO: 100 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1393), DISVTGAPVITA (SEQ ID NO: 101 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1394), PKTVSNLTESSSESVQS (SEQ ID NO: 102 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1395), SLMGDEFKAVLET (SEQ ID NO: 103 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1396), QHSVAYTFEED (SEQ ID NO: 104 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1397), INPEIITRDG (SEQ ID NO: 105 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1398), DISLTGDPVITASYL (SEQ ID NO: 106 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1399), DISLTGDPVITA (SEQ ID NO: 107 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1400), DQSIDFEIDSA (SEQ ID NO: 108 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1401), KNVSEDLPLPTFSPTLLGDS (SEQ ID NO: 109 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1402), KNVSEDLPLPT (SEQ ID NO: 110 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1403), CDSGRVRTDAPD (SEQ ID NO: 111 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1404), FPEHLLVDFLQSLS (SEQ ID NO: 112 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1405), DAEFRHDSG (SEQ ID NO: 65 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1406), HYAAAQWDFGNTMCQL (SEQ ID NO: 113 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1407), YAAQWDFGNTMCQ (SEQ ID NO: 114 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1408), RSQKEGLHYT (SEQ ID NO: 115 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1409), SSRTPSDKPVAHWANPQAE (SEQ ID NO: 116 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1410), SRTPSDKPVAHWANP (SEQ ID NO: 117 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1411), SSRTPSDKP (SEQ ID NO: 118 из US9624274; в настоящей заявке SEQ

ID NO: 1412), NADGNVDYHMNSVP (SEQ ID NO: 119 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1413), DGNVDYHMNSV (SEQ ID NO: 120 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1414), RSFKEFLQSSLRALRQ (SEQ ID NO: 121 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1415); FKEFLQSSLRA (SEQ ID NO: 122 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1416) или QMWAPQWGPD (SEQ ID NO: 123 из US9624274; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1417).

[00071] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в патенте США № US 9475845, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, капсидные белки AAV, содержащие модификацию одной или более аминокислот в положениях аминокислот с 585 по 590 нативного капсидного белка AAV2. Кроме того, модификация может привести к получению, но не ограничиваясь ими, аминокислотной последовательности RGNRQA (SEQ ID NO: 3 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1418), SSSTDP (SEQ ID NO: 4 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1419), SSNTAP (SEQ ID NO: 5 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1420), SNSNLP (SEQ ID NO: 6 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1421), SSTTAP (SEQ ID NO: 7 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1422), AANTAA (SEQ ID NO: 8 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1423), QQNTAP (SEQ ID NO: 9 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1424), SAQAQA (SEQ ID NO: 10 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1425), QANTGP (SEQ ID NO: 11 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1426), NATTAP (SEQ ID NO: 12 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1427), SSTAGP (SEQ ID NO: 13 и 20 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1428), QQNTAA (SEQ ID NO: 14 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1429), PSTAGP (SEQ ID NO: 15 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1430), NQNTAP (SEQ ID NO: 16 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1431), QAANAP (SEQ ID NO: 17 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1432), SIVGLP (SEQ ID NO: 18 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1433), AASTAA (SEQ ID NO: 19, и 27 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1434), SQNTTA (SEQ ID NO: 21 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1435), QQDTAP (SEQ ID NO: 22 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1436), QTNTGP (SEQ ID NO: 23 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1437), QTNGAP (SEQ ID NO: 24 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1438), QQNAAP (SEQ ID NO: 25 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1439) или AANTQA (SEQ ID NO: 26 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1440). Согласно одному варианту реализации

настоящего изобретения аминокислотная модификация представляет собой замену в положениях аминокислот с 262 по 265 в нативном капсидном белке AAV2 или в соответствующем положении в капсидном белке другого AAV с нацеливающей последовательностью. Нацеливающая последовательность может представлять собой, но не ограничивается ими, любую из аминокислотных последовательностей: NGRAHA (SEQ ID NO: 38 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1441), QPEHSST (SEQ ID NO: 39 и 50 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1442), VNTANST (SEQ ID NO: 40 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1443), HGPMQKS (SEQ ID NO: 41 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1444), PHKPPLA (SEQ ID NO: 42 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1445), IKNNEMW (SEQ ID NO: 43 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1446), RNLDTPM (SEQ ID NO: 44 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1447), VDSHRQS (SEQ ID NO: 45 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1448), YDSKTKT (SEQ ID NO: 46 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1449), SQLPHQK (SEQ ID NO: 47 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1450), STMQQNT (SEQ ID NO: 48 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1451), TERYMTQ (SEQ ID NO: 49 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1452), DASLSTS (SEQ ID NO: 51 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1453), DLPNKKT (SEQ ID NO: 52 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1454), DLTAARL (SEQ ID NO: 53 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1455), EPHQFNY (SEQ ID NO: 54 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1456), EPQSNHT (SEQ ID NO: 55 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1457), MSSWPSQ (SEQ ID NO: 56 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1458), NPKHNAT (SEQ ID NO: 57 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1459), PDGMRTT (SEQ ID NO: 58 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1460), PNNNKTT (SEQ ID NO: 59 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1461), QSTTHDS (SEQ ID NO: 60 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1462), TGSKQKQ (SEQ ID NO: 61 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1463), SLKHQAL (SEQ ID NO: 62 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1464), SPIDGEQ (SEQ ID NO: 63 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1465), WIFPWIQL (SEQ ID NO: 64 и 112 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1466), CDCRGDCFC (SEQ ID NO: 65 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1467), CNGRC (SEQ ID NO: 66 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1468), CPRECES (SEQ ID NO: 67 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1469), CTTHWGFTLC (SEQ ID NO: 68 и 123 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1470), CGRRAGGSC (SEQ ID NO: 69 из US9475845; в

настоящей заявке SEQ ID NO: 1471), CKGGRAKDC (SEQ ID NO: 70 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1472), CVPELGHEC (SEQ ID NO: 71 и 115 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1473), CRRETAWAK (SEQ ID NO: 72 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1474), VSWFSHRYSPFAVS (SEQ ID NO: 73 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1475), GYRDGYAGPILYN (SEQ ID NO: 74 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1476), XXXYXXX (SEQ ID NO: 75 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1477), YXNW (SEQ ID NO: 76 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1478), RPLPPLP (SEQ ID NO: 77 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1479), APPLPPR (SEQ ID NO: 78 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1480), DVFYPYPYASGS (SEQ ID NO: 79 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1481), MYWYPY (SEQ ID NO: 80 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1482), DITWDQLWDLMK (SEQ ID NO: 81 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1483), CWDDXWLC (SEQ ID NO: 82 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1484), EWCEYLGGYLRCYA (SEQ ID NO: 83 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1485), YXCXXGPXTWXCXP (SEQ ID NO: 84 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1486), IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 85 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1487), LWXXX (SEQ ID NO: 86 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1488), XFXXYLW (SEQ ID NO: 87 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1489), SSIISHFRWGLCD (SEQ ID NO: 88 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1490), MSRPACPPNDKYE (SEQ ID NO: 89 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1491), CLRSGRGC (SEQ ID NO: 90 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1492), CHWMFSPWC (SEQ ID NO: 91 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1493), WXXF (SEQ ID NO: 92 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1494), CSSRLDAC (SEQ ID NO: 93 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1495), CLPVASC (SEQ ID NO: 94 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1496), CGFECVRQCPERC (SEQ ID NO: 95 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1497), CVALCREACGEGC (SEQ ID NO: 96 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1498), SWCEPGWCR (SEQ ID NO: 97 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1499), YSGKWGW (SEQ ID NO: 98 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1500), GLSGGRS (SEQ ID NO: 99 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1501), LMLPRAD (SEQ ID NO: 100 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1502), CSCFRDVCC (SEQ ID NO: 101 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1503), CRDVVSVIC (SEQ ID NO: 102 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1504), MARSGL (SEQ ID NO: 103 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1505), MARAKE (SEQ ID NO: 104 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1506), MSRTMS (SEQ ID NO: 105 из

US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1507), KCCYSL (SEQ ID NO: 106 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1508), MYWGDSHWLQYWYE (SEQ ID NO: 107 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1509), MQLPLAT (SEQ ID NO: 108 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1510), EWLS (SEQ ID NO: 109 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1511), SNEW (SEQ ID NO: 110 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1512), TNYL (SEQ ID NO: 111 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1513), WDLAWMFRLPVG (SEQ ID NO: 113 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1514), CTVALPGGYVRVC (SEQ ID NO: 114 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1515), CVAYCIEHHCWTC (SEQ ID NO: 116 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1516), CVFAHNYDYLVC (SEQ ID NO: 117 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1517), CVFTSNYAFC (SEQ ID NO: 118 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1518), VHSPNKK (SEQ ID NO: 119 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1519), CRGDGWC (SEQ ID NO: 120 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1520), XRGCDX (SEQ ID NO: 121 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1521), PXXX (SEQ ID NO: 122 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1522), SGKGPRQITAL (SEQ ID NO: 124 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1523), AAAAAAAAAXXXXX (SEQ ID NO: 125 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1524), VYMSPF (SEQ ID NO: 126 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1525), ATWLPPR (SEQ ID NO: 127 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1526), HTMYYHHYQHHL (SEQ ID NO: 128 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1527), SEVGCRAGPLQWLCEKYFG (SEQ ID NO: 129 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1528), CGLLPVGRPDRNVWRWLC (SEQ ID NO: 130 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1529), CKGQCDRFKGLPWEC (SEQ ID NO: 131 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1530), SGRSA (SEQ ID NO: 132 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1531), WGFP (SEQ ID NO: 133 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1532), AEPMPHSLNFSQYLWYT (SEQ ID NO: 134 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1533), WAYXSP (SEQ ID NO: 135 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1534), IELLQAR (SEQ ID NO: 136 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1535), AYTKCSRQWRTCMTTH (SEQ ID NO: 137 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1536), PQNSKIPGPTFLDPH (SEQ ID NO: 138 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1537), SMEPALPDWWWKMFK (SEQ ID NO: 139 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1538), ANTPCGPYTHDCPVKR (SEQ ID NO: 140 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1539), TACHQHVRMVRP (SEQ ID NO: 141 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1540), VPWMEPAYQRFL (SEQ ID NO: 142 из US9475845; в настоящей заявке SEQ

ID NO: 1541), DPRATPGS (SEQ ID NO: 143 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1542), FRPNRAQDYNTN (SEQ ID NO: 144 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1543), CTKNSYLMC (SEQ ID NO: 145 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1544), CXXTXXXGXGC (SEQ ID NO: 146 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1545), CPIEDRPMC (SEQ ID NO: 147 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1546), HEWSYLAPYPWF (SEQ ID NO: 148 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1547), MCPKHPLGC (SEQ ID NO: 149 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1548), RMWPSSTVNLSAGRR (SEQ ID NO: 150 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1549), SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP (SEQ ID NO: 151 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1550), KSREHVNNSACPSKRITAAL (SEQ ID NO: 152 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1551), EGFR (SEQ ID NO: 153 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1552), AGLGVR (SEQ ID NO: 154 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1553), GTRQGHTMRLGVSDG (SEQ ID NO: 155 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1554), IAGLATPGWSHWLAL (SEQ ID NO: 156 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1555), SMSIARL (SEQ ID NO: 157 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1556), HTFEPGV (SEQ ID NO: 158 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1557), NTSLKRISNKRIRRK (SEQ ID NO: 159 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1558), LRIKRKRRKRKKTRK (SEQ ID NO: 160 из US9475845; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1559), GGG, GFS, LWS, EGG, LLV, LSP, LBS, AGG, GRR, GGH и GTV.

[00072] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в публикации США № US 20160369298, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, мутированный по специфичному сайту капсидный белок AAV2 (SEQ ID NO: 97 в US 20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1560) или его варианты, причем специфичный сайт представляет собой по меньшей мере один сайт, выбранный из сайтов R447, G453, S578, N587, N587+1, S662 VP1 или его фрагмента.

[00073] Кроме того, любая из мутированных последовательностей, описанных в US 20160369298, может представлять собой или может иметь, но не ограничивается ими, любую из следующих последовательностей SDSGASN (SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 231 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1561), SPSGASN (SEQ ID NO: 2 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1562), SHSGASN (SEQ ID NO: 3 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1563), SRSGASN (SEQ ID NO: 4 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1564), SKSGASN (SEQ ID NO: 5 из

US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1565), SNSGASN (SEQ ID NO: 6 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1566), SGSGASN (SEQ ID NO: 7 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1567), SASGASN (SEQ ID NO: 8, 175, и 221 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1568), SESGTSN (SEQ ID NO: 9 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1569), STTGGSN (SEQ ID NO: 10 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1570), SSAGSTN (SEQ ID NO: 11 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1571), NNDSQA (SEQ ID NO: 12 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1572), NNRNQA (SEQ ID NO: 13 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1573), NNNKQA (SEQ ID NO: 14 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1574), NAKRQA (SEQ ID NO: 15 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1575), NDEHQA (SEQ ID NO: 16 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1576), NTSQKA (SEQ ID NO: 17 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1577), YYLSRTNTPSGTDTQSRLVFSQAGA (SEQ ID NO: 18 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1578), YYLSRTNTDSGTETQSGLDFSQAGA (SEQ ID NO: 19 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1579), YYLSRTNTESGTPTQSALEFSQAGA (SEQ ID NO: 20 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1580), YYLSRTNTHSGTHTQSPLHFSQAGA (SEQ ID NO: 21 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1581), YYLSRTNTSSGTITISHLIFSQAGA (SEQ ID NO: 22 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1582), YYLSRTNTRSGIMTKSSLMFSQAGA (SEQ ID NO: 23 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1583), YYLSRTNTKSGRKTLSNLSFSQAGA (SEQ ID NO: 24 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1584), YYLSRTNDGSGPVTPSKLRFSQRGA (SEQ ID NO: 25 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1585), YYLSRTNAASGHATHSDLKFSQPGA (SEQ ID NO: 26 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1586), YYLSRTNGQAGSLTMSELGFSQVGA (SEQ ID NO: 27 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1587), YYLSRTNSTGGNQTTSQLLFSQLSA (SEQ ID NO: 28 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1588), YFLSRTNNNTGLNTNSTLNFSQGRA (SEQ ID NO: 29 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1589), SKTGADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 30 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1590), SKTDADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 31 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1591), SKTEADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 32 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1592), SKTPADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 33 из US20160369298; в

настоящей заявке SEQ ID NO: 1593), SKTHADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 34 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1594), SKTQADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 35 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1595), SKTIADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 36 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1596), SKTMADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 37 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1597), SKTRADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 38 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1598), SKTNADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 39 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1599), SKTVGRNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 40 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1600), SKTADRNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 41 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1601), SKKLSQNNNSKYSWQG (SEQ ID NO: 42 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1602), SKPTTGNNNSDYSWPG (SEQ ID NO: 43 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1603), STQKNENNNSNYSWPG (SEQ ID NO: 44 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1604), HKDDEGKF (SEQ ID NO: 45 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1605), HKDDNRKF (SEQ ID NO: 46 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1606), HKDDTNKF (SEQ ID NO: 47 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1607), HEDSDKNF (SEQ ID NO: 48 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1608), HRDGADSF (SEQ ID NO: 49 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1609), HGDNKSRF (SEQ ID NO: 50 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1610), KQGSEKTNVDFEEV (SEQ ID NO: 51 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1611), KQGSEKTNVDSEEV (SEQ ID NO: 52 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1612), KQGSEKTNVDVEEV (SEQ ID NO: 53 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1613), KQGSDKTNVDDAGV (SEQ ID NO: 54 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1614), KQGSSKTNVDPREV (SEQ ID NO: 55 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1615), KQGSRKTNVDHKQV (SEQ ID NO: 56 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1616), KQGSKGGNVDTNRV (SEQ ID NO: 57 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1617), KQGSGEANVDNGDV (SEQ ID NO: 58 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1618), KQDAAADNIDYDHV (SEQ ID NO: 59 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1619), KQSGTRSNAAASSV (SEQ ID NO: 60 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1620), KENTNTNDTELTNV (SEQ ID NO: 61 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1621), QRGNNVAATADVNT (SEQ ID NO: 62 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1622), QRGNNEAATADVNT (SEQ ID NO: 63 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1623), QRGNNPAATADVNT (SEQ ID NO: 64 из

US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1624), QRGNNHAATADVNT (SEQ ID NO: 65 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1625), QEENNIAATPGVNT (SEQ ID NO: 66 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1626), QPPNNMAATHEVNT (SEQ ID NO: 67 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1627), QHHNNSAATTIVNT (SEQ ID NO: 68 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1628), QTTNNRAAFNMVET (SEQ ID NO: 69 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1629), QKKNNNAASKKVAT (SEQ ID NO: 70 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1630), QGGNNKAADDAVKT (SEQ ID NO: 71 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1631), QAAKGGAADDAVKT (SEQ ID NO: 72 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1632), QDDRAAAANESVDT (SEQ ID NO: 73 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1633), QQQHDDAAYQRVHT (SEQ ID NO: 74 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1634), QSSSSLAAVSTVQT (SEQ ID NO: 75 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1635), QNNQTTAAIRNVTT (SEQ ID NO: 76 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1636), NYNKKSDNVDFT (SEQ ID NO: 77 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1637), NYNKKSENVDFT (SEQ ID NO: 78 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1638), NYNKKSLNVDFT (SEQ ID NO: 79 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1639), NYNKKSPNVDFT (SEQ ID NO: 80 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1640), NYSKKSHCVDFT (SEQ ID NO: 81 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1641), NYRKTIYVDFT (SEQ ID NO: 82 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1642), NYKEKKDVHFT (SEQ ID NO: 83 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1643), NYGHRAIVQFT (SEQ ID NO: 84 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1644), NYANHQFVVCT (SEQ ID NO: 85 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1645), NYDDDPTGVLLT (SEQ ID NO: 86 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1646), NYDDPTGVLLT (SEQ ID NO: 87 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1647), NFEQQNSVEWT (SEQ ID NO: 88 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1648), SQSGASN (SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 241 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1649), NNGSQA (SEQ ID NO: 90 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1650), YYLSRTNTPSGTTTWSRLQFSQAGA (SEQ ID NO: 91 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1651), SKTSADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 92 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1652), HKDDEEKF (SEQ ID NO: 93, 209, 214, 219, 224, 234, 239, и 244 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1653), KQGSEKTNVDIEEV (SEQ ID NO: 94 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1654),

QRGNNQAATADVNT (SEQ ID NO: 95 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1655), NYNKKSVNVDFT (SEQ ID NO: 96 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1656), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEYSWTGATKYH (SEQ ID NO: 106 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1657), SASGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 107 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1658), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 108 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1659), SASGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID NO: 109 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1660), SQSGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 110 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1661), SASGASNYNTPSGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 111 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1662), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 112 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1663), SGAGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 113 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1664), SGAGASN (SEQ ID NO: 176 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1665), NSEGGSLTQSSLGFS (SEQ ID NO: 177, 185, 193 и 202 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1666), TDGENNNSDFS (SEQ ID NO: 178 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1667), SEFSWPGATT (SEQ ID NO: 179 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1668), TSADNNNSDFSWT (SEQ ID NO: 180 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1669), SQSGASNY (SEQ ID NO: 181, 187, и 198 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1670), NTPSGTTTQSRLQFS (SEQ ID NO: 182, 188, 191, и 199 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1671), TSADNNNSEYSWTGATKYH (SEQ ID NO: 183 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1672), SASGASNF (SEQ ID NO: 184 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1673), TDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 186, 189, 194, 197, и 203 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1674), SASGASNY (SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 195 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1675), TSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID NO: 192 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1676), NTPSGSLTQSSLGFS (SEQ ID NO: 196 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1677), TSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 200 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1678), SGAGASNF (SEQ ID NO: 201 из

US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1679), CTCCAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACACAA (SEQ ID NO: 204 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1680), CTCCAGAGAGGCAACAGACAAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAA (SEQ ID NO: 205 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1681), SAAGASN (SEQ ID NO: 206 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1682), YFLSRTNTESGSTTQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 207 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1683), SKTSADNNNSDFS (SEQ ID NO: 208, 228, и 253 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1684), KQGSEKTDVDIDKV (SEQ ID NO: 210 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1685), STAGASN (SEQ ID NO: 211 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1686), YFLSRTNTTSGIETQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 212 и SEQ ID NO: 247 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1687), SKTDGENNNSDFS (SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 248 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1688), KQGAAADDVEIDGV (SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1689), SEAGASN (SEQ ID NO: 216 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1690), YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG (SEQ ID NO: 217, 232 и 242 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1691), SKTSADNNNSEYS (SEQ ID NO: 218, 233, 238, и 243 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1692), KQGSEKTNVDIEKV (SEQ ID NO: 220, 225 и 245 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1693), YFLSRTNDASGSDTKSTLLFSQAG (SEQ ID NO: 222 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1694), STTPSENNNSEYS (SEQ ID NO: 223 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1695), SAAGATN (SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 251 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1696), YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQAG (SEQ ID NO: 227 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1697), HGDDADRF (SEQ ID NO: 229 и SEQ ID NO: 254 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1698), KQGAEKSDVEVDRV (SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 255 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1699), KQDSGGDNIDIDQV (SEQ ID NO: 235 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1700), SDAGASN (SEQ ID NO: 236 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1701), YFLSRTNTEGGHDTQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 237 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1702), KEDGGGSDVAIDEV (SEQ ID NO: 240 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1703), SNAGASN (SEQ ID NO: 246 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1704) и YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQPG (SEQ ID NO: 252 из US20160369298; в настоящей

заявке SEQ ID NO: 1705). Неограничивающие примеры нуклеотидных последовательностей, которые могут кодировать мутированные по аминокислотам сайты, включают следующие: AGCVVMDCAGGARSCASCAAC (SEQ ID NO: 97 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1706), AACRACRRSMRSMAGGCA (SEQ ID NO: 98 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1707), CACRRGGACRRCRMSRRSARSTTT (SEQ ID NO: 99 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1708), TATTTCTTGAGCAGAACAAACRVCVVSRSCGGAMNCVHSACGMHSTCAVVSCTTVDS TT TTCTCAGSBCRGSGCG (SEQ ID NO: 100 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1709), TCAAMAMMAVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCGTGGMMAGGA (SEQ ID NO: 101 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1710), AAGSAARRCRSCRVSRVARVCRATRYCGMSNHCRVMVRSGTC (SEQ ID NO: 102 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1711), CAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACA (SEQ ID NO: 103 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1712), AACTWCRVSVASMVSVHSDDTGTGSWSTKSACT (SEQ ID NO: 104 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1713), TTGTTGAACATCACCACGTGACGCACGTTC (SEQ ID NO: 256 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1714), TCCCCGTGGTTCTACTACATAATGTGGCCG (SEQ ID NO: 257 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1715), TTCCACACTCCGTTTTGGATAATGTTGAAC (SEQ ID NO: 258 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1716), AGGGACATCCCCAGCTCCATGCTGTGGTCG (SEQ ID NO: 259 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1717), AGGGACAACCCCTCCGACTCGCCCTAATCC (SEQ ID NO: 260 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1718), TCCTAGTAGAAGACACCCTCTCACTGCCCG (SEQ ID NO: 261 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1719), AGTACCATGTACACCCACTCTCCCAGTGCC (SEQ ID NO: 262 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1720), ATATGGACGTTCATGCTGATCACCATACCG (SEQ ID NO: 263 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1721), AGCAGGAGCTCCTTGGCCTCAGCGTGCGAG (SEQ ID NO: 264 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1722), ACAAGCAGCTTCACTATGACAACCACTGAC (SEQ ID NO: 265 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1723), CAGCCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCAGAGAGTCTCAAMAMM AVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCCTGGMMAGGAGCTACCAAGTACCACC

TCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGACCAGCTATGGCAAGCCACRRGGAC RRCRMSRRSARSTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGSAARRCRSCR VSRVARVCRATRYCGMSNHCRVMVRSGTCATGATTACAGACGAAGAGGAGATCTGG AC (SEQ ID NO: 266 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1724), TGGGACAATGGCGGTCGTCTCTCAGAGTTKTKKT (SEQ ID NO: 267 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1725), AGAGGACCKKTCCTCGATGGTTCATGGTGGAGTTA (SEQ ID NO: 268 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1726), CCACTTAGGGCCTGGTCGATACCGTTCGGTG (SEQ ID NO: 269 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1727), и TCTCGCCCCAAGAGTAGAAACCCTTCSTTYYG (SEQ ID NO: 270 из US20160369298; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1728).

[00074] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может содержать пептид, нацеливающий на клетки глаза, описанный в международной публикации патента WO2016134375, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, например, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 из WO2016134375. Кроме того, любые из пептидов или аминокислот, нацеливающих на клетки глаза, описанных в WO2016134375, могут быть вставлены в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь ими, AAV2 (SEQ ID NO: 8 из WO2016134375; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1729) или AAV9 (SEQ ID NO: 11 из WO2016134375; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1730). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения модификации, такие как вставки, внесены в белки AAV2 в P34-A35, T138-A139, A139-P140, G453-T454, N587-R588 и/или R588-Q589. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения вставки внесены в D384, G385, I560, T561, N562, E563, E564, E565, N704 и/или Y705 AAV9. Пептид, нацеливающий на клетки глаза, может представлять собой, но не ограничивается ими, любую из следующих аминокислотных последовательностей: GSTPPPM (SEQ ID NO: 1 из WO2016134375; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1731) или GETRAPL (SEQ ID NO: 4 из WO2016134375; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1732).

[00075] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может быть модифицирован, как описано в публикации США US 20170145405, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Серотипы AAV могут включать модифицированный AAV2 (например, модификации в Y444F, Y500F, Y730F и/или S662V), модифицированный AAV3 (например, модификации в Y705F, Y731F и/или T492V) и модифицированный AAV6 (например, модификации в S663V и/или T492V).

[00076] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может быть модифицирован, как описано в международной публикации WO2017083722, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Серотипы AAV могут включать AAV1 (Y705+731F+T492V), AAV2 (Y444+500+730F+T491V), AAV3 (Y705+731F), AAV5, AAV 5(Y436+693+719F), AAV6 (вариант Y705F/Y731F/T492V VP3), AAV8 (Y733F), AAV9, AAV9 (вариант Y731F VP3) и AAV10 (Y733F).

[00077] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения серотип AAV может содержать, как описано в международной публикации патента WO2017015102, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, модифицированный эпитоп, содержащий аминокислоты SPAKFA (SEQ ID NO: 24 из WO2017015102; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1733) или NKDKLN (SEQ ID NO: 2 из WO2017015102; в настоящей заявке SEQ ID NO: 1734). Эпитоп может быть вставлен в область с 665 по 670 аминокислоту на основании нумерации капсида VP1 AAV8 (SEQ ID NO: 3 из WO2017015102) и/или остатков 664-668 AAV3B (SEQ ID NO: 3).

[00078] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения серотип AAV может представлять собой или может иметь последовательность, описанную в международной публикации патента WO2017058892, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь ими, варианты AAV с капсидными белками, которые могут содержать замену в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) остатках аминокислот 262-268, 370-379, 451-459, 472-473, 493-500, 528-534, 547-552, 588-597, 709-710, 716-722 AAV1, в любой комбинации, или в эквивалентных остатках аминокислот в AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, бычьем AAV или птичьем AAV. Замена аминокислоты может представлять собой, но не ограничивается ими, любую из аминокислотных последовательностей, описанных в WO2017058892. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения AAV может содержать замену аминокислоты в остатках 256L, 258K, 259Q, 261S, 263A, 264S, 265T, 266G, 272H, 385S, 386Q, S472R, V473D, N500E 547S, 709A, 710N, 716D, 717N, 718N, 720L, A456T, Q457T, N458Q, K459S, T492S, K493A, S586R, S587G, S588N, T589R и/или 722T AAV1 (SEQ ID NO: 1 из WO2017058892) в любой комбинации, 244N, 246Q, 248R, 249E, 250I, 251K, 252S, 253G, 254S, 255V, 256D, 263Y, 377E, 378N, 453L, 456R, 532Q, 533P, 535N, 536P, 537G, 538T, 539T, 540A, 541T, 542Y, 543L, 546N, 653V, 654P, 656S, 697Q, 698F, 704D, 705S, 706T, 707G, 708E, 709Y и/или 710R AAV5 (SEQ ID NO: 5 из WO2017058892) в любой комбинации, 248R, 316V, 317Q, 318D, 319S, 443N, 530N, 531S, 532Q 533P, 534A,

535N, 540A, 541T, 542Y, 543L, 545G, 546N, 697Q, 704D, 706T, 708E, 709Y и/или 710R AAV5 (SEQ ID NO: 5 из WO2017058892) в любой комбинации, 264S, 266G, 269N, 272H, 457Q, 588S и/или 589I AAV6 (SEQ ID NO: 6 из WO2017058892) в любой комбинации, 457T, 459N, 496G, 499N, 500N, 589Q, 590N и/или 592A AAV8 (SEQ ID NO: 8 из WO2017058892) в любой комбинации, 451I, 452N, 453G, 454S, 455G, 456Q, 457N и/или 458Q AAV9 (SEQ ID NO: 9 из WO2017058892) в любой комбинации.

[00079] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения AAV может содержать последовательность аминокислот в положениях 155, 156 и 157 VP1 или в положениях 17, 18, 19 и 20 VP2, описанную в международной публикации № WO 2017066764, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Последовательности аминокислот могут представлять собой, но не ограничиваются ими, N-S-S, S-X-S, S-S-Y, N-X-S, N-S-Y, S-X-Y и N-X-Y, где N, X и Y независимо представляют собой, но не ограничиваются ими, аминокислоты, отличные от серина или треонина, причем AAV может представлять собой, но не ограничивается ими, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 и AAV12. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения AAV может содержать делецию по меньшей мере одной аминокислоты в положениях 156, 157 или 158 VP1 или в положениях 19, 20 или 21 VP2, причем AAV может представлять собой, но не ограничивается ими, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 и AAV12.

Компонент вирусного генома: инвертированные концевые повторы (ITR)

[00080] Частицы AAV согласно настоящему изобретению содержат вирусный геном с по меньшей мере одной областью ITR и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном имеет два ITR. Эти два ITR фланкируют область целевого груза на 5'- и 3'-концах. ITR выполняют функцию точки начала репликации и содержат сайты распознавания для репликации. ITR содержат области последовательности, которые могут быть комплементарными и симметрично расположенными. ITR, встроенные в вирусные геномы согласно настоящему изобретению, могут состоять из природных полинуклеотидных последовательностей или полученных рекомбинантно полинуклеотидных последовательностей.

[00081] ITR могут происходить из того же серотипа, что и капсид, выбранный из любого из серотипов, перечисленных в таблице 1, или его производное. ITR может быть из другого серотипа, чем капсид. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV имеет более одного ITR. В неограничивающем примере частица AAV имеет вирусный геном, содержащий два ITR. Согласно одному варианту

реализации настоящего изобретения ITR имеют одинаковый серотип. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ITR имеют разные серотипы. Неограничивающие примеры включают ни одного, один или оба ITR, имеющих такой же серотип, как и капсид. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оба ITR вирусного генома частицы AAV представляют собой ITR AAV2.

[00082] Каждый ITR независимо может содержать от примерно 100 до примерно 150 нуклеотидов в длину. ITR может содержать примерно 100-105 нуклеотидов в длину, 106-110 нуклеотидов в длину, 111-115 нуклеотидов в длину, 116-120 нуклеотидов в длину, 121-125 нуклеотидов в длину, 126-130 нуклеотидов в длину, 131-135 нуклеотидов в длину, 136-140 нуклеотидов в длину, 141-145 нуклеотидов в длину или 146-150 нуклеотидов в длину. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения ITR содержат 140-142 нуклеотида в длину. Неограничивающие примеры длины ITR составляют 102, 140, 141, 142, 145 нуклеотидов в длину и те, которые по меньшей мере на 95% идентичны им.

Компонент вирусного генома: промоторы

[00083] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область целевого груза вирусного генома содержит по меньшей мере один элемент для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена (см., например, работу Powell et al. Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy, 2015; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры элементов для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена включают промоторы, эндогенные микроРНК, посттранскрипционные регуляторные элементы (PRE), последовательности сигнала полиаденилирования (полиА) и энхансеры 3'-5'-дирекционного типа (USE), энхансеры и интроны CMV.

[00084] Специалист в данной области техники сможет установить, что для экспрессии полипептидов согласно настоящему изобретению в клетке-мишени может потребоваться специфичный промотор, включая, но не ограничиваясь этим, промотор, который является видоспецифичным, индуцируемым, тканеспецифичным или специфичным для клеточного цикла (Parr et al., *Nat. Med.*3:1145- 9 (1997); содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[00085] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор считается эффективным, если он управляет экспрессией полипептида (ов), кодируемого (ых) в области целевого груза вирусного генома частицы AAV. В качестве неограничивающего примера такой полипептид представляет собой AADC.

[00086] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор, который считается эффективным, если он управляет экспрессией в клетке-мишени.

[00087] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор, имеющий тропизм в отношении клетки-мишени.

[00088] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор управляет экспрессией целевого груза в течение определенного периода времени в тканях-мишенях. Экспрессия, управляемая промотором, может длиться в течение 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 2 недель, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 3 недель, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяца, 22 месяцев, 23 месяцев, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет или более 10 лет. Экспрессия может длиться 1-5 часов, 1-12 часов, 1-2 дня, 1-5 дней, 1-2 недели, 1-3 недели, 1-4 недели, 1-2 месяца, 1-4 месяца, 1-6 месяцев, 2-6 месяцев, 3-6 месяцев, 3-9 месяцев, 4-8 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 года, 1-5 лет, 2-5 лет, 3-6 лет, 3-8 лет, 4-8 лет или 5-10 лет. В качестве неограничивающего примера промотор представляет собой слабый промотор для длительной экспрессии целевого груза в нервных тканях.

[00089] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор управляет экспрессией полипептидов согласно настоящему изобретению в течение по меньшей мере 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет, 11 лет, 12 лет, 13 лет, 14 лет, 15 лет, 16 лет, 17 лет, 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 года, 42 лет, 43 лет, 44 лет, 45 лет, 46 лет, 47 лет, 48 лет, 49 лет, 50 лет, 55 лет, 60 лет, 65 лет или более 65 лет.

[00090] Промоторы могут быть природными и неприродными. Неограничивающие примеры промоторов включают вирусные промоторы, промоторы растений и промоторы млекопитающих. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения промоторы могут представлять собой промоторы человека. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения промотор может быть усечен.

[00091] Промоторы, которые управляют экспрессией или стимулируют ее в большинстве тканей, включают, но не ограничиваются ими, промотор α-субъединицы фактора элонгации 1 человека (EF1α), немедленно ранний энхансер и/или промотор цитомегаловируса (CMV), промотор куриного β-актина (CBA) и его производное CAG, промотор β-глюкуронидазы (GUSB) или промотор убиквитина C (UBC). Тканеспецифичные элементы экспрессии можно применять для ограничения экспрессии определенными типами клеток, например, но не ограничиваясь ими, специфичные для мышц промоторы, промоторы B-клеток, промоторы моноцитов, промоторы лейкоцитов, промоторы макрофагов, промоторы панкреатических ацинарных клеток, промоторы эндотелиальных клеток, промоторы ткани легких, промоторы астроцитов или промоторы нервной системы, которые можно применять для ограничения экспрессии нейронами, астроцитами или олигодендроцитами.

[00092] Неограничивающие примеры специфичных для мышц промоторов включают промотор мышечной креатинкиназы (MCK) млекопитающих, промотор десмина млекопитающих (DES), промотор тропонина I млекопитающих (TNNI2) и промотор скелетного альфа-актина млекопитающих (ASKA) (см., например, публикацию патента США US 20110212529, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[00093] Неограничивающие примеры тканеспецифичных элементов экспрессии для нейронов включают промоторы специфичной для нейронов енолазы (NSE), фактора роста тромбоцитов (PDGF), B-цепи фактора роста тромбоцитов (PDGF-β), синапсина (Syn), метил-CpG-связывающего белка 2 (MeCP2), Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), метаботропного глутаматного рецептора 2 (mGluR2), легкой цепи (NFL) или тяжелой цепи (NFH) нейрофиламентов, минигена β-глобина nβ2, препроэнкефалина (PPE), энкефалина (Enk) и транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2). Неограничивающие примеры тканеспецифичных элементов экспрессии для астроцитов включают промоторы глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и EAAT2. Неограничивающий пример тканеспецифичного элемента экспрессии для олигодендроцитов включает промотор основного белка миелина (MBP).

[00094] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор может содержать менее 1 т.п.о. Промотор может содержать 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800 или более 800 нуклеотидов в длину. Промотор может иметь длину 200-300, 200-400, 200-500, 200-

600, 200-700, 200-800, 300-400, 300-500, 300-600, 300-700, 300-800, 400-500, 400-600, 400-700, 400-800, 500-600, 500-700, 500-800, 600-700, 600-800 или 700-800.

[00095] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор может представлять собой комбинацию двух или более компонентов одинаковых или различных начальных или исходных промоторов, таких как, но не ограничиваясь ими, CMV и CBA. Каждый компонент может иметь длину 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800 или более 800. Каждый компонент может иметь длину 200-300, 200-400, 200-500, 200-600, 200-700, 200-800, 300-400, 300-500, 300-600, 300-700, 300-800, 400-500, 400-600, 400-700, 400-800, 500-600, 500-700, 500-800, 600-700, 600-800 или 700-800. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой комбинацию последовательности энхансера CMV из 382 нуклеотидов и последовательности промотора CBA из 260 нуклеотидов.

[00096] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит широко распространенный промотор. Неограничивающие примеры широко распространенных промоторов включают CMV, CBA (включая производные CAG, CBh и т.д.), EF-1α, PGK, UBC, GUSB (hGBp) и UCOE (промотор HNRPA2B1-CBX3).

[00097] Yu et al. (Molecular Pain 2011, 7:63; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки) оценили экспрессию eGFP под контролем промоторов CAG, EF1α, PGK и UBC в клетках DRG крысы и первичных клетках DRG с использованием лентивирусных векторов и обнаружили, что UBC показал более слабую экспрессию, чем 3 других промотора, и для всех промоторов наблюдали экспрессию только в 10-12% глиальных клеток. Soderblom et al. (E. Neuro 2015; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки) оценили экспрессию eGFP в AAV8 с промоторами CMV и UBC и AAV2 с промотором CMV после инъекции в двигательную кору. Интраназальное введение плазмиды, содержащей промотор UBC или EF1α, привело к длительной экспрессии в дыхательных путях, которая превышала экспрессию при применении промотора CMV (см., например, Gill et al., Gene Therapy 2001, Vol. 8, 1539-1546; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки). Husain et al. (Gene Therapy 2009; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки) оценили конструкцию HβH с промотором hGUSB, промотор HSV-1LAT и промотор NSE и обнаружили, что конструкция HβH показала более слабую экспрессию, чем NSE, в мозге

мыши. Passini and Wolfe (J. Virol. 2001, 12382-12392, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки) оценили долгосрочные эффекты вектора HβH после внутрижелудочковой инъекции у новорожденных мышей и обнаружили длительную экспрессию в течение по меньшей мере 1 года. Низкая экспрессия во всех областях мозга была обнаружена Xu et al. (Gene Therapy 2001, 8, 1323-1332; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки) при применении промоторов NFL и NFH в сравнении с CMV-lacZ, CMV-luc, EF, GFAP, hENK, nAChR, PPE, PPE + wpre, NSE (0,3 т.п.о.), NSE (1,8 т.п.о.) и NSE (1,8 т.п.о.+ wpre). Xu et al. обнаружили, что активность промотора в порядке убывания была следующей NSE (1,8 т.п.о.), EF, NSE (0,3 т.п.о.), GFAP, CMV, hENK, PPE, NFL и NFH. NFL представляет собой промотор из 650 нуклеотидов и NFH представляет собой промотор из 920 нуклеотидов, которые оба отсутствуют в печени, но NFH широко распространен в сенсорных проприоцептивных нейронах, головном и спинном мозге, а NFH присутствует в сердце. SCN8A представляет собой промотор из 470 нуклеотидов, который экспрессируется во всем DRG, спинном мозге и головном мозге, при этом особенно высокая экспрессия наблюдается в нейронах гиппокампа и клетках Пуркинье мозжечка, коре, таламусе и гипоталамусе (см., например, Drews et al. *Identification of evolutionary conserved, functional noncoding elements in the promoter region of the sodium channel gene SCN8A,* Mamm Genome (2007) 18:723-731; и Raymond et al. *Expression of Alternatively Spliced Sodium Channel α-subunit genes,* Journal of Biological Chemistry (2004) 279(44) 46234-46241; содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[00098] Любой из промоторов, описанных вышеупомянутыми Yu, Soderblom, Gill, Husain, Passini, Xu, Drews или Raymond, можно применять в настоящем изобретении.

[00099] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор не является специфичным для клетки.

[000100] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор убиквитина C (UBC). Промотор UBC может иметь размер 300-350 нуклеотидов. В качестве неограничивающего примера промотор UBC содержит 332 нуклеотида.

[000101] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор β-глюкуронидазы (GUSB). Промотор GUSB может иметь размер 350-400 нуклеотидов. В качестве неограничивающего примера промотор GUSB содержит 378 нуклеотидов.

[000102] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор легкой цепи нейрофиламентов (NFL). Промотор NFL может иметь размер 600-700 нуклеотидов. В качестве неограничивающего примера промотор NFL содержит 650 нуклеотидов.

[000103] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор тяжелой цепи нейрофиламентов (NFH). Промотор NFH может иметь размер 900-950 нуклеотидов. В качестве неограничивающего примера промотор NFH содержит 920 нуклеотидов.

[000104] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор SCN8A. Промотор SCN8A может иметь размер 450-500 нуклеотидов. В качестве неограничивающего примера промотор SCN8A содержит 470 нуклеотидов.

[000105] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор фратаксина (FXN). Промотор FXN также может называться промотором FRDA.

[000106] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор фосфоглицераткиназы 1 (PGK).

[000107] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор куриного β-актина (CBA).

[000108] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор цитомегаловируса (CMV).

[000109] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор H1.

[000110] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой модифицированный промотор.

[000111] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор печени или скелетных мышц. Неограничивающие примеры промоторов печени включают α-1-антитрипсин человека (hAAT) и тироксинсвязывающий глобулин (TCГ). Неограничивающие примеры промоторов скелетных мышц включают десмин, MCK или синтетический C5-12.

[000112] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения промотор представляет собой промотор РНК pol III. В качестве неограничивающего примера промотор РНК pol III представляет собой U6. В качестве неограничивающего примера промотор РНК pol III представляет собой H1.

[000113] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит два промотора. В качестве неограничивающего примера промоторы представляют собой промотор EF1α и промотор CMV.

[000114] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит энхансерный элемент, промотор и/или 5'-НТО-интрон. Энхансерный элемент, также упоминаемый в настоящей заявке как «энхансер», может представлять собой, но не ограничивается этим, энхансер CMV, промотор может представлять собой, но не ограничивается ими, промотор CMV, CBA, UBC, GUSB, NSE, синапсина, MeCP2 и GFAP, и 5'-НТО/интрон может представлять собой, но не ограничивается ими, SV40 и CBA-MVM. В качестве неограничивающего примера энхансер, промотор и/или интрон, применяемые в комбинации, могут представлять собой: (1) энхансер CMV, промотор CMV, 5'-НТО-интрон SV40; (2) энхансер CMV, промотор CBA, 5'-НТО-интрон SV40; (3) энхансер CMV, промотор CBA, 5'-НТО-интрон CBA-MVM; (4) промотор UBC; (5) промотор GUSB; (6) промотор NSE; (7) промотор синапсина; (8) промотор MeCP2 и (9) промотор GFAP.

[000115] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит модифицированный промотор.

[000116] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит промотор из белка, экспрессируемого в природных условиях.

[000117] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область расположена на расстоянии приблизительно ~5 т.п.о. в 5′-направлении от первого экзона целевого груза, чтобы обеспечить экспрессию целевого груза с помощью промотора. (см., например, Puspasari et al. *Long Range Regulation of Human FXN Gene Expression*, PLOS ONE, 2011; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки; область из 17 п.о. расположена на расстоянии приблизительно 4,9 т.п.о. в 5′-направлении от первого экзона гена фратаксина, чтобы обеспечить экспрессию с помощью промотора FRDA).

[000118] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном может содержать промотор, такой как, но не ограничиваясь ими, CMV или U6. В качестве неограничивающего примера промотор для частиц AAV, содержащих целевой груз согласно настоящему изобретению, представляет собой промотор CMV. В качестве другого неограничивающего примера промотор для частиц AAV, содержащих целевой груз согласно настоящему изобретению, представляет собой промотор U6.

[000119] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном может содержать промотор CMV и U6.

[000120] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном может содержать промотор CBA.

Компонент вирусного генома: нетранслируемые области (НТО)

[000121] По определению нетранслируемые области (НТО) дикого типа гена транскрибируются, но не транслируются. Обычно 5'-НТО начинается в точке начала транскрипции и заканчивается в стартовом кодоне, и 3'-НТО начинается непосредственно после стоп-кодона и продолжается до сигнала терминации транскрипции.

[000122] Характерные признаки, обычно обнаруживаемые в широко экспрессируемых генах конкретных органов-мишеней, могут быть встроены в НТО для повышения стабильности и выработки белка. В качестве неограничивающего примера 5'-НТО из иРНК, обычно экспрессируемой в печени (например, альбумина, сывороточного амилоида А, аполипопротеина A/B/E, трансферрина, альфа-фетопротеина, эритропоэтина или фактора VIII), можно применять в вирусных геномах частиц AAV согласно настоящему изобретению для повышения экспрессии в линиях клеток печени или печени.

[000123] Безотносительно к какой-либо теории, 5'-нетранслируемые области (НТО) дикого типа включают характерные признаки, которые участвуют в инициации трансляции. Последовательности Козак, которые, как общеизвестно, участвуют в процессе, с помощью которого рибосома инициирует трансляцию многих генов, обычно включены в 5'-НТО. Последовательности Козак имеют консенсус CCR(A/G)CCAUGG, где R представляет собой пурин (аденин или гуанин), расположенный на расстоянии трех оснований в 5′-направлении от стартового кодона (ATG), за которым следует еще один «G».

[000124] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения 5'-НТО в вирусном геноме содержит последовательность Козак.

[000125] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения 5'-НТО в вирусном геноме не содержит последовательность Козак.

[000126] Безотносительно к какой-либо теории, известно, что 3'-НТО дикого типа имеют участки, состоящие из аденозинов и уридинов, встроенные в них. Эти богатые AU характерные признаки особенно распространены в генах с высокой скоростью цикла. На основании свойственных им характерных признаков последовательности и функциональных свойств богатые AU элементы (ARE) можно разделить на три класса (Chen et al, 1995, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки): ARE класса I, такие как, но не ограничиваясь ими, c-Myc и MyoD содержат несколько разбросанных копий мотива AUUUA в областях, богатых U. ARE класса II, такие как, но не ограничиваясь ими, ГМ-КСФ и TNF-α, имеют два или более

перекрывающихся нонамеров UUAUUUA(U/A)(U/A). ARE класса III, такие как, но не ограничиваясь ими, c-Jun и миогенин, определены хуже. Эти богатые U области не содержат мотив AUUUA. Известно, что большинство белков, связывающихся с ARE, дестабилизируют иРНК, но было зарегистрировано, что члены семейства ELAV, прежде всего HuR, повышают стабильность иРНК. HuR связывается с ARE всех трех классов. Встраивание специфичных сайтов связывания HuR в 3'-НТО молекул нуклеиновой кислоты приведет к связыванию HuR и, следовательно, к стабилизации иРНК в условиях *in vivo*.

[000127] Введение, удаление или модификацию AU-богатых элементов (ARE) 3′-НТО можно применять для модуляции стабильности полинуклеотидов. При модификации специфичных полинуклеотидов, например, областей целевого груза вирусных геномов, может быть введена одна или более копий ARE, чтобы сделать полинуклеотиды менее стабильными и тем самым сократить трансляцию и уменьшить выработку полученного белка. Аналогичным образом, ARE могут быть выявлены и удалены или мутированы для увеличения внутриклеточной стабильности и, соответственно, увеличения трансляции и выработки полученного белка.

[000128] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения 3'-НТО вирусного генома может содержать последовательность олиго-dT для матричного добавления полиА-хвоста.

[000129] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать по меньшей мере одну консервативную затравку («seed»), сайт связывания или полную последовательность микроРНК. микроРНК (или миРНК, или миР) представляют собой некодирующие РНК из 19-25 нуклеотидов, которые связываются с сайтами нуклеиновых кислот-мишеней и подавляют экспрессию генов либо путем снижения стабильности молекулы нуклеиновой кислоты, либо путем ингибирования трансляции. Последовательность микроРНК содержит область «консервативной затравки», т. е. последовательность в области положений 2-8 зрелой микроРНК, причем эта последовательность обладает оптимальной комплементарностью по Уотсону-Крику с последовательностью нуклеиновой кислоты, на которую нацелена микроРНК.

[000130] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может быть модифицирован для включения, изменения или удаления по меньшей мере одного сайта связывания, последовательности или области консервативной затравки микроРНК.

[000131] Любая НТО из любого гена, известного в данной области техники, может быть встроена в вирусный геном частицы AAV. Эти НТО, или их части, могут быть

расположены в той же ориентации, что и в гене, из которого они были отобраны, или их ориентация или местоположение могут быть изменены. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения НТО, применяемая в вирусном геноме частицы AAV, может быть инвертирована, укорочена, удлинена, изготовлена с одной или более другими 5'-НТО или 3'-НТО, известными в данной области техники. В настоящей заявке термин «измененный», применительно к НТО, означает, что НТО была изменена каким-либо образом по отношению к эталонной последовательности. Например, 3′ или 5′-НТО могут быть изменены относительно НТО дикого типа или нативной НТО путем изменения ориентации или положения, как указано выше, или могут быть изменены путем включения дополнительных нуклеотидов, удаления нуклеотидов, обмена или перемещения нуклеотидов.

[000132] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном частицы AAV содержит по меньшей мере одну искусственную НТО, которая не является вариантом НТО дикого типа.

[000133] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном частицы AAV содержит НТО, которые были отобраны из семейства транскриптов, белки которых имеют общую функцию, структуру, признак или свойство.

Компонент вирусного генома: последовательность полиаденилирования

[000134] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном частиц AAV согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну последовательность полиаденилирования. Вирусный геном частицы AAV может содержать последовательность полиаденилирования между 3'-концом последовательности, кодирующей целевой груз, и 5'-концом 3'-ITR.

[000135] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования или «последовательность полиА» может либо отсутствовать, либо содержать до примерно 500 нуклеотидов в длину. Последовательность полиаденилирования может содержать, но не ограничивается ими, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29,30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180,

181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499 и 500 нуклеотидов в длину.

[000136] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 50-100 нуклеотидов в длину.

[000137] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 50-150 нуклеотидов в длину.

[000138] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 50-160 нуклеотидов в длину.

[000139] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 50-200 нуклеотидов в длину.

[000140] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 60-100 нуклеотидов в длину.

[000141] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 60-150 нуклеотидов в длину.

[000142] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 60-160 нуклеотидов в длину.

[000143] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 60-200 нуклеотидов в длину.

[000144] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 70-100 нуклеотидов в длину.

[000145] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 70-150 нуклеотидов в длину.

[000146] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 70-160 нуклеотидов в длину.

[000147] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 70-200 нуклеотидов в длину.

[000148] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 80-100 нуклеотидов в длину.

[000149] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 80-150 нуклеотидов в длину.

[000150] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 80-160 нуклеотидов в длину.

[000151] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 80-200 нуклеотидов в длину.

[000152] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 90-100 нуклеотидов в длину.

[000153] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 90-150 нуклеотидов в длину.

[000154] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 90-160 нуклеотидов в длину.

[000155] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность полиаденилирования содержит 90-200 нуклеотидов в длину.

Компонент вирусного генома: интроны

[000156] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область целевого груза содержит по меньшей мере один элемент для повышения экспрессии, такой как один или более интронов или их частей. Неограничивающие примеры интронов включают MVM (67-97 п.о.), укороченный интрон F.IX (300 п.о.), донор сплайсинга β-глобина/акцептор сплайсинга тяжелых цепей иммуноглобулина (250 п.о.), донор сплайсинга аденовируса/акцептор сплайсинга иммуноглобулина (500 п.о.), поздний донор сплайсинга SV40/акцептор сплайсинга (19S/16S) (180 п.о.) и донор сплайсинга гибридного аденовируса/акцептор сплайсинга IgG (230 п.о.).

[000157] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения интрон или часть интрона может содержать 100-500 нуклеотидов в длину. Интрон может иметь длину

80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 или 500. Интрон может иметь длину 80-100, 80-120, 80-140, 80-160, 80-180, 80-200, 80-250, 80-300, 80-350, 80-400, 80-450, 80-500, 200-300, 200-400, 200-500, 300-400, 300-500 или 400-500.

[000158] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном содержит по меньшей мере один элемент для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена (см., например, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки), такой как интрон. Неограничивающие примеры интронов включают MVM (67-97 п.о.), укороченный интрон-1 F.IX (300 п.о.), донор сплайсинга β-глобина/акцептор сплайсинга тяжелых цепей иммуноглобулина (250 п.о.), донор сплайсинга аденовируса/акцептор сплайсинга иммуноглобулина (500 п.о.), поздний донор сплайсинга SV40/акцептор сплайсинга (19S/16S) (180 п.о.) и донор сплайсинга гибридного аденовируса/акцептор сплайсинга IgG (230 п.о.).

[000159] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения интрон может содержать 100-500 нуклеотидов в длину. Интрон может иметь длину 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 или 500. Интрон может иметь длину 80-100, 80-120, 80-140, 80-160, 80-180, 80-200, 80-250, 80-300, 80-350, 80-400, 80-450, 80-500, 200-300, 200-400, 200-500, 300-400, 300-500 или 400-500.

Компонент вирусного генома: последовательность-наполнитель

[000160] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит одну или более последовательностей-наполнителей.

[000161] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит одну или более последовательностей-наполнителей для того чтобы длина вирусного генома имела оптимальный размер для упаковки. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель для того чтобы длина вирусного генома составляла примерно 2,3 т.п.о. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель для того чтобы длина вирусного генома составляла примерно 4,6 т.п.о.

[000162] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном представляет собой одноцепочечный (оц) вирусный геном и содержит одну или более последовательностей-наполнителей, которые имеют длину примерно от 0,1 т.п.о. до 3,8 т.п.о., такую как, но не ограничиваясь этим, 0,1 т.п.о., 0,2 т.п.о., 0,3 т.п.о., 0,4 т.п.о., 0,5 т.п.о., 0,6 т.п.о., 0,7 т.п.о., 0,8 т.п.о., 0,9 т.п.о., 1 т.п.о., 1,1 т.п.о., 1,2 т.п.о., 1,3 т.п.о., 1,4 т.п.о., 1,5 т.п.о., 1,6 т.п.о., 1,7 т.п.о., 1,8 т.п.о., 1,9 т.п.о., 2 т.п.о., 2,1 т.п.о., 2,2 т.п.о., 2,3 т.п.о., 2,4 т.п.о., 2,5 т.п.о., 2,6 т.п.о., 2,7 т.п.о., 2,8 т.п.о., 2,9 т.п.о., 3 т.п.о., 3,1 т.п.о., 3,2 т.п.о., 3,3 т.п.о., 3,4 т.п.о., 3,5 т.п.о., 3,6 т.п.о., 3,7 т.п.о. или 3,8 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 3,1 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 2,7 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,8 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,4 т.п.о. В качестве неограничивающего примера длина каждой последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,8 т.п.о. В качестве неограничивающего примера длина каждой последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,4 т.п.о.

[000163] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном представляет собой самокомплементарный (ск) вирусный геном и содержит одну или более последовательностей-наполнителей, которые имеют длину примерно от 0,1 до 1,5 т.п.о., такую как, но не ограничиваясь ими, 0,1 т.п.о., 0,2 т.п.о., 0,3 т.п.о., 0,4 т.п.о., 0,5 т.п.о., 0,6 т.п.о., 0,7 т.п.о., 0,8 т.п.о., 0,9 т.п.о., 1 т.п.о., 1,1 т.п.о., 1,2 т.п.о., 1,3 т.п.о., 1,4 т.п.о. или 1,5 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,8 т.п.о. В качестве неограничивающего примера общая длина последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,4 т.п.о. В качестве неограничивающего примера длина каждой последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,8 т.п.о. В качестве неограничивающего примера длина каждой последовательности-наполнителя в геноме вектора составляет 0,4 т.п.о.

[000164] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит любую часть последовательности-наполнителя. Вирусный геном может содержать 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% последовательности-наполнителя.

[000165] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном представляет собой одноцепочечный (оц) вирусный геном и содержит одну или более последовательностей-наполнителей для того чтобы длина вирусного генома составляла примерно 4,6 т.п.о. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от последовательности промотора. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от 3'-концевой последовательности ITR. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена между двумя последовательностями интронов. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в пределах последовательности интрона. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от последовательности промотора, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR.

[000166] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном представляет собой самокомплементарный (ск) вирусный геном и содержит одну или более последовательностей-наполнителей для того чтобы длина вирусного генома составляла примерно 2,3 т.п.о. В качестве неограничивающего примера вирусный геном

содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от последовательности промотора. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от 3'-концевой последовательности ITR. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена между двумя последовательностями интронов. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит по меньшей мере одну последовательность-наполнитель, и последовательность-наполнитель расположена в пределах последовательности интрона. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от последовательности промотора, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от последовательности сигнала полиаденилирования. В качестве неограничивающего примера вирусный геном содержит две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель расположена в 3'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR, и вторая последовательность-наполнитель расположена в 5'-направлении от 5'-концевой последовательности ITR.

[000167] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать одну или более последовательностей-наполнителей между одной или более областями вирусного генома. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область-наполнитель может быть расположена перед областью, такой как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза, инвертированный концевой повтор (ITR), область промотора, область интрона, область энхансера, область последовательности сигнала полиаденилирования, область сайта множественного клонирования (MCS) и/или область экзона. Согласно одному варианту реализации

настоящего изобретения область-наполнитель может быть расположена после области, такой как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза, инвертированный концевой повтор (ITR), область промотора, область интрона, область энхансера, область последовательности сигнала полиаденилирования, область сайта множественного клонирования (MCS) и/или область экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область-наполнитель может быть расположена до и после области, такой как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза, инвертированный концевой повтор (ITR), область промотора, область интрона, область энхансера, область последовательности сигнала полиаденилирования, область сайта множественного клонирования (MCS) и/или область экзона.

[000168] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать одну или более последовательностей-наполнителей, которые разделяют на две части по меньшей мере одну область вирусного генома. Разделенная на две части область вирусного генома может содержать 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% области, расположенной в 5'-направлении от области последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 10% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 90% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 20% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 80% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 30% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 70% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 40% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 60% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 50% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 50% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве

неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 60% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 40% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 70% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 30% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 80% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 20% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя. В качестве неограничивающего примера последовательность-наполнитель может разделять на две части по меньшей мере одну область так, что 90% области расположено в 5'-направлении от последовательности-наполнителя, и 10% области расположено в 3'-направлении от последовательности-наполнителя.

[000169] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после 5'-ITR.

[000170] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области промотора. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель после области экзона.

[000171] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью промотора. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит

последовательность-наполнитель перед областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед областью экзона.

[000172] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном содержит последовательность-наполнитель перед 3'-ITR.

[000173] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область промотора. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область MCS.

[000174] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, 5'-ITR и область экзона.

[000175] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и область целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не

ограничиваясь ими, область промотора и область интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и область энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и область последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и область MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и область экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область промотора и 3'-ITR.

[000176] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и область интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и область энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и область последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и область MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и область экзона.

[000177] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область целевого груза и 3'-ITR.

[000178] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область интрона и область энхансера. Согласно

одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область интрона и область последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область интрона и область MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область интрона и область экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область энхансера и область последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область энхансера и область MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область энхансера и область экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область энхансера и 3'-ITR.

[000179] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область последовательности сигнала полиаденилирования и область MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область последовательности сигнала полиаденилирования и область экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR.

[000180] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область MCS и область экзона. Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область MCS и 3'-ITR.

[000181] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения последовательность-наполнитель может быть расположена между двумя областями, такими как, но не ограничиваясь ими, область экзона и 3'-ITR.

[000182] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и

областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью промотора, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000183] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту

реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения

вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две

последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000184] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть

расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть

расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000185] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации

настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две

последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-

наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000186] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-

наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту

реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может

быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000187] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью

промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'- областью ITR и MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения

вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'- областью ITR.

[000188] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две

последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-

ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена

между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между 5'-ITR и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000189] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между

областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения

вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью целевого груза, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000190] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и

областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000191] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера,

и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель

может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000192] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью

последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000193] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две

последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-

наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и

областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000194] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого

груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и

областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000195] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого

груза и областью интрона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному

варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью промотора и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000196] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и

областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого

груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью интрона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000197] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000198] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель

может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель

может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000199] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000200] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения

вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть

расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000201] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого

груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может

содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью целевого груза и областью 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000202] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего

изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью энхансера, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000203] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью

последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000204] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя,

первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000205] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-

наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000206] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть

расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью интрона и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000207] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя,

первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000208] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между

областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000209] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая

последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000210] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью энхансера и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000211] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью MCS, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000212] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000213] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона. Согласно одному варианту

реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и 3'-ITR. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

[000214] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения вирусный геном может содержать две последовательности-наполнителя, первая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью MCS и областью экзона, и вторая последовательность-наполнитель может быть расположена между областью экзона и 3'-ITR.

Получение AAV

[000215] Согласно настоящему изобретению предложены способы получения парвовирусных частиц, например, частиц AAV, с помощью репликации вирусного генома в клетке, в которой вирус реплицируется.

[000216] В соответствии с настоящим изобретением вирусный геном, содержащий область целевого груза, будет встроен в частицу AAV, вырабатываемую в клетке, в которой вирус реплицируется. Способы получения частиц AAV хорошо известны в данной области техники и описаны, например, в патентах США №№ US6204059, US5756283, US6258595, US6261551, US6270996, US6281010, US6365394, US6475769, US6482634, US6485966, US6943019, US6953690, US7022519, US7238526, US7291498 и US7491508, US5064764, US6194191, US6566118, US8137948; или международных публикациях №№ WO1996039530, WO1998010088, WO1999014354, WO1999015685, WO1999047691, WO2000055342, WO2000075353 и WO2001023597; Methods In Molecular Biology, ред. Richard, Humana Press, NJ (1995); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, Oxford Univ. Press (1994); Samulski et al.,*J. Vir.*63:3822-8 (1989); Kajigaya et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing et al., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kimbauer et al., *Vir.,* 219:37-44 (1996); Zhao et al., *Vir.*272:382-93 (2000); содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV получают с помощью способов, описанных в WO2015191508, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000217] Клетки, в которых реплицируется вирус, обычно применяемые для получения частиц рекомбинантного AAV, включают, но не ограничиваются ими, клетки 293, клетки COS, клетки HeLa, клетки KB и другие клеточные линии млекопитающих, описанные в патентах США №№ US6156303, US5387484, US5741683, US5691176, и US5688676; публикации патента США № 2002/0081721 и международных публикациях патентов №№ WO 00/47757, WO 00/24916 и WO 96/17947, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000218] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен способ получения частицы AAV, обладающей увеличенной (повышенной, улучшенной) эффективностью трансдукции, включающий этапы: 1) совместной трансфекции компетентных бактериальных клеток бакмидным вектором и вектором вирусной конструкции и/или AAV-вектором вирусной конструкции целевого груза, 2) выделение полученного вектора экспрессии вирусной конструкции и AAV-вектора экспрессии конструкции целевого груза и раздельную трансфекцию клеток, в которых реплицируется вирус, 3) выделение и очистку полученных частиц целевого груза и вирусной конструкции, содержащих вектор экспрессии вирусной конструкции или AAV-вектор экспрессии конструкции целевого груза, 4) совместную инфекцию клеток, в которых реплицируется вирус, как частицами AAV с целевым грузом, так и частицами вирусной конструкции, содержащими вектор экспрессии вирусной конструкции или AAV-вектор экспрессии конструкции целевого груза, и 5) сбор и очистку частицы AAV, содержащей вирусный геном.

[000219] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложен способ получения частицы AAV, включающий этапы 1) одновременной котрансфекции клеток млекопитающего, таких как, но не ограничиваясь ими, клетки HEK293, с применением области целевого груза, конструкции, экспрессирующей гены rep и cap, и вспомогательной конструкции, 2) сбор и очистку частицы AAV, содержащей вирусный геном.

[000220] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вирусный геном частицы AAV согласно настоящему изобретению необязательно кодирует селективный маркер. Селективный маркер может содержать маркер клеточной поверхности, такой как любой белок, экспрессируемый на поверхности клетки, включая, но не ограничиваясь ими, рецепторы, маркеры CD, лектины, интегрины или их усеченные варианты.

[000221] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения селективные маркерные репортерные гены описаны в международной заявке № WO

96/23810; Heim et al., Current Biology 2:178-182 (1996); Heim et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995); или Heim et al., Science 373:663-664 (1995); WO 96/30540, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Размер генома

[000222] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, которая содержит целевой груз, описанная в настоящей заявке, может представлять собой одноцепочечный или двухцепочечный векторный геном. Размер векторного генома может представлять собой небольшой, средний, большой или максимальный размер. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000223] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой небольшой одноцепочечный векторный геном. Небольшой одноцепочечный векторный геном может иметь размер от 2,7 до 3,5 т.п.о., например, примерно 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 и 3,5 т.п.о. В качестве неограничивающего примера небольшой одноцепочечный векторный геном может иметь размер 3,2 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000224] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой небольшой двухцепочечный векторный геном. Небольшой двухцепочечный векторный геном может иметь размер от 1,3 т.п.о. до 1,7 т.п.о., например, примерно 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 и 1,7 т.п.о. В качестве неограничивающего примера небольшой двухцепочечный векторный геном может иметь размер 1,6 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000225] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой средний одноцепочечный векторный геном. Средний одноцепочечный векторный геном может иметь размер от 3,6 до 4,3 т.п.о., например, примерно 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2 и 4,3 т.п.о. В качестве неограничивающего примера средний одноцепочечный векторный геном может иметь размер 4,0 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000226] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой средний двухцепочечный векторный геном. Средний двухцепочечный векторный геном может иметь размер от 1,8 до 2,1 т.п.о., например, примерно 1,8, 1,9, 2,0 и 2,1 т.п.о. В качестве неограничивающего примера средний двухцепочечный векторный

геном может иметь размер 2,0 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000227] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой большой одноцепочечный векторный геном. Большой одноцепочечный векторный геном может иметь размер от 4,4 до 6,0 т.п.о., например, размер примерно 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 и 6,0 т.п.о. В качестве неограничивающего примера большой одноцепочечный векторный геном может иметь размер 4,7 т.п.о. В качестве другого неограничивающего примера большой одноцепочечный векторный геном может иметь размер 4,8 т.п.о. В качестве еще одного неограничивающего примера большой одноцепочечный векторный геном может иметь размер 6,0 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

[000228] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения векторный геном, который содержит целевой груз, описанный в настоящей заявке, может представлять собой большой двухцепочечный векторный геном. Большой двухцепочечный векторный геном может иметь размер от 2,2 до 3,0 т.п.о., например, размер примерно 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 и 3,0 т.п.о. В качестве неограничивающего примера большой двухцепочечный векторный геном может иметь размер 2,4 т.п.о. Помимо этого векторный геном может содержать промотор и полиА-хвост.

Целевой груз согласно настоящему изобретению

[000229] Частицы AAV согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну область целевого груза. В настоящей заявке термин «целевой груз» или «область целевого груза» относится к одному или более полинуклеотидам или полинуклеотидным областям, кодируемым вирусным геномом или внутри него, или продукту экспрессии такого полинуклеотида или полинуклеотидной области, например, трансгена, полинуклеотида, кодирующего полипептид или мультипептид, или модулирующую нуклеиновую кислоту, или регулирующую нуклеиновую кислоту. Целевые грузы согласно настоящему изобретению обычно кодируют полипептиды или их фрагменты или варианты.

[000230] Область целевого груза может быть сконструирована так, чтобы воспроизводить область, сходную или соответствующую природной организации иРНК.

[000231] Область целевого груза может содержать комбинацию кодирующих и некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот.

[000232] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения область целевого груза AAV может кодировать кодирующую или некодирующую РНК.

[000233] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV содержит вирусный геном с областью целевого груза, содержащий последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие более одного представляющего интерес полипептида. В таком варианте реализации настоящего изобретения вирусный геном, кодирующий более одного полипептида, может быть реплицирован и упакован в вирусную частицу. Клетка-мишень, трансдуцированная вирусной частицей, содержащая более одного полипептида, может экспрессировать каждый из полипептидов в отдельной клетке.

[000234] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения область целевого груза может содержать компоненты, показанные на ФИГ. 1. Область целевого груза **110** расположена внутри вирусного генома **100**. На 5'- и/или 3'-конце области целевого груза **110** может быть расположен по меньшей мере один инвертированный концевой повтор **120** (ITR). В области целевого груза присутствует область промотора **130**, область интрона **140** и кодирующая область **150**.

[000235] В случае если область целевого груза частицы AAV кодирует полипептид, полипептид может представлять собой пептид или белок. Описанные в настоящей заявке вирусные геномы, кодирующие полипептиды, можно применять в областях, связанных с заболеваниями человека, вирусами, инфекциями, вариантами применения в ветеринарии, а также в различных условиях *in vivo* и *in vitro*.

[000236] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV можно применять в области медицины для лечения, профилактики, облегчения или уменьшения нейрологических заболеваний и/или нарушений.

[000237] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV можно применять в области медицины для лечения, профилактики, облегчения или уменьшения болезни Паркинсона.

[000238] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV можно применять в области медицины для лечения, профилактики, облегчения или уменьшения заболеваний центральной нервной системы.

Характеристика полипептидов и вариантов

[000239] Аминокислотные последовательности, кодируемые областями целевого груза вирусных геномов согласно настоящему изобретению, могут быть транслированы в виде полного полипептида, множества полипептидов или фрагментов полипептидов, которые могут независимо кодироваться одной или более нуклеиновыми кислотами,

фрагментами нуклеиновых кислот или вариантами любого из вышеперечисленных. В настоящей заявке термин «полипептид» означает полимер из остатков аминокислот (природных или неприродных), чаще всего соединенных друг с другом пептидными связями. В настоящей заявке термин относится к белкам, полипептидам и пептидам любого размера, структуры или функции. В некоторых случаях кодируемый полипептид имеет менее примерно 50 аминокислот, и тогда полипептид называется пептидом. Если полипептид представляет собой пептид, он будет содержать по меньшей мере примерно 2, 3, 4 или по меньшей мере 5 остатков аминокислот в длину. Таким образом, полипептиды включают генные продукты, природные полипептиды, синтетические полипептиды, гомологи, ортологи, паралоги, фрагменты и другие эквиваленты, варианты и аналоги вышеперечисленных. Полипептид может представлять собой отдельную молекулу или может представлять собой многомолекулярный комплекс, такой как димер, тример или тетрамер. Они также могут содержать одноцепочечные или многоцепочечные полипептиды и могут быть ассоциированы или соединены. Термин полипептид также может применяться к аминокислотным полимерам, в которых один или более остатков аминокислот представляют собой искусственный химический аналог соответствующей природной аминокислоты.

[000240] Термин «вариант полипептида» относится к молекулам, которые отличаются по своей аминокислотной последовательности от нативной или эталонной последовательности. Варианты аминокислотной последовательности могут иметь замены, делеции и/или вставки в определенных положениях внутри аминокислотной последовательности по сравнению с нативной или эталонной последовательностью. Обычно варианты будут иметь по меньшей мере примерно 50% идентичность (гомологию) с нативной или эталонной последовательностью, и предпочтительно они будут по меньшей мере примерно на 80%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 90% идентичны (гомологичны) нативной или эталонной последовательности.

[000241] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предусмотрены «имитаторы вариантов». В настоящей заявке термин «имитатор варианта» представляет собой тот, который содержит одну или более аминокислот, которые имитируют активированную последовательность. Например, глутамат может служить имитатором для фосфотреонина и/или фосфосерина. Согласно другому варианту имитаторы вариантов могут приводить к дезактивации или к инактивированному продукту, содержащему имитатор, например, фенилаланин может действовать как инактивирующая замена тирозина; или аланин может действовать как инактивирующая замена серина.

[000242] Термин «вариант аминокислотной последовательности» относится к молекулам с некоторыми различиями в их аминокислотных последовательностях по сравнению с нативной или начальной последовательностью. Варианты аминокислотных последовательностей могут иметь замены, делеции и/или вставки в определенных положениях внутри аминокислотной последовательности. «Нативную» или «начальную» последовательность не следует путать с последовательностью дикого типа. В настоящей заявке нативная или начальная последовательность представляет собой относительный термин, относящийся к исходной молекуле, с которой может быть проведено сравнение. «Нативные» или «начальные» последовательности или молекулы могут представлять дикий тип (последовательность, встречающуюся в природе), но не обязательно должны представлять собой последовательность дикого типа.

[000243] Обычно варианты будут иметь по меньшей мере примерно 70% гомологию с нативной последовательностью, и предпочтительно они будут по меньшей мере примерно на 80%, более предпочтительно по меньшей мере примерно на 90% гомологичны нативной последовательности. «Гомология», применительно к аминокислотным последовательностям, определяется как процент остатков в аминокислотной последовательности-кандидате, которые идентичны остаткам в аминокислотной последовательности второй последовательности после выравнивания последовательностей и введения пропусков, если необходимо, для достижения максимального процента гомологии. Способы и компьютерные программы для выравнивания хорошо известны в данной области техники. Следует понимать, что гомология зависит от расчета процента идентичности, но значение может отличаться из-за пропусков и штрафов, введенных при расчете.

[000244] Под «гомологами», применительно к аминокислотным последовательностям, понимают соответствующую последовательность из другого вида, имеющую существенную идентичность со второй последовательностью из второго вида.

[000245] Подразумевается, что «аналоги» включают варианты полипептидов, которые отличаются одной или более заменами аминокислот, например, заменами, добавлениями или делециями остатков аминокислот, которые все еще сохраняют свойства исходного полипептида.

[000246] Метки последовательности или аминокислоты, такие как один или более лизинов, могут быть добавлены к пептидным последовательностям согласно настоящему изобретению (например, на N-конце или C-конце). Метки последовательности можно применять для очистки или локализации пептидов. Лизины можно применять для увеличения растворимости пептидов или для обеспечения биотинилирования. Согласно

другому варианту остатки аминокислот, расположенные в карбокси- и амино-концевых областях аминокислотной последовательности пептида или белка, необязательно могут быть удалены, что обеспечивает укороченные последовательности. Согласно другому варианту определенные аминокислоты (например, С-концевые или N-концевые остатки) могут быть удалены в зависимости от применения последовательности, такого как, например, экспрессия последовательности как части большей последовательности, которая растворима или соединена с твердой поддержкой.

[000247] «Замещенные варианты», применительно к белкам, представляют собой те, в которых по меньшей мере один остаток аминокислоты в нативной или начальной последовательности удален, и другая аминокислота вставлена на его место в том же положении. Замены могут быть единичными, когда была заменена только одна аминокислота в молекуле, или они могут быть множественными, когда в одной и той же молекуле были заменены две или более аминокислот.

[000248] В настоящей заявке термин «консервативная замена аминокислоты» относится к замене аминокислоты, которая обычно присутствует в последовательности, другой аминокислотой сходного размера, заряда или полярности. Примеры консервативных замен включают замену неполярного (гидрофобного) остатка, такого как изолейцин, валин и лейцин, другим неполярным остатком. Аналогичным образом, примеры консервативных замен включают замену одного полярного (гидрофильного) остатка другим, например, между аргинином и лизином, между глутамином и аспарагином и между глицином и серином. Помимо этого дополнительными примерами консервативных замен являются замена основного остатка, такого как лизин, аргинин или гистидин, другим остатком или замена одного кислотного остатка, такого как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, другим кислотным остатком. Примеры неконсервативных замен включают замену неполярного (гидрофобного) остатка аминокислоты, такого как изолейцин, валин, лейцин, аланин, метионин, полярным (гидрофильным) остатком, таким как цистеин, глутамин, глутаминовая кислота или лизин, и/или полярным остатком для неполярного остатка.

[000249] «Инсерционные варианты», применительно к белкам, представляют собой варианты с одной или более аминокислотами, вставленными непосредственно рядом с аминокислотой в конкретном положении в нативной или начальной последовательности. «Непосредственно рядом» с аминокислотой означает соединение либо с альфа-карбоксильной, либо с альфа-аминной функциональной группой аминокислоты.

[000250] «Делеционные варианты», применительно к белкам, представляют собой варианты, в которых одна или более аминокислот в нативной или начальной

аминокислотной последовательности удалены. Обычно делеционные варианты будут иметь одну или более аминокислот, которые удалены в конкретной области молекулы.

[000251] В настоящей заявке термин «производное» используется как синоним термина «вариант» и относится к молекуле, которая была модифицирована или изменена каким-либо образом относительно эталонной молекулы или начальной молекулы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения производные включают нативные или начальные белки, которые были модифицированы с применением органических белковых или небелковых дериватизирующих агентов, и посттрансляционные модификации. Ковалентные модификации обычно вводят путем взаимодействия целевых остатков аминокислот белка с органическим дериватизирующим агентом, который способен взаимодействовать с выбранными боковыми цепями или концевыми остатками, или путем применения механизмов посттрансляционных модификаций, которые функционируют в выбранных рекомбинантных клетках-хозяевах. Полученные ковалентные производные можно применять в программах, направленных на выявление остатков, важных для биологической активности, для иммуноанализов или для получения антител, направленных против белков, для иммуноаффинной очистки рекомбинантного гликопротеина. Такие модификации известны специалистам в данной области техники и выполняются без излишних экспериментов.

[000252] Определенные посттрансляционные модификации являются результатом действия рекомбинантных клеток-хозяев на экспрессированный полипептид. Глутаминильные и аспарагинильные остатки часто посттрансляционно дезамидируются до соответствующих глутамильных и аспартильных остатков. Согласно другому варианту эти остатки дезамидируются в умеренно кислых условиях. Любая форма этих остатков может присутствовать в белках, применяемых в соответствии с настоящим изобретением.

[000253] Другие посттрансляционные модификации включают гидроксилирование пролина и лизина, фосфорилирование гидроксильных групп остатков серила или треонила, метилирование альфа-аминогрупп боковых цепей лизина, аргинина и гистидина (T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)).

[000254] «Характерные признаки», применительно к белкам, определяют как различные компоненты молекулы, основанные на аминокислотной последовательности. Характерные признаки белков согласно настоящему изобретению включают поверхностные проявления, локальную конформационную форму, складки, петли, полупетли, домены, полудомены, сайты, концы или любую их комбинацию.

[000255] В настоящей заявке термин «поверхностное проявление», применительно к белкам, относится к полипептидному компоненту белка, появляющемуся на самой внешней поверхности.

[000256] В настоящей заявке термин «локальная конформационная форма», применительно к белкам, означает полипептидное структурное проявление белка, которое находится в пределах определяемого пространства белка.

[000257] В настоящей заявке термин «складка», применительно к белкам, означает конечную конформацию аминокислотной последовательности при минимизации энергии. Складка может возникать на вторичном или третичном уровне процесса складывания. Примеры складок вторичного уровня включают бета-складчатые слои и альфа-спирали. Примеры третичных складок включают домены и области, образованные в результате агрегации или разделения за счет энергетических сил. Области, образованные таким путем, включают гидрофобные и гидрофильные карманы и тому подобное.

[000258] В настоящей заявке термин «поворот», применительно к конформации белка, означает изгиб, который изменяет направление остова пептида или полипептида и может вовлекать один, два, три или более остатков аминокислот.

[000259] В настоящей заявке термин «петля», применительно к белкам, относится к структурному характерному признаку пептида или полипептида, который меняет направление остова пептида или полипептида и содержит четыре или более остатков аминокислот. Oliva et al. выявили по меньшей мере 5 классов белковых петель (J. Mol Biol 266 (4): 814-830; 1997).

[000260] В настоящей заявке термин «полупетля», применительно к белкам, относится к части выявленной петли, имеющей по меньшей мере половину количества остатков аминокислот по сравнению с петлей, из которой она происходит. Следует понимать, что петли не всегда могут содержать четное количество остатков аминокислот. Следовательно, в тех случаях, когда петля содержит или выявлена как содержащая нечетное количество аминокислот, полупетля для петли с нечетным количеством остатков будет содержать целочисленную часть или следующую целочисленную часть остатков петли (количество аминокислот петли/2+/- 0,5 аминокислоты). Например, петля, выявленная как петля из 7 аминокислот, может приводить к получению полупетли из 3 аминокислот или 4 аминокислот (7/2 = 3,5 +/- 0,5, соответствует 3 или 4).

[000261] В настоящей заявке термин «домен», применительно к белкам, относится к мотиву полипептида, имеющему одну или более выявляемых структурных или функциональных характеристик или свойств (например, связывающую способность, роль в качестве сайта для белок-белковых взаимодействий).

[000262] В настоящей заявке термин «полудомен», применительно к белкам, означает часть выявленного домена, имеющего по меньшей мере половину количества остатков аминокислот по сравнению с доменом, из которого он происходит. Следует понимать, что домены не всегда могут содержать четное количество остатков аминокислот. Следовательно, в тех случаях, когда домен содержит или выявлен как содержащий нечетное количество аминокислот, полудомен для домена с нечетным количеством остатков будет содержать целочисленную часть или следующую целочисленную часть остатков домена (число аминокислот домена/2+/- 0,5 аминокислоты). Например, домен, выявленный как домен из 7 аминокислот, может приводить к получению полудоменов из 3 аминокислот или 4 аминокислот (7/2 = 3,5 +/- 0,5, соответствует 3 или 4). Также следует понимать, что субдомены могут быть выявлены в доменах или полудоменах, причем эти субдомены обладают не всеми структурными или функциональными свойствами, выявленными в доменах или полудоменах, из которых они произошли. Также следует понимать, что аминокислоты, которые составляют любой из типов доменов в настоящей заявке, не обязательно должны быть смежными вдоль остова полипептида (т. е. несмежные аминокислоты могут структурно складываться с образованием домена, полудомена или субдомена).

[000263] В настоящей заявке термин «сайт», применительно к белкам, поскольку он относится к вариантам реализации на основе аминокислот, используется как синоним «остатка аминокислоты» и «боковой цепи аминокислоты». Сайт представляет собой положение внутри пептида или полипептида, которое может подвергаться модификации, манипуляции, изменению, дериватизации или варьированию в полипептидных молекулах согласно настоящему изобретению.

[000264] В настоящей заявке термин «концы или конец», применительно к белкам, относится к концу пептида или полипептида. Такой конец не ограничивается только первым или последним сайтом пептида или полипептида, но может включать дополнительные аминокислоты в концевых областях. Полипептидные молекулы согласно настоящему изобретению могут быть охарактеризованы как имеющие как N-конец (оканчивающийся аминокислотой со свободной аминогруппой (NH_2)), так и С-конец (оканчивающийся аминокислотой со свободной карбоксильной группой (COOH)). Белки согласно настоящему изобретению в некоторых случаях состоят из множества полипептидных цепей, сближенных дисульфидными связями или нековалентными силами (мультимеры, олигомеры). Эти виды белков будут иметь несколько N- и С-концов. Согласно другому варианту концы полипептидов могут быть модифицированы так, чтобы

они начинались или заканчивались, в зависимости от обстоятельств, неполипептидной группой, такой как органический конъюгат.

[000265] После того как любой из характерных признаков был выявлен или определен как компонент молекулы согласно настоящему изобретению, любая из нескольких манипуляций и/или модификаций этих характерных признаков может быть выполнена путем перемещения, обмена, инвертирования, удаления, рандомизации или дублирования. Кроме того, следует понимать, что манипуляция характерными признаками может привести к тому же результату, как и модификация молекул согласно настоящему изобретению. Например, манипуляция, которая включает удаление домена, может привести к изменению длины молекулы так же, как и модификация нуклеиновой кислоты для кодирования меньшей последовательности, чем будет кодировать полноразмерная молекула.

[000266] Модификации и манипуляции можно осуществлять с помощью способов, известных в данной области техники, таких как сайт-направленный мутагенез. Активность полученных модифицированных молекул затем может быть проверена с использованием анализов *in vitro* или *in vivo*, таких как те, которые описаны в настоящей заявке, или любого другого подходящего скринингового анализа, известного в данной области техники.

Целевой груз: конструкции полинуклеотида AADC

[000267] В соответствии с настоящим изобретением предложены полинуклеотиды декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC; также известной как ДОФА-декарбоксилаза и DDC), которые функционируют по отдельности или в комбинации с дополнительной (ыми) последовательностью (последовательностями) нуклеиновой кислоты, чтобы кодировать белок AADC. В настоящей заявке термин «полинуклеотид AADC» представляет собой любой полимер нуклеиновой кислоты, который кодирует белок AADC и, если он присутствует в векторе, плазмиде или транслируемой конструкции, экспрессирует такой белок AADC в клетке, ткани, органе или организме.

[000268] Полинуклеотиды AADC включают молекулы-предшественники, которые подвергаются процессингу внутри клетки. Полинуклеотиды AADC или их процессированные формы могут кодироваться в плазмиде, векторе, геноме или другом векторе экспрессии нуклеиновой кислоты для доставки в клетку.

[000269] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотиды AADC сконструированы в качестве компонентов вирусных геномов AAV и упакованы в частицы AAV, которые подвергаются процессингу внутри клетки для получения белка AADC дикого типа.

[000270] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC может представлять собой целевой груз частицы AAV.

[000271] В настоящей заявке белок AADC дикого типа может представлять собой любую из природных изоформ или вариантов из *гена DDC*. Было выявлено несколько вариантов транскрипта после альтернативного сплайсинга, кодирующих разные изоформы AADC. В частности, *ген DDC* образует семь вариантов транскрипта, которые кодируют шесть различных изоформ. Оба варианта транскрипта DDC 1 и 2 кодируют изоформу-1 AADC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотиды AADC кодируют вариант транскрипта 2 DDC, кодируя тем самым нативную изоформу-1 AADC (эталонная последовательность в NCBI: NP_000781.1). Эта последовательность приведена в настоящей заявке: MNASEFRRRGKEMVDYVANYMEGIEGRQVYPDVEPGYLRPLIPAAAPQEPDTFEDIIND VEKIIMPGVTHWHSPYFFAYFPTASSYPAMLADMLCGAIGCIGFSWAASPACTELETVM MDWLGKMLELPKAFLNEKAGEGGGVIQGSASEATLVALLAARTKVIHRLQAASPELTQ AAIMEKLVAYSSDQAHSSVERAGLIGGVKLKAIPSDGNFAMRASALQEALERDKAAGLI PFFMVATLGTTTCCSFDNLLEVGPICNKEDIWLHVDAAYAGSAFICPEFRHLLNGVEFAD SFNFNPHKWLLVNFDCSAMWVKKRTDLTGAFRLDPTYLKHSHQDSGLITDYRHWQIPL GRRFRSLKMWFVFRMYGVKGLQAYIRKHVQLSHEFESLVRQDPRFEICVEVILGLVCFR LKGSNKVNEALLQRINSAKKIHLVPCHLRDKFVLRFAICSRTVESAHVQRAWEHIKELAA DVLRAERE (SEQ ID NO: 978).

[000272] Полинуклеотиды AADC согласно настоящему изобретению могут быть модифицированы для включения модульных элементов и/или мотивов последовательностей, собранных для создания конструкций полинуклеотида AADC.

[000273] Согласно настоящему изобретению предложены полинуклеотиды AADC. Такие полинуклеотиды содержат полимеры нуклеиновой кислоты, которые содержат область соединенных нуклеозидов, кодирующую одну или более изоформ или вариантов белка AADC.

[000274] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC содержит оптимизированный по кодонам транскрипт, кодирующий белок AADC.

[000275] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC содержит область последовательности, кодирующую одну или более изоформ или вариантов белка AADC дикого типа. Такие полинуклеотиды могут также содержать область последовательности, кодирующую любой один или более из следующего: 5'-ITR, энхансер цитомегаловируса (CMV), промотор CMV, ie1 экзон 1, ie1

интрон 1, интрон 2 чβ-глобина, экзон 3 чβ-глобина, 5'-НТО, 3'-НТО, сигнал полиА гормона роста человека и/или 3'-ITR. Такие области последовательности описаны в настоящей заявке или могут представлять собой любые из известных в данной области техники.

[000276] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC содержит SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант.

[000277] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая имеет некоторый процент идентичности с любым из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. Полинуклеотид AADC может иметь 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% идентичность с любым из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. Полинуклеотид AADC может иметь 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99% или 90-100% с любым из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. В качестве неограничивающего примера полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 80% идентична любому из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. В качестве другого неограничивающего примера полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 85% идентична любому из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. В качестве другого неограничивающего примера полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 90% идентична любому из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. В качестве другого неограничивающего примера полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 95% идентична любому из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта. В качестве другого неограничивающего примера полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 99% идентична любому из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта.

[000278] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения кодирующая область полинуклеотида AADC содержит 1440 нуклеотидов в длину. Такой полинуклеотид AADC может быть оптимизирован по кодонам по всему полинуклеотиду или его части.

[000279] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC содержит любой из SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента, или варианта, но без 5'- и/или 3'-ITR. Такой полинуклеотид может быть встроен в плазмиду или вектор и может применяться для экспрессии кодируемого белка AADC.

[000280] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полинуклеотиды AADC могут быть получены в клетках насекомых (например, в клетках Sf9).

[000281] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полинуклеотиды AADC могут быть получены с использованием тройной трансфекции.

[000282] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC может содержать оптимизированную по кодонам открытую рамку считывания иРНК AADC, по меньшей мере один 5'-ITR и по меньшей мере одну 3'-НТО, при этом один или более из 5'-ITR могут быть расположены на 5'-конце области промотора, и один или более 3'-ITR могут быть расположены на 3'-конце сигнала полиА. иРНК AADC может содержать область промотора, 5'-нетранслируемую область (НТО), 3'-НТО и сигнал полиА. Область промотора может содержать, но не ограничивается ими, энхансерный элемент, промоторный элемент, первую область экзона, первую область интрона, вторую область интрона и вторую область экзона. В качестве неограничивающего примера энхансерный элемент и промоторный элемент происходят из CMV. В качестве другого неограничивающего примера первая область экзона представляет собой ie1 экзон 1 или его фрагменты, первая область интрона представляет собой ie1 интрон 1 или его фрагменты, вторая область интрона представляет собой интрон 2 чβ-глобина или его фрагменты, и вторая область экзона представляет собой экзон 3 чβ-глобина или его фрагменты. В качестве еще одного неограничивающего примера сигнал полиА происходит из гормона роста человека.

[000283] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения по меньшей мере один элемент можно применять с полинуклеотидами AADC, описанными в настоящей заявке, для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена (см., например, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры элементов для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена включают промоторы, эндогенные микроРНК, посттранскрипционные регуляторные элементы (PRE), последовательности сигнала полиаденилирования (полиА) и энхансеры 3′-5′-дирекционного типа (USE), энхансеры и интроны CMV.

[000284] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения по меньшей мере один элемент можно применять с полинуклеотидами AADC, описанными в настоящей заявке, для повышения специфичности нацеливания и экспрессии трансгена (см., например, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target*

Specificity and Expression in Gene Therapy, 2015; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки), например, промоторы.

[000285] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения полинуклеотид AADC кодируется плазмидой или вектором, которые могут происходить из аденоассоциированного вируса (AAV). AAV может иметь капсидный серотип, такой как, но не ограничиваясь ими, PHP.B, PHP.A, AAV1, AAV2, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV5, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2, AAV8, AAV9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2-4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3-11/rh.53, AAV4-8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58, AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV-DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5, AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R, AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37, AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t 19,

AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2, AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74, AAVrh8R, мутант AAVrh8R A586R, мутант AAVrh8R R533A, AAAV, BAAV, козий AAV, бычий AAV, AAVhE1.1, AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T, AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV-LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101, AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2, AAV Shuffle 100-1, AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8, AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11, AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, «True-type» AAV (ttAAV), UPENN AAV 10, серотипы японского AAV 10, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr-E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr-E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd-B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv-13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6,

AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv-K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8, AAV CSp-8.9, AAV CSp-9, AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.B (AAV-PHP.B), PHP.A (AAV.PHP.A), G2B-26, G2B-13, TH1.1-32, TH1.1-35, AAVPHP.B2, AAVPHP.B3, AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B-GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B-DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B-SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN, AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B-PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4 и/или AAVG2B5 и их варианты.

II. ИЗГОТОВЛЕНИЕ (ПРИГОТОВЛЕНИЕ) И ДОСТАВКА

Фармацевтические композиции

[000286] В соответствии с настоящим изобретением частицы AAV могут быть получены в виде фармацевтических композиций. Следует понимать, что такие композиции обязательно содержат один или более активных ингредиентов и, чаще всего, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[000287] Относительные количества активного ингредиента (например, частицы AAV), фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением могут варьироваться в зависимости от индивидуальных особенностей, размера и/или состояния субъекта, которого лечат, а также в зависимости от пути, с помощью которого должна быть введена композиция. Например, композиция может содержать от 0,1% до 99% (масс./масс.) активного ингредиента. Например, композиция может содержать от 0,1% до 100%, например, от 0,5% до 50%, от 1% до 30%, от 5% до 80%, по меньшей мере 80% (масс./масс.) активного ингредиента.

[000288] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции с частицами AAV, описанные в настоящей заявке, могут содержать по меньшей мере один целевой груз. В качестве неограничивающего примера фармацевтические композиции могут содержать частицы AAV с 1, 2, 3, 4 или 5 целевыми грузами.

[000289] Несмотря на то, что описания фармацевтических композиций, представленные в настоящей заявке, в основном направлены на фармацевтические композиции, которые подходят для введения человеку, специалист в данной области техники поймет, что такие композиции обычно подходят для введения любому другому животному, например, животным, отличным от человека, например, млекопитающим, отличным от человека. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения человеку, для того чтобы сделать эти композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и обычный квалифицированный ветеринарный фармаколог может разработать и/или выполнить такую модификацию с помощью исключительно обычных экспериментов, при необходимости. Субъекты, для которых предусмотрено введение фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваются ими, человека и/или других приматов; млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, кошки, собаки, мыши, крысы, птицы, включая коммерчески значимых птиц, таких как домашняя птица, куры, утки, гуси и/или индейки.

[000290] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиции вводят людям, пациентам-людям или субъектам-людям.

Составы

[000291] Составы согласно настоящему изобретению могут включать, но не ограничиваются ими, физиологический раствор, липосомы, липидные наночастицы, полимеры, пептиды, белки, клетки, трансфецированные частицами AAV (например, для переноса или трансплантации субъекту) и их комбинации.

[000292] Составы фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, могут быть получены с помощью любого способа, известного или разработанного в перспективе в области фармакологии. В настоящей заявке термин «фармацевтическая композиция» относится к композициям, содержащим по меньшей мере один активный ингредиент и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[000293] Обычно такие способы получения включают этап ассоциации активного ингредиента с вспомогательным веществом и/или одним или более другими

вспомогательными ингредиентами. В настоящей заявке выражение «активный ингредиент» обычно относится либо к частице AAV, несущей область целевого груза, кодирующую полипептиды согласно настоящему изобретению, либо к готовому продукту, кодируемому вирусным геном частицы AAV, описанной в настоящей заявке.

[000294] Составы частиц AAV и фармацевтические композиции, описанные в настоящей заявке, могут быть получены с помощью любого способа, известного или разработанного в перспективе в области фармакологии. Обычно такие способы получения включают этап ассоциации активного ингредиента с вспомогательным веществом и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами и затем, если необходимо и/или желательно, разделение, формование и/или упаковку продукта в желательную упаковку с единичной или множественными дозами.

[000295] Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть получена, упакована и/или продана в виде нерасфасованного продукта, в виде единичной стандартной дозы и/или в виде множества единичных стандартных доз. В настоящей заявке термин «стандартная доза» относится к дискретному количеству фармацевтической композиции, содержащему заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента обычно равно дозировке активного ингредиента, которая будет введена субъекту, и/или удобной доле такой дозировки, такой как, например, половина или одна треть такой дозировки.

[000296] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) с 0,001% плюроновой кислоты (F-68) при pH примерно 7,0.

[000297] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения составы AAV, описанные в настоящей заявке, могут содержать достаточное количество частиц AAV для экспрессии по меньшей мере одного экспрессируемого функционального целевого груза. В качестве неограничивающего примера частицы AAV могут содержать вирусные геномы, кодирующие 1, 2, 3, 4 или 5 функциональных целевых грузов.

[000298] В соответствии с настоящим изобретением частицы AAV могут быть изготовлены для доставки в ЦНС. Можно применять агенты, которые пересекают гематоэнцефалический барьер. Например, для составов можно применять некоторые проникающие в клетку пептиды, которые могут нацеливать молекулы на эндотелий гематоэнцефалического барьера (например, Mathupala, *Expert Opin Ther Pat.*, 2009, 19, 137-140; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Вспомогательные вещества и разбавители

[000299] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены с применением одного или более вспомогательных веществ или разбавителей для (1) повышения стабильности; (2) повышения трансфекции или трансдукции клетки; (3) обеспечения замедленного или отсроченного высвобождения целевого груза; (4) изменения биораспределения (например, чтобы нацелить вирусную частицу на определенные ткани или типы клеток); (5) повышения трансляции кодируемого белка; (6) изменения профиля высвобождения кодируемого белка и/или (7) обеспечения регулируемой экспрессии целевого груза согласно настоящему изобретению.

[000300] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может иметь чистоту по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вспомогательное вещество одобрено для применения у человека и в ветеринарии. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вспомогательное вещество может быть одобрено Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вспомогательное вещество может быть фармацевтического качества. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вспомогательное вещество может соответствовать стандартам Фармакопеи США (USP), Европейской фармакопеи (EP), Британской фармакопеи и/или Международной фармакопеи.

[000301] В настоящей заявке вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, любые и все растворители, дисперсионные среды, разбавители или другие жидкие носители, дисперсионные или суспендирующие добавки, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загущающие или эмульгирующие агенты, консерванты и т.п., которые подходят для желательной конкретной лекарственной формы. В данной области техники известны различные вспомогательные вещества для изготовления фармацевтических композиций и методики получения композиций (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 изд., A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; которое полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки). Применение обычной вспомогательной среды может быть предусмотрено в объеме настоящего изобретения, за исключением случая, когда любая обычная вспомогательная среда может быть несовместима с веществом или его производными, например, вызывает любой нежелательный биологический эффект или

иным образом взаимодействует вредным образом с любым (и) другим (и) компонентом (ами) фармацевтической композиции.

[000302] Примерные разбавители включают, но не ограничиваются ими, карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, гидроортофосфат кальция, сульфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, сахарную пудру и т. д. и/или их комбинации.

[000303] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть изготовлены в гидрогеле перед введением. Гидрогели имеют степень гибкости, которая сходна с природной тканью вследствие значительного содержания воды.

[000304] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения гидрогель может быть введен субъекту перед введением состава частиц AAV. В качестве неограничивающего примера место введения гидрогеля может находиться в пределах 3 дюймов (например, в пределах 2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 или менее 0,1 дюймов) от места введения состава частиц AAV.

Неактивные ингредиенты

[000305] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения составы частиц AAV могут содержать по меньшей мере один неактивный ингредиент. В настоящей заявке термин «неактивный ингредиент» относится к одному или более агентам, которые не вносят вклад в активность активного ингредиента фармацевтической композиции, включенной в составы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения все, ни один или некоторые из неактивных ингредиентов, которые можно применять в составах согласно настоящему изобретению, могут быть одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

[000306] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции частиц AAV содержат по меньшей мере один неактивный ингредиент, такой как, но не ограничиваясь ими, 1,2,6-гексантриол; 1,2-димиристоил-Sn-глицеро-3-(фосфо-S-(1-глицерин)); 1,2-димиристоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин; 1,2-диолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин; 1,2-дипальмитоил-Sn-глицеро-3-(фосфо-рац-(1-глицерин)); 1,2-дистеароил-Sn-глицеро-3-(фосфо-рац-(1-глицерин)); 1,2-дистеароил-Sn-глицеро-3-фосфохолин; 1-О-толилбигуанидин; 2-этил-1,6-гександиол; уксусная кислота; ледяная уксусная кислота; уксусный ангидрид; ацетон; бисульфит ацетон-натрия;

ацетилированные ланолиновые спирты; ацетилированные моноглицериды; ацетилцистеин; ацетилтриптофан, DL-; акрилатный сополимер; сополимер акриловой кислоты и изооктилакрилата; акриловый клей 788; активированный уголь; Adcote 72A103; клейкая лента; адипиновая кислота; смола Aerotex 3730; аланин; агрегированный альбумин; коллоидный альбумин; альбумин человека; спирт; обезвоженный спирт; денатурированный спирт; разбавленный спирт; альфадекс; альгиновая кислота; алкиламмонийбетаинсульфокислота; алкиларилсульфонат натрия; аллантоин; аллил-альфа-ионон; миндальное масло; альфа-терпинеол; альфа-токоферол; ацетат альфа-токоферола, DL-; альфа-токоферол, DL-; ацетат алюминия; хлоргидроксиаллантоинат алюминия; гидроксид алюминия; гидратированный гидроксид алюминия - сахароза; гель гидроксида алюминия; гель гидроксида алюминия F 500; гель гидроксида алюминия F 5000; моностеарат алюминия; оксид алюминия; полиэфир алюминия; силикат алюминия; крахмал октенилсукцинат алюминия; стеарат алюминия; субацетат алюминия; безводный сульфат алюминия; Amerchol C; Amerchol-Cab; аминометилпропанол; аммиак; раствор аммиака; концентрированный раствор аммиака; ацетат аммония; гидроксид аммония; лаурилсульфат аммония; ноноксинол-4-сульфат аммония; аммониевая соль этоксилата линейного первичного спирта c-12-c-15; сульфат аммония; аммоникс; амфотерик-2; амфотерик-9; анетол; безводная лимонная кислота; безводная декстроза; безводная лактоза; безводный трехзамещенный цитрат натрия; анисовое масло; anoxid sbn; пеногаситель; антипирин; апафлуран; сложные эфиры масла из косточек абрикоса и ПЭГ-6; аквафор; аргинин; арлацель; аскорбиновая кислота; аскорбилпальмитат; аспарагиновая кислота; бальзам перу; сульфат бария; пчелиный воск; синтетический пчелиный воск; бехенет-10; бентонит; хлорид бензалкония; бензолсульфоновая кислота; хлорид бензетония; бромид бензододециния; бензойная кислота; бензиловый спирт; бензилбензоат; бензилхлорид; бетадекс; бибапцитид; субгаллат висмута; борная кислота; брокринат; бутан; бутиловый спирт; сложный бутиловый эфир сополимера простого винилметилового эфира/малеинового ангидрида (мол. масса 125000); бутилстеарат; бутилированный гидроксианизол; бутилированный гидрокситолуол; бутиленгликоль; бутилпарабен; масляная кислота; c20-40 парет-24; кофеин; кальций; карбонат кальция; хлорид кальция; глюцептат кальция; гидроксид кальция; лактат кальция; калькобутрол; кальдиамид натрия; трехзамещенный калоксетат натрия; кальтеридол кальция; канадский бальзам; каприловый/каприновый триглицерид; каприловый/каприновый/стеариновый триглицерид; каптан; каптизол; карамель; карбомер 1342; карбомер 1382; карбомер 934; карбомер 934p; карбомер 940; карбомер 941; карбомер 980; карбомер 981; гомополимер карбомера типа B (сшитый аллилпентаэритрит); гомополимер карбомера типа C (сшитый

аллилпентаэритрит); углекислый газ; карбоксивиниловый сополимер; карбоксиметилцеллюлоза; карбоксиметилцеллюлоза натрия; карбоксиполиметилен; каррагинан; каррагинановая соль; касторовое масло; масло листьев кедра; целлюлоза; микрокристаллическая целлюлоза; cerasynt-se; церезин; цетеарет-12; цетеарет-15; цетеарет-30; цетеариловый спирт/цетеарет-20; цетеарилэтилгексаноат; цетет-10; цетет-2; цетет-20; цетет-23; цетостеариловый спирт; хлорид цетримония; цетиловый спирт; воски на основе сложных цетиловых эфиров; цетилпальмитат; хлорид цетилпиридиния; хлорбутанол; полугидрат хлорбутанола; безводный хлорбутанол; хлоркрезол; хлорксиленол; холестерин; холет; холет-24; цитрат; лимонная кислота; моногидрат лимонной кислоты; водная лимонная кислота; сульфат простого кокамидного эфира; оксид кокамина; кокобетаин; кокодиэтаноламид; кокомоноэтаноламид; какао-масло; кокоглицериды; кокосовое масло; гидрогенизированное кокосовое масло; гидрогенизированные глицериды кокосового масла/косточкового пальмового масла; кокоилкаприлокапрат; экстракт семян Cola Nitida; коллаген; окрашивающая суспензия; кукурузное масло; хлопковое масло; кремовая основа; креатин; креатинин; крезол; кроскармеллоза натрия; кросповидон; сульфат меди; безводный сульфат меди; циклометикон; кополиол циклометикон/диметикон; цистеин; гидрохлорид цистеина; безводный гидрохлорид цистеина; цистеин, DL-; D&C красный №28; D&C красный №33; D&C красный №36; D&C красный №39; D&C желтый №10; далфампридин; Daubert 1-5 Pestr (Matte) 164z; децилметилсульфоксид; Dehydag Wax Sx; дегидроуксусная кислота; Dehymuls E; бензоат денатония; дезоксихолевая кислота; декстран; декстран 40; декстрин; декстроза; моногидрат декстрозы; раствор декстрозы; диатризоевая кислота; диазолидинилмочевина; дихлорбензиловый спирт; дихлордифторметан; дихлортетрафторэтан; диэтаноламин; диэтилпирокарбонат; диэтилсебакат; простой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; диэтилгексилфталат; аминоацетат дигидроксиалюминия; диизопропаноламин; диизопропиладипат; диизопропилдилинолеат; диметикон 350; сополиол диметикона; диметикон Mdx4-4210; жидкий медицинский диметикон 360; диметилизосорбид; диметилсульфоксид; сополимер диметиламиноэтилметакрилат-бутилметакрилат-метилметакрилат; диметилдиоктадециламмонийбентонит; сополимер диметилсилоксан/метилвинилсилоксан; аммониевая соль диносеба; дипальмитоилфосфатидилглицерин, DL-; дипропиленгликоль; двузамещенный кокоамфодиацетат натрия; двузамещенный лауретсульфосукцинат натрия; двузамещенный лаурилсульфосукцинат натрия; двузамещенный сульфосалицилат натрия; дисофенин; сополимер дивинилбензола и стирола; гидантоин Dmdm; докосанол; докузат

натрия; Duro-Tak 280-2516; Duro-Tak 387-2516; Duro-Tak 80-1196; Duro-Tak 87- 2070; Duro-Tak 87-2194; Duro-Tak 87-2287; Duro-Tak 87-2296; Duro-Tak 87-2888; Duro-Tak 87-2979; эдетат кальция-динатрия; двузамещенный эдетат натрия; безводный двузамещенный эдетат натрия; эдетат натрия; ЭДТА; яичные фосфолипиды; энтсуфон; энтсуфон натрия; эпилактоза; гидрохлорид эпитетрациклина; Essence Bouquet 9200; гидрохлорид этаноламина; этилацетат; этилолеат; этилцеллюлозы; этиленгликоль; этиленвинилацетатный сополимер; этилендиамин; дигидрохлорид этилендиамина; этиленпропиленовый сополимер; сополимер этилена и винилацетата (28% винилацетата); сополимер этилена и винилацетата (9% винилацетата); этилгексилгидроксистеарат; этилпарабен; эвкалиптол; экзаметазим; съедобный жир; твердый жир; сложные эфиры жирных кислот; сложный эфир пентаэритрита и жирной кислоты; жирные кислоты; цитрат жирного спирта; жирные спирты; Fd&C синий № 1; Fd&C зеленый № 3; Fd&C красный № 4; Fd&C красный № 40; Fd&C желтый № 10 (исключен из реестра); Fd&C желтый № 5; Fd&C желтый № 6; хлорид железа (III); оксид железа (III); вкусовая добавка 89-186; вкусовая добавка 89-259; вкусовая добавка Df-119; вкусовая добавка Df-1530; усилитель вкуса; вкусовая добавка «инжир» 827118; вкусовая добавка «малина» Pfc-8407; вкусовая добавка Rhodia Pharmaceutical № Rf 451; фторхлоруглеводы; формальдегид; раствор формальдегида; фракционированное кокосовое масло; ароматизатор 3949-5; ароматизатор 520a; ароматизатор 6.007; ароматизатор 91-122; ароматизатор 9128-Y; ароматизатор 93498g; ароматизатор Balsam Pine № 5124; ароматизатор Bouquet 10328; ароматизатор Chemoderm 6401-B; ароматизатор Chemoderm 6411; ароматизатор Cream № 73457; ароматизатор Cs-28197; ароматизатор Felton 066m; ароматизатор Firmenich 47373; ароматизатор Givaudan Ess 9090/1c; ароматизатор H-6540; ароматизатор Herbal 10396; ароматизатор Nj-1085; ароматизатор P O Fl-147; ароматизатор Pa 52805; ароматизатор Pera Derm D; ароматизатор Rbd-9819; ароматизатор Shaw Mudge U-7776; ароматизатор Tf 044078; ароматизатор Ungerer Honeysuckle K 2771; ароматизатор Ungerer N5195; фруктоза; оксид гадолиния; галактоза; гамма-циклодекстрин; желатин; сшитый желатин; губка Gelfoam; гелловая камедь (низкоацильная); Gelva 737; гентизиновая кислота; этаноламид гентизиновой кислоты; глюцептат натрия; дигидрат глюцептата натрия; глюконолактон; глюкуроновая кислота; глутаминовая кислота, DL-; глутатион; глицерин; сложный глицериновый эфир гидрогенизированной канифоли; глицерилцитрат; глицерилизостеарат; глицериллаурат; глицерилмоностеарат; глицерилолеат; глицерилолеат/пропиленгликоль; глицерилпальмитат; глицерилрицинолеат; глицерилстеарат; глицерилстеарат-лаурет-23; глицерилстеарат/ПЭГ-стеарат; глицерилстеарат/ПЭГ100-стеарат; глицерилстеарат/ПЭГ40-стеарат; глицерилстеарат-

стеарамидоэтилдиэтиламин; глицерилтриолеат; глицин; гидрохлорид глицина; дистеарат гликоля; стеарат гликоля; гидрохлорид гуанидина; гуаровая камедь; кондиционер для волос (18n195-1m); гептан; гидроксиэтилкрахмал; гексиленгликоль; полиэтилен высокой плотности; гистидин; микросферы альбумина человека; гиалуронат натрия; углеводород; пластифицированный углеводородный гель; соляная кислота; разбавленная соляная кислота; гидрокортизон; гидрогелевый полимер; пероксид водорода; гидрогенизированное касторовое масло; гидрогенизированное пальмовое масло; сложные эфиры гидрогенизированного пальмового масла/ПЭГ-6-косточкового пальмового масла; гидрированный полибутен 635-690; гидроксид-ион; гидроксиэтилцеллюлоза; гидроксиэтилпиперазинэтансульфокислота; гидроксиметилцеллюлоза; гидроксистеарат гидроксиоктакосанила; гидроксипропилцеллюлоза; гидроксипропилметилцеллюлоза 2906; гидроксипропил-бета-циклодекстрин; гипромеллоза 2208 (15000 мПа·с); гипромеллоза 2910 (15000 мПа·с); гипромеллоза; имидомочевина; йод; йодоксаминовая кислота; гидрохлорид иофетамина; экстракт ирландского мха; изобутан; изоцетет-20; изолейцин; изооктилакрилат; изопропиловый спирт; изопропилизостеарат; изопропилмиристат; изопропилмиристат-миристиловый спирт; изопропилпальмитат; изопропилстеарат; изостеариновая кислота; изостеариловый спирт; изотонический раствор хлорида натрия; jelene; каолин; Kathon™ Cg; Kathon™ Cg II; лактат; молочная кислота; молочная кислота, DL-; молочная кислота, L-; лактобионовая кислота; лактоза; моногидрат лактозы; водная лактоза; ланет; ланолин; ланолиновый спирт - минеральное масло; ланолиновые спирты; безводный ланолин; холестерины ланолина; неионогенные производные ланолина; этоксилированный ланолин; гидрированный ланолин; хлорид лауралкония; оксид лаурамина; лаурдимониевое производное гидролизованного животного коллагена; лауретсульфат; лаурет-2; лаурет-23; лаурет-4; лауриновый диэтаноламид; лауриновый миристический диэтаноламид; лауроилсаркозин; лауриллактат; лаурилсульфат; цветочная головка Lavandula Angustifolia; лецитин; неотбеленный лецитин; яичный лецитин; гидрогенизированный лецитин; гидрогенизированный соевый лецитин; соевый лецитин; лимонное масло; лейцин; левулиновая кислота; лидофенин; легкое минеральное масло; легкое минеральное масло (85 секунд Сейболта); лимонен, (+/-) -; липокол sc-15; лизин; ацетат лизина; моногидрат лизина; силикат магния-алюминия; гидрат силиката магния-алюминия; хлорид магния; нитрат магния; стеарат магния; малеиновая кислота; маннит; мапрофикс; меброфенин; клей медицинский модифицированный c-15; медицинская эмульсия antiform A-F; двузамещенный медронат натрия; медроновая кислота; меглумин; ментол; метакрезол; метафосфорная кислота; метансульфоновая кислота; метионин; метиловый спирт; метилглюцет-10; метилглюцет-20; сесквистеарат метилглюцета-20;

сесквистеарат метилглюкозы; метиллаурат; метилпирролидон; метилсалицилат; метилстеарат; метилборная кислота; метилцеллюлоза (4000 мПа·с); метилцеллюлозы; метилхлоризотиазолинон; метиленовый синий; метилизотиазолинон; метилпарабен; микрокристаллический воск; минеральное масло; моно и диглицерид; моностеарилцитрат; монотиоглицерин; мультистериновый экстракт; миристиловый спирт; миристиллактат; хлорангидрид миристил-гамма-пиколиновой кислоты; N-(карбамоилметокси-ПЭГ-40)-1,2-дистеароилцефалин натрия; N,N-диметилацетамид; ниацинамид; ниоксим; азотная кислота; азот; ноноксинол-йод; ноноксинол-15; ноноксинол-9; норфлуран; овсянка; сополимер октадецен-1/малеиновой кислоты; октановая кислота; окстисалат; октоксинол-1; октоксинол-40; октоксинол-9; октилдодеканол; октилфенолполиметилен; олеиновая кислота; олет-10/олет-5; олет-2; олет-20; олеиловый спирт; олеилолеат; оливковое масло; двузамещенный оксидронат натрия; оксихинолин; косточковое пальмовое масло; оксид пальмитамина; парабены; парафин; белый мягкий парафин; parfum creme 45/3; арахисовое масло; рафинированное арахисовое масло; пектин; ПЭГ 6-32 стеарат/гликолевый стеарат; ПЭГ-растительное масло; ПЭГ-100-стеарат; ПЭГ-12-глицериллаурат; ПЭГ-120 глицерилстеарат; ПЭГ-120 метилглюкоздиолеат; ПЭГ-15-кокамин; ПЭГ-150-дистеарат; ПЭГ-2-стеарат; ПЭГ-20-изостеарат сорбитана; сополимер простого метилового эфира ПЭГ-22/додецилгликоля; ПЭГ-25-стеарат пропиленгликоля; ПЭГ-4-дилаурат; ПЭГ-4-лаурат; ПЭГ-40-касторовое масло; ПЭГ-40-диизостеарат сорбитана; ПЭГ-45/сополимер додецилгликоля; ПЭГ-5-олеат; ПЭГ-50-стеарат; ПЭГ-54-гидрогенизированное касторовое масло; ПЭГ-6-изостеарат; ПЭГ-60-касторовое масло; ПЭГ-60-гидрогенизированное касторовое масло; ПЭГ-7-метиловый эфир; ПЭГ-75-ланолин; ПЭГ-8-лаурат; ПЭГ-8-стеарат; стеарат пегоксола 7; пентадекалактон; кокоат пентаэритрита; пентазамещенный пентетат натрия; пентетат кальция-тринатрия; пентетическая кислота; масло мяты перечной; перфлутрен; отдушка 25677; набор отдушек; отдушка E-1991; отдушка Gd 5604; отдушка Tana 90/42 Scba; отдушка W-1952-1; вазелин; белый вазелин; нефтяные дистилляты; фенол; сжиженный фенол; фенонип; феноксиэтанол; фенилаланин; фенилэтиловый спирт; ацетат фенилртути; нитрат фенилртути; яичный фосфатидилглицерин; фосфолипид; яичный фосфолипид; фосфолипон 90g; фосфорная кислота; масло иголок сосны (Pinus sylvestris); гексагидрат пиперазина; plastibase-50w; полакрилин; хлорид полидрония; полоксамер 124; полоксамер 181; полоксамер 182; полоксамер 188; полоксамер 237; полоксамер 407; поли(бис(р-карбоксифенокси)пропановый ангидрид):себациновая кислота; поли(диметилсилоксан/метилвинилсилоксан/метилгидрогенсилоксан)диметилвинил или диметилгидрокси или триметил с блокированными концами; сополимер DL-молочной

кислоты и гликолевой кислоты, 50:50; сополимер DL-молочной кислоты и гликолевой кислоты с концевыми простыми этиловыми эфирами, 50:50; полиакриловая кислота (мол. масса 250000); полибутен (мол. масса 1400); поликарбофил; сложный полиэфир; сополимер сложного полиэфира и полиамина; искусственное волокно из сложного полиэфира; полиэтиленгликоль 1000; полиэтиленгликоль 1450; полиэтиленгликоль 1500; полиэтиленгликоль 1540; полиэтиленгликоль 200; полиэтиленгликоль 300; полиэтиленгликоль 300-1600; полиэтиленгликоль 3350; полиэтиленгликоль 400; полиэтиленгликоль 4000; полиэтиленгликоль 540; полиэтиленгликоль 600; полиэтиленгликоль 6000; полиэтиленгликоль 8000; полиэтиленгликоль 900; полиэтилен высокой плотности, содержащий черный оксид железа (<1%); полиэтилен низкой плотности, содержащий сульфат бария (20-24%); полиэтилен T; полиэтилентерефталаты; полиглактин; полиглицерил-3-олеат; полиглицерил-4-олеат; полигидроксиэтилметакрилат; полиизобутилен; полиизобутилен (мол. масса 1100000); полиизобутилен (мол. масса 35000); полиизобутилен 178-236; полиизобутилен 241-294; полиизобутилен 35-39; полиизобутилен с низкой молекулярной массой; полиизобутилен со средней молекулярной массой; полиизобутилен/полибутеновый клей; полилактид; полиолы; полиоксиэтилен-полиоксипропилен 1800; полиоксиэтиленовые спирты; сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот; полиоксиэтиленпропилен; полиоксил-20-простой цетостеариловый эфир; полиоксил-35-касторовое масло; полиоксил-40-гидрогенизированное касторовое масло; полиоксил-40-стеарат; полиоксил-400-стеарат; полиоксил-6- и полиоксил-32-пальмитостеарат; полиоксилдистеарат; полиоксилглицерилстеарат; полиоксилоланолин; полиоксилпальмитат; полиоксилстеарат; полипропилен; полипропиленгликоль; поликватерниум-10; поликватерниум-7 (70/30 акриламид/дадмак; полисилоксан; полисорбат 20; полисорбат 40; полисорбат 60; полисорбат 65; полисорбат 80; полиуретан; поливинилацетат, поливиниловый спирт, поливинилхлорид, сополимер поливинилхлорида и поливинилацетата; поливинилпиридин; масло из семян мака; поташ; ацетат калия; квасцы калия; бикарбонат калия; бисульфит калия; хлорид калия; цитрат калия; гидроксид калия; метабисульфит калия; двухосновный фосфат калия; одноосновный фосфат калия; калиевое мыло; сорбат калия; сополимер повидона/акрилата; гидрогель повидона; повидон K17; повидон K25; повидон K29/32; повидон K30; повидон K90; повидон K90f; сополимер повидона/эйкозена; повидоны; сополимер ppg-12/smdi; Ppg-15-простой стеариловый эфир; Ppg-20-дистеарат простого метилглюкозного эфира; Ppg-26-олеат; продукт Wat; пролин; промульген D; промульген G; пропан; пропеллент A-46; пропилгаллат; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; диацетат пропиленгликоля; дикаприлат пропиленгликоля; монолаурат

пропиленгликоля; монопальмитостеарат пропиленгликоля; пальмитостеарат пропиленгликоля; рицинолеат пропиленгликоля; пропиленгликоль/диазолидинилмочевина/метилпарабен/пропилпарбен; пропилпарабен; сульфат протамина; белковый гидролизат; сополимер Pvm/Ma; кватерниум-15; цис-форма кватерниума-15; кватерниум-52; Ra-2397; Ra-3011; сахарин; сахарин натрия; безводный сахарин натрия; сафлоровое масло; денатурированный спирт 3a; денатурированный спирт 40; денатурированный спирт 40-2; денатурированный спирт 40b; Sepineo P 600; серин; кунжутное масло; масло ши; трубка медицинской категории Silastic®; эластичный медицинский клей, силикон типа A; дентальный оксид кремния; кремний; диоксид кремния; коллоидный диоксид кремния; силикон; силиконовый клей 4102; силиконовый клей 4502; силиконовый клей Bio-Psa Q7-4201; силиконовый клей Bio-Psa Q7-4301; силиконовая эмульсия; полоска силикона/полиэфирной пленки; симетикон; эмульсия симетикона; сипон Ls 20np; кальцинированная сода; ацетат натрия; безводный ацетат натрия; алкилсульфат натрия; аскорбат натрия; бензоат натрия; бикарбонат натрия; бисульфат натрия; бисульфит натрия; борат натрия; декагидрат бората натрия; карбонат натрия; декагидрат карбоната натрия; моногидрат карбоната натрия; цетостеарилсульфат натрия; хлорат натрия; хлорид натрия; инъекционный хлорид натрия; бактериостатический инъекционный хлорид натрия; холестеринсульфат натрия; цитрат натрия; кокоилсаркозинат натрия; дезоксихолат натрия; дитионит натрия; додецилбензолсульфонат натрия; формальдегид-сульфоксилат натрия; глюконат натрия; гидроксид натрия; гипохлорит натрия; йодид натрия; лактат натрия; лактат натрия, L-; лауретсульфат натрия 2; лауретсульфат натрия 3; лауретсульфат натрия 5; лауроилсаркозинат натрия; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфоацетат натрия; метабисульфит натрия; нитрат натрия; фосфат натрия; дигидрат фосфата натрия; двухосновный фосфат натрия; безводный двухосновный фосфат натрия; дигидрат двухосновного фосфата натрия; додекагидрат двухосновного фосфата натрия; гептагидрат двухосновного фосфата натрия; одноосновный фосфат натрия; безводный одноосновный фосфат натрия; дигидрат одноосновного фосфата натрия; моногидрат одноосновного фосфата натрия; полиакрилат натрия (мол. масса 2500000); пирофосфат натрия; пирролидонкарбоксилат натрия; крахмалгликолят натрия; гексагидрат сукцината натрия; сульфат натрия; безводный сульфат натрия; декагидрат сульфата натрия; сульфит натрия; сульфосукцинированный ундециклический моноалкилоламид натрия; тартрат натрия; тиогликолят натрия; тиомалат натрия; тиосульфат натрия; безводный тиосульфат натрия; триметафосфат натрия; ксилолсульфонат натрия; сомай 44; сорбиновая кислота; сорбит; изостеарат сорбитана; монолаурат сорбитана; моноолеат сорбитана; монопальмитат

сорбитана; моностеарат сорбитана; сесквиолеат сорбитана; триолеат сорбитана; тристеарат сорбитана; сорбит; раствор сорбита; соевая мука; соевое масло; масло мяты перечной; спермацет; сквалан; стабилизированный оксихлорокомплекс; 2-этилгексаноат олова; хлорид олова; безводный хлорид олова; фторид олова; тартрат олова; крахмал; предварительно желатинизированный крахмал 1500; кукурузный крахмал; хлорид стеаралкония; стеаралконий гекторит/пропиленкарбонат; стеарамидоэтилдиэтиламин; стеарет-10; стеарет-100; стеарет-2; стеарет-20; стеарет-21; стеарет-40; стеариновая кислота; диэтаноламид стеариновый кислоты; стеарокситриметилсилан; стеартримониевое производное гидролизованного животного коллагена; стеариловый спирт; стерильная вода для ингаляций; блок-сополимер стирол/изопрен/стирол; сукцимер; янтарная кислота; сукралоза; сахароза; дистеарат сахарозы; сложные полиэфиры сахарозы; сульфацетамид натрия; простой сульфобутиловый эфир бета-циклодекстрина; диоксид серы; серная кислота; сернистая кислота; сурфактол Qs; тагатоза, D-; тальк; талловое масло; талловые глицериды; винная кислота; винная кислота, DL-; тенокс; тенокс-2; трет-бутиловый спирт; трет-бутилгидропероксид; трет-бутилгидрохинон; тетрафторборат тетракис-(2-метоксиизобутилизоцианид)меди (I); ортосиликат тетрапропила; тетрофосмин; теофиллин; тимеросал; треонин; тимол; олово; диоксид титана; токоферол; токоферсолан; липидная эмульсия полного парентерального питания; триацетин; трикаприлин; трихлормонофторметан; тридецет-10; лаурилсульфат триэтаноламина; трифторуксусная кислота; среднецепочечные триглицериды; тригидроксистеарин; триланет-4-фосфат; трилаурет-4-фосфат; дигидрат трехзамещенного цитрата натрия; тринатрий ГЭЭДТА; тритон 720; тритон X-200; троламин; тромантадин; трометамин (трис); триптофан; тилоксапол; тирозин; ундециленовая ксилота; Union 76 Amsco-Res 6038; мочевина; валин; растительное масло; глицерид гидрогенизированного растительного масла; гидрогенизированное растительное масло; версетамид; вискарин; вискоза/хлопок; витамин E; эмульгирующий воск, wecobee Fs; белый церезиновый воск; белый воск; ксантановая камедь; цинк; ацетат цинка; карбонат цинка; хлорид цинка; и оксид цинка.

[000307] Составы фармацевтических композиций частиц AAV, раскрытых в настоящей заявке, могут содержать катионы или анионы. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения составы содержат катионы металлов, такие как, но не ограничиваясь ими, Zn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}, Mg^{+} и их комбинации. В качестве неограничивающего примера составы могут содержать полимеры и комплексы с катионом металла (см., например, патенты США № 6265389 и 6555525, каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки).

[000308] Составы согласно настоящему изобретению также могут содержать одну или более фармацевтически приемлемых солей. В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму (например, путем взаимодействия свободной основной группы с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли основных остатков, таких как амины, с минеральными или органическими кислотами; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, уксусную кислоту, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензолсульфоновую кислоту, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, полусульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, соли валериановой кислоты и тому подобное. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот.

[000309] Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью обычных химических способов. Обычно такие соли могут быть получены при взаимодействии этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts:

Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008, и Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977); содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000310] В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый сольват» означает соединение согласно настоящему изобретению, в котором молекулы подходящего растворителя встроены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически переносимым во введенной дозировке. Сольваты могут быть получены путем кристаллизации, перекристаллизации или осаждения из раствора, который содержит органические растворители, воду или их смесь. Примерами подходящих растворителей являются этанол, вода (например, моно-, ди- и тригидраты), N-метилпирролидинон (NMP), диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилформамид (DMF), N,N'-диметилацетамид (DMAC), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMEU), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-(1H)-пиримидинон (DMPU), ацетонитрил (ACN)), пропиленгликоль, этилацетат, бензиловый спирт, 2-пирролидон, бензилбензоат и тому подобное. Если растворителем является вода, сольват упоминается как «гидрат».

III. ВВЕДЕНИЕ И ДОЗИРОВАНИЕ

Введение

[000311] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена субъекту (например, в ЦНС субъекта) в терапевтически эффективном количестве для уменьшения симптомов заболевания центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) субъекта (например, как определено с использованием известного способа оценки).

[000312] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью любого пути доставки, который приводит к терапевтически эффективному результату. Пути доставки включают, но не ограничиваются ими, энтеральный (в кишечник), желудочно-энтеральный, эпидуральный (в твердую мозговую оболочку), пероральный (через рот), трансдермальный, внутримозговой (в головной мозг), интрацеребровентрикулярный (в желудочки головного мозга), накожный (нанесение на кожу), внутрикожный (в саму кожу), подкожный (под кожу), назальное введение (через нос), внутривенный (в вену), болюсный внутривенный, капельный внутривенный, внутриартериальный (в артерию), внутримышечный (в мышцу), внутрисердечный (в сердце), внутрикостную инфузию (в костный мозг), интратекальный (в позвоночный канал), внутрипаренхимный (в ткань мозга), внутрибрюшинный (инфузия или инъекция в брюшину), внутрипузырную инфузию, внутривитреальный (через глаз), внутрикавернозную инъекцию (в патологическую полость), внутриполостной (в

основание полового члена), внутривлагалищное введение, внутриматочный, экстраамниотическое введение, трансдермальный (диффузия через неповрежденную кожу для системного распределения), трансмукозальный (диффузия через слизистую оболочку), трансвагинальный, инсуффляцию (втягивание носом), сублингвальный, сублабиальный, с помощью клизмы, с помощью глазных капель (на конъюнктиву) или ушных капель, аурикулярный (в ухо или через него), буккальный (направленный к щеке), конъюнктивальный, кожный, зубной (к зубу или зубам), электроосмотический, эндоцервикальный, эндосинусиальный, эндотрахеальный, экстракорпоральный, с помощью гемодиализа, с помощью инфильтрации, интерстициальный, внутрибрюшной, внутриамниотический, внутрисуставной, в просвет желчных протоков, внутрибронхиальный, в суставную сумку, внутрихрящевой (в пределах хряща), внутрикаудальный (в пределах пояснично-крестцового отдела), внутрицистернальный (в пределах мозжечково-мозговой цистерны), внутрикорнеальный (в пределах роговицы), дентальный внутрикоронковый, внутрикоронарный (в пределах коронарных артерий), в пещеристое тело (в пределах расширяемого пространства пещеристого тела полового члена), внутридисковый (в пределах диска), внутрипротоковый (в пределах протока железы), внутридуоденальный (в пределах двенадцатиперстной кишки), внутридуральный (в пределах или под твердой мозговой оболочкой), внутриэпидермальный (к эпидермису), внутрипищеводный (к пищеводу), внутрижелудочный (в пределах желудка), внутригингивальный (в пределах десен), внутриилеальный (в пределах дистальной части тонкой кишки), внутриочаговый (в пределах локализованного поражения или введенный непосредственно в него), внутрипросветный (в пределах просвета трубки), внутрилимфатический (в пределах лимфы), внутримедуллярный (в пределах полости костного мозга кости), внутрименингеальный (в пределах оболочек мозга), внутримиокардиальный (в пределах миокарда), внутриглазной (в пределах глаза), внутриовариальный (в пределах яичника), внутриперикардиальный (в пределах перикарда), внутриплевральный (в пределах плевры), внутрипростатический (в пределах предстательной железы), внутрилегочной (в пределах легких или их бронхов), внутрисинусовый (в пределах носовых или периорбитальных синусов), внутрипозвоночный (в пределах позвоночного столба), внутрисиновиальный (в пределах синовиальной полости сустава), внутрисухожильный (в пределах сухожилия), внутритестикулярный (в пределах яичка), интратекальный (в пределах спинномозговой жидкости на любом уровне спинномозговой оси), внутригрудной (в пределах грудной клетки), внутритубулярный (в пределах канальцев органа), внутриопухолевый (в пределах опухоли), внутритимпанальный (в пределах среднего уха), внутрисосудистый (в пределах

сосуда или сосудов), внутрижелудочковый (в пределах желудочка), ионтофоретический (посредством электрического тока, когда ионы растворимых солей мигрируют в ткани организма), ирригационный (для омовения или промывки открытых ран или полостей тела), ларингеальный (непосредственно на гортань), назогастральный (через нос и в желудок), методика окклюзионных повязок (местный путь введения с последующим покрытием повязкой, которая закрывает область), офтальмологический (во внешнюю часть глаза), ротоглоточный (непосредственно ко рту и глотке), парентеральный, чрескожный, периартикулярный, перидуральный, перинервальный, периодонтальный, ректальный, респираторный (в пределах дыхательных путей путем перорального или назального вдыхания для местного или системного эффекта), ретробульбарный (за спиной или за глазным яблоком), мягкие ткани, субарахноидальный, субконъюнктивальный, подслизистый, местный, трансплацентарный (сквозь или через плаценту), транстрахеальный (через стенку трахеи), транстимпанальный (через или сквозь барабанную полость), мочеточниковый (к мочеточнику), уретральный (к мочеиспускательному каналу), вагинальный, спинномозговую блокаду, диагностический, нервный блок, перфузию желчных протоков, сердечную перфузию, фотоферетический и спинальный пути введения.

[000313] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиции могут быть введены таким способом, который позволяет им преодолевать гематоэнцефалический барьер, сосудистый барьер или другой эпителиальный барьер. Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены в любой подходящей форме, в виде жидкого раствора или суспензии, в виде твердой формы, подходящей для жидкого раствора или суспензии в жидком растворе. Частицы AAV могут быть изготовлены с любым подходящим и фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

[000314] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены субъекту с помощью введения одним путем.

[000315] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены субъекту с помощью пути введения в несколько мест. Введение у субъекта может быть осуществлено в 2, 3, 4, 5 или более чем 5 местах.

[000316] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению с использованием болюсной инфузии.

[000317] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению с использованием замедленной доставки в течение минут, часов или дней. Скорость инфузии может изменяться в зависимости от субъекта, распределения, состава или другого параметра доставки.

[000318] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью внутримышечного пути доставки (см., например, патент США № 6506379; содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры внутримышечного введения включают внутривенную инъекцию или подкожную инъекцию.

[000319] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью перорального введения. Неограничивающие примеры перорального введения включают введение в пищеварительный тракт и буккальное введение.

[000320] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью внутриглазного пути доставки. Неограничивающий пример внутриглазного введения включает инъекцию в стекловидное тело.

[000321] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью интраназального пути доставки. Неограничивающие примеры интраназальной доставки включают введение назальных капель или назальных спреев.

[000322] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть введены субъекту с помощью периферических инъекций. Неограничивающие примеры периферических инъекций включают внутрибрюшинную, внутримышечную, внутривенную, конъюнктивальную или суставную инъекцию. В данной области техники было раскрыто, что периферически введенные частицы AAV могут транспортироваться в центральную нервную систему, например, в двигательные нейроны (например, публикации патентов США №№ 20100240739; и 20100130594; содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[000323] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены путем инъекции в путь СМЖ. Неограничивающие примеры

доставки в путь СМЖ включают интратекальное и интрацеребровентрикулярное введение.

[000324] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с помощью системной доставки. В качестве неограничивающего примера системная доставка может представлять собой внутрисосудистую доставку.

[000325] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью внутричерепного пути доставки (см., например, патент США № 8119611; содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[000326] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью инъекции.

[000327] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью мышечной инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью мышечного введения.

[000328] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутримышечного введения. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью внутримышечного введения.

[000329] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению вводят субъекту и трансдуцируют мышцу субъекта. В качестве неограничивающего примера частицы AAV вводят с помощью внутримышечного введения.

[000330] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутрипаренхимной инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью внутрипаренхимного введения.

[000331] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутривенного введения. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно

настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью внутривенного введения.

[000332] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутривенной доставки.

[000333] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутривенной доставки однократной дозы. В качестве неограничивающего примера внутривенная доставка однократной дозы может представлять собой однократную обработку. Применительно к заболеваниям центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) внутривенная доставка однократной дозы может обеспечить длительное облегчение для субъектов с заболеваниями центральной нервной системой (например, болезнью Паркинсона) и/или связанными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 минут или более 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или более 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более 31 дня; недель, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 241, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более 24 месяцев; лет, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более 15 лет.

[000334] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутривенной доставки в ноцицептивные нейроны DRG.

[000335] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутривенной доставки однократной дозы в ноцицептивные нейроны DRG. В качестве неограничивающего примера внутривенная доставка однократной дозы может представлять собой однократную обработку. Применительно к заболеваниям центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) внутривенная доставка однократной

дозы может обеспечить длительное облегчение для субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или связанными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 минут или более 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или более 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более 31 дня; недель, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более 24 месяцев; лет, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более 15 лет.

[000336] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью интратекальной инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью интратекальной инъекции.

[000337] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена в большую цистерну в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов и/или астроцитов спинного мозга. В качестве неограничивающего примера частица AAV может быть введена интратекально.

[000338] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена с помощью интратекальной инфузии в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов и/или астроцитов спинного мозга.

[000339] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью интратекальной инъекции однократной дозы. В качестве неограничивающего примера интратекальная инъекция однократной дозы может представлять собой однократную обработку. Применительно к заболеваниям центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) интратекальная инъекция однократной дозы может обеспечить длительное облегчение для субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или связанными симптомами. Облегчение может

длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 минут или более 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или более 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более 31 дня; недель, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более 24 месяцев; лет, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более 15 лет.

[000340] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью интратекальной инъекции в ноцицептивные нейроны DRG.

[000341] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью интратекальной инъекции однократной дозы в ноцицептивные нейроны DRG. В качестве неограничивающего примера интратекальная инъекция однократной дозы может представлять собой однократную обработку. Применительно к заболеваниям центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) интратекальная инъекция однократной дозы может обеспечить длительное облегчение для субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или связанными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 минут или более 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или более 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 или более 31 дня; недель, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или более 24 месяцев; лет, например, но не ограничиваясь этим, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более 15 лет.

[000342] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицу AAV, описанную в настоящей заявке, вводят с помощью интратекальной (IT) инфузии в C1. Инфузия может длиться 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более 15 часов.

[000343] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутрипаренхимной инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью внутрипаренхимной инъекции.

[000344] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена в большую цистерну в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов и/или астроцитов спинного мозга. В качестве неограничивающего примера частица AAV может быть введена с помощью внутрипаренхимной инъекции.

[000345] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутрипаренхимной инъекции и интратекальной инъекции. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутрипаренхимной инъекции и интратекальной инъекции.

[000346] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью подкожной инъекции. В качестве неограничивающего примера, в одном варианте реализации, частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с помощью подкожной инъекции.

[000347] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены местно. В качестве неограничивающего примера частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту местно.

[000348] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с помощью непосредственной инъекции в мозг. В качестве неограничивающего примера доставку в мозг можно осуществлять с помощью внутристриатумного введения.

[000349] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутристриатумной инъекции.

[000350] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены с помощью внутристриатумной инъекции и другого пути введения, описанного в настоящей заявке.

[000351] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV можно доставлять с помощью более чем одного пути введения. В качестве неограничивающих примеров комбинированного введения частицы AAV можно доставлять с помощью интратекального и интрацеребровентрикулярного или внутривенного и внутрипаренхимного введения.

[000352] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена в ЦНС в терапевтически эффективном количестве для улучшения функции и/или выживаемости у субъекта с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона). В качестве неограничивающего примера вектор может быть введен с помощью непосредственной инфузии в стриатум.

[000353] Частица AAV может быть введена в «терапевтически эффективном» количестве, т. е. в количестве, которое является достаточным для ослабления и/или предотвращения по меньшей мере одного симптома, ассоциированного с заболеванием, или для того чтобы обеспечить улучшение состояния субъекта.

[000354] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения катетер может быть расположен более чем в одном месте в позвоночнике для доставки в несколько мест. Частица AAV может быть доставлена с помощью непрерывной и/или болюсной инфузии. Для каждого места доставки можно применять различные схемы дозирования или одну и ту же схему дозирования может применять для каждого места доставки. В качестве неограничивающего примера места доставки могут находиться в шейном и поясничном отделах. В качестве другого неограничивающего примера места доставки могут находиться в шейном отделе. В качестве другого неограничивающего примера места доставки могут находиться в поясничном отделе.

[000355] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения у субъекта могут быть проведены анализы анатомии и патологии позвоночника перед доставкой частицы AAV, описанной в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера субъект со сколиозом может иметь другую схему дозирования и/или местоположение катетера по сравнению с субъектом без сколиоза.

[000356] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения ориентация позвоночника субъекта во время доставки частицы AAV может быть вертикальной относительно земли.

[000357] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения ориентация позвоночника субъекта во время доставки частицы AAV может быть горизонтальной относительно земли.

[000358] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения позвоночник субъекта может находиться под углом относительно земли во время доставки частицы AAV. Угол позвоночника субъекта относительно земли может составлять по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 или 180 градусов.

[000359] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения способ доставки и продолжительность выбирают, чтобы обеспечить обширную трансдукцию в спинном мозге. В качестве неограничивающего примера интратекальную доставку применяют, чтобы обеспечить обширную трансдукцию в ростально-каудальном направлении спинного мозга. В качестве другого неограничивающего примера инфузии в несколько мест обеспечивают более равномерную трансдукцию вдоль ростально-каудального направления спинного мозга. В качестве еще одного неограничивающего примера длительные инфузии обеспечивают более равномерную трансдукцию вдоль ростально-каудального направления спинного мозга.

[000360] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения введение происходит с помощью подхода постериорной (например, задняя часть головы) хирургической доставки в путамен. В качестве неограничивающего примера средний охват путамена составляет 50% при постериорной доставке и время хирургического вмешательства составляет менее 10 часов.

[000361] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения введение происходит с помощью подхода трансфронтальной (например, верхняя часть головы) хирургической доставки в путамен. В качестве неограничивающего примера средний охват путамена составляет менее 50% при постериорной доставке и время хирургического вмешательства составляет более 10 часов.

Парентеральное и инъекционное введение

[000362] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции, частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены парентерально. Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и/или эликсиры. В дополнение к активным ингредиентам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как,

например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального введения могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и/или отдушки. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения композиции для парентерального введения смешивают с солюбилизирующими агентами, такими как CREMOPHOR®, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и/или их комбинации. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения включены поверхностно-активные вещества, такие как гидроксипропилцеллюлоза.

[000363] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть изготовлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих агентов, смачивающих агентов и/или суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекций могут представлять собой стерильные растворы, суспензии и/или эмульсии для инъекций в нетоксичных парентерально приемлемых разбавителях и/или растворителях, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильные нелетучие масла обычно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели можно применять любое нелетучее масло без вкуса и запаха, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, можно применять при получении препаратов для инъекций.

[000364] Составы для инъекций могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр и/или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

[000365] Для того чтобы продлить эффект активных ингредиентов, часто желательно замедлить всасывание активных ингредиентов из подкожных или внутримышечных инъекций. Это можно осуществлять путем применения жидких суспензий кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость

всасывания активных ингредиентов зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Согласно другому варианту отсроченное всасывание вводимой парентерально лекарственной формы осуществляют путем растворения или суспендирования лекарственного препарата в масляном наполнителе. Депо-формы для инъекций получают путем образования микрокапсульных матриксов лекарственного препарата в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата и полимера и характеристики конкретного применяемого полимера скорость высвобождения лекарственного препарата можно контролировать. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Депо-составы для инъекций получают путем включения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Введение депо-форм

[000366] Как описано в настоящей заявке, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции, частицы AAV согласно настоящему изобретению изготовлены в виде депо-форм для пролонгированного высвобождения. Обычно мишенями введения являются конкретные органы или ткани («ткани-мишени»).

[000367] Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения фармацевтические композиции, частицы AAV согласно настоящему изобретению пространственно удерживаются внутри или вблизи тканей-мишеней. Согласно настоящему изобретению предложены способы обеспечения фармацевтических композиций, частиц AAV, для нацеливания на ткани субъектов-млекопитающих путем приведения тканей-мишеней (которые содержат одну или более клеток-мишеней) в контакт с фармацевтическими композициями, частицами AAV, в условиях, при которых они по существу удерживаются в тканях-мишенях, это означает, что по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99,9, 99,99 или более 99,99% композиции удерживается в тканях-мишенях. Предпочтительно удерживание определяют путем измерения количества фармацевтических композиций, частиц AAV, которые проникают в одну или более клеток-мишеней. Например, по меньшей мере 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9%, 99,99% или более 99,99% фармацевтических композиций, частиц AAV, введенных субъектам, присутствуют внутриклеточно в течение некоторого периода времени после введения. Например, внутримышечная инъекция субъектам-млекопитающим может быть выполнена с применением водных композиций, содержащих фармацевтические композиции, частицы

AAV согласно настоящему изобретению и один или более реагентов для трансфекции, и удерживание определяют путем измерения количества фармацевтических композиций, частиц AAV, присутствующих в мышечных клетках.

[000368] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к способам обеспечения фармацевтических композиций, частиц AAV согласно настоящему изобретению в ткани-мишени субъектов-млекопитающих путем приведения тканей-мишеней (содержащих одну или более клеток-мишеней) в контакт с фармацевтическими композициями, частицами AAV в условиях, при которых они по существу удерживаются в таких тканях-мишенях. Фармацевтические композиции, частицы AAV содержат достаточное количество активного ингредиента так, что эффект, представляющий интерес, возникает по меньшей мере в одной клетке-мишени. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции, частицы AAV обычно содержат один или более агентов, проникающих в клетку, несмотря на то, что также предусмотрены «оголенные» составы (например, без агентов, проникающих в клетку, или других агентов), с фармацевтически приемлемыми носителями или без них.

Доставка в центральную нервную систему

[000369] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка фармацевтических композиций, содержащих частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию до 1 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка фармацевтических композиций, содержащих частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) может включать инфузию 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,010, 0,015, 0,020, 0,025, 0,030, 0,040, 0,050, 0,060, 0,070, 0,080, 0,090, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 или 0,9 мл.

[000370] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию от примерно 1 мл до примерно 120 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) может включать инфузию 0,1, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117,

118, 119 или 120 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию по меньшей мере 3 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV к клеткам центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию 3 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию по меньшей мере 10 мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) включает инфузию 10 мл.

[000371] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный в клетки центральной нервной системы (например, паренхимы) субъекта, составляет 50 мкл, 100 мкл, 200 мкл, 300 мкл, 400 мкл, 500 мкл, 600 мкл, 700 мкл, 800 мкл, 900 мкл, 1000 мкл, 1100 мкл, 1200 мкл, 1300 мкл, 1400 мкл, 1500 мкл, 1600 мкл, 1700 мкл, 1800 мкл, 1900 мкл, 2000 мкл или более 2000 мкл.

[000372] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный в область в обоих полушариях головного мозга субъекта, составляет 50 мкл, 100 мкл, 200 мкл, 300 мкл, 400 мкл, 500 мкл, 600 мкл, 700 мкл, 800 мкл, 900 мкл, 1000 мкл, 1100 мкл, 1200 мкл, 1300 мкл, 1400 мкл, 1500 мкл, 1600 мкл, 1700 мкл, 1800 мкл, 1900 мкл, 2000 мкл или более 2000 мкл. В качестве неограничивающего примера объем, доставленный в область в обоих полушариях, составляет 200 мкл. В качестве другого неограничивающего примера объем, доставленный в область в обоих полушариях, составляет 900 мкл. В качестве еще одного неограничивающего примера объем, доставленный в область в обоих полушариях, составляет 1800 мкл.

[000373] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный в путамен в обоих полушариях головного мозга субъекта, составляет 50 мкл, 100 мкл, 200 мкл, 300 мкл, 400 мкл, 450 мкл, 500 мкл, 600 мкл, 700 мкл, 800 мкл, 900 мкл, 1000 мкл, 1100 мкл, 1200 мкл, 1300 мкл, 1400 мкл, 1500 мкл, 1600 мкл, 1700 мкл, 1800 мкл, 1900 мкл, 2000 мкл или более 2000 мкл. В качестве неограничивающего примера объем, доставленный в путамен в обоих полушариях, составляет 100 мкл. В качестве другого неограничивающего примера объем, доставленный в путамен в обоих полушариях, составляет 200 мкл. В качестве неограничивающего примера объем, доставленный в путамен в обоих полушариях, составляет 300 мкл. В качестве другого неограничивающего примера объем,

доставленный в путамен в обоих полушариях, составляет 450 мкл. В качестве другого неограничивающего примера объем, доставленный в путамен в обоих полушариях, составляет 900 мкл. В качестве еще одного неограничивающего примера объем, доставленный в путамен обоих полушарий, составляет 1800 мкл.

[000374] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 900 мкл в каждый путамен.

[000375] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 450 мкл в каждый путамен.

[000376] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения общий объем, доставленный субъекту, может быть разделен между одним или более местами введения, например, 1, 2, 3, 4, 5 или более чем 5 местами. В качестве неограничивающего примера общий объем делят между введениями в левый и правый путамены. В качестве еще одного неограничивающего примера общий объем делят между двумя местами введения в каждый из левого и правого путаменов.

[000377] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию, содержащую частицы AAV, вводят с применением иглы с многочисленными отверстиями. Неограничивающие примеры игл с многочисленными отверстиями описаны в патентах США №№ 8,333,734, 7,135,010, 7,575,572, 7,699,852, 4,411,657, 6,890,319, 6,613,026, 6,726,659, 6,565,572, 6,520,949, 6,382,212, 5,848,996, 5,759,179, 5,674,267, 5,588,960, 5,484,401, 5,199,441, 5,012,818, 4,474,569, 3,766,907 и 3,552,394, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000378] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция содержит по меньшей мере один целевой груз, описанный в настоящей заявке, и целевые грузы представляют собой компоненты вирусного генома, упакованного в частицу AAV. Процентное отношение (%) частиц AAV, содержащих целевой груз, к частицам AAV без целевого груза (также называемым в настоящей заявке пустыми капсидами) в композиции может составлять 0:100, 1:99, 0:90, 15:85, 25:75, 30:70, 50:50, 70:30, 85:15, 90:10, 99:1 или 100:0. В качестве неограничивающего примера процентное отношение частиц AAV, содержащих целевой груз, к пустым капсидам составляет 50:50. В качестве другого неограничивающего примера процентное отношение частиц AAV, содержащих целевой груз, к пустым капсидам составляет 70:30. В качестве другого неограничивающего примера процентное отношение частиц AAV, содержащих целевой груз, к пустым

капсидам составляет 85:15. В качестве другого неограничивающего примера процентное отношение частиц AAV, содержащих целевой груз, к пустым капсидам составляет 100:0.

[000379] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция, описанная в настоящей заявке, содержит по меньшей мере 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или более 99% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 50% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 52% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 58% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 70% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 83% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 85% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит по меньшей мере 99% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция содержит 100% частиц AAV, содержащих целевой груз.

[000380] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99% или 90-100% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 50-100% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 50-60% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 80-99% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 80-90% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 80-95% частиц AAV, содержащих целевой груз. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 80-85% частиц AAV, содержащих целевой груз.

[000381] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция, описанная в настоящей заявке, содержит менее 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52,

53, 54, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 50% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 45% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 40% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 35% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 30% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 25% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 20% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 15% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 10% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 5% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция содержит менее 1% пустых частиц.

[000382] Композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99% или 90-100% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-40% пустых частиц. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-50% пустых частиц. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-60% пустых частиц. В качестве другого неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-70% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-80% пустых частиц. В качестве неограничивающего примера композиция, описанная в настоящей заявке, содержит 30-90% пустых частиц.

[000383] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения отношение объема распределения в паренхиме области у субъекта к объему инфузии области у субъекта может составлять 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0 или более 6,0. В качестве неограничивающего примера отношение объема распределения в паренхиме к объему инфузии составило 1,6 в хвостатом ядре. В качестве неограничивающего примера отношение объема распределения в паренхиме к объему инфузии составило 3,1 в путамене. В качестве неограничивающего примера

распределение частиц AAV в путамене может в 2-3 раза превышать объем, введенный путем инфузии.

[000384] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения эффективность дозы, пути введения и/или объема введения можно оценить с применением различных способов, описанных в настоящей заявке, таких как, но не ограничиваясь ими, ПЭТ-визуализация, тест на потребность в L-ДОФА (например, см. Forsayeth et al. 2006, Mol. Ther. 14(4): 571- 577), оценки UPDRS и дневники пациентов (например, дневник Хаузера). В качестве неограничивающего примера субъект может иметь уменьшенную дискинезию или периоды уменьшенной дискинезии после введения фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV. В качестве другого неограничивающего примера субъект может иметь уменьшение симптомов, связанных с болезнью Паркинсона, включая ограниченную подвижность и дискинезию. В качестве еще одного неограничивающего примера субъект может иметь улучшение времени проявления симптомов при истощении дозы препарата («off time») и двигательных отклонений. Улучшение может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или более чем 90%. Улучшение может длиться в течение минут (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или более 55), часов (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или более 24), дней (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более 7), недель (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более 7), месяцев (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или более 11) или лет (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более 9).

[000385] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения отбор субъектов для введения частиц AAV, описанных в настоящей заявке, и/или эффективность дозы, пути введения и/или объема введения можно оценить с применением визуализации периваскулярных пространств (PVS), которые также известны как пространства Вирхова-Робина. PVS окружают артериолы и венулы, поскольку они пронизывают паренхиму головного мозга, и заполнены спинномозговой жидкостью (СМЖ)/интерстициальной жидкостью. PVS распространены в среднем мозге, базальных ганглиях и в семиовальном центре. Безотносительно к какой-либо теории, PVS могут участвовать в нормальном клиренсе метаболитов и ассоциируются с ухудшением когнитивных функций и несколькими патологическими состояниями, включая болезнь Паркинсона. PVS обычно имеют нормальный размер, но их размер может увеличиваться при ряде патологических состояний. Potter et al. (Cerebrovasc Dis. 2015 Jan; 39(4): 224–231; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки)

разработали способ классификации, при котором они исследовали полный спектр PVS и распределили по категориям PVS базальных ганглиев, семиовального центра и среднего мозга. Они использовали частоту и диапазон PVS, использованные Mac and Lullich et al. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1519-23; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки), и Potter et al. выделили 5 категорий для PVS базальных ганглиев и семиовального центра: 0 (нет), 1 (1-10), 2 (11-20), 3 (21-40) и 4 (>40) и 2 категории для PVS среднего мозга: 0 (не виден) или 1 (виден). Инструкции по использованию категорийной системы Potter et al. можно найти по адресу: www.sbirc.ed.ac.uk/documents/epvs-rating-scale-user-guide.pdf.

[000386] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения отбор субъектов для введения частиц AAV, описанных в настоящей заявке, и/или эффективность дозы, пути введения и/или объема введения можно оценить с применением измерений методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) нейровизуализирующих биомаркеров, таких как, но не ограничиваясь ими [F^{18}]-F-ДОФА. Нейровизуализирующие биомаркеры, такие как [F^{18}]-F-ДОФА, можно применять для выявления страдающих заболеванием индивидуумов и/или можно применять для выявления нигростриатумного дефекта до начала клинических проявлений. Кроме того, критерии на основе ПЭТ можно применять для классификации субъектов на основе целостности их нигростриатумных нейронов (например, патологическая, нормальная или неопределенная целостность нигростриатумных нейронов) (Rachette et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Apr 5; 141B(3): 245–249; содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки).

[000387] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, может иметь прогрессирующую БП и все еще отвечать на терапию леводопой, но субъект также испытывает рефрактерные с медицинской точки зрения двигательные осложнения (например, тяжелые двигательные отклонения и/или дискинезии, которые возникают во время приема леводопы и других дофаминергических способов лечения, несмотря на корректировку и оптимизацию лекарственной терапии). Субъект может быть достаточно здоровым, чтобы пройти нейрохирургическую процедуру, которая может быть определена с помощью способов, известных в данной области техники. В качестве неограничивающего примера субъект может соответствовать критериям отбора для глубокой стимуляции мозга (DBS). Субъект может иметь идиопатическую БП, быть в возрасте до 69 лет, иметь выраженные ответы на леводопу, иметь рефрактерные к

лекарственной терапии симптомы (например, двигательные отклонения и/или дискинезию) и/или иметь незначительную когнитивную дисфункцию или не иметь ее.

[000388] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, также может страдать деменцией или когнитивным нарушением.

[000389] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, ранее мог получать лечение аналогичным или подобным терапевтическим средством. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения субъект мог получать лечение терапевтическим средством, которое, как было показано, уменьшает симптомы болезни Паркинсона.

[000390] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, мог не получить надлежащую пользу от стандартной медицинской терапии. В качестве неограничивающего примера субъект мог не ответить на лечение. В качестве другого неограничивающего примера субъект может иметь остаточную нетрудоспособность, несмотря на лечение.

[000391] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, может пройти тестирование для оценки уровней нейротрансмиттерных аналитов для определения эффективности дозы. В качестве неограничивающего примера могут быть проведены анализы нейротрансмиттеров в СМЖ, активности AADC в плазме и/или ванилилмолочной кислоты (VLA) в моче.

[000392] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в настоящей заявке, может быть снят на видеопленку или -камеру для того чтобы отслеживать прогресс субъекта в течение курса лечения.

Доставка в путамен

[000393] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть введены в правый путамен и/или в левый путамен. Введение можно осуществлять в одном или более местах в путамене, таких как, но не ограничиваясь ими, 2 места, 3 места, 4 места или более 4 мест. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в 2 места в левом путамене и в 2 места в правом путамене.

[000394] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения введение состава частиц AAV субъекту обеспечивает охват путамена субъекта (например, левого

и/или правого путаменов). Согласно одному аспекту введение частиц AAV может обеспечить по меньшей мере 8%, 9%, 10%, 13%, 14%, 15%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% в левый и/или правый путамены субъекта. В качестве неограничивающего примера охват составляет по меньшей мере 20%. В качестве неограничивающего примера охват составляет по меньшей мере 40%. Согласно другому аспекту введение частиц AAV может обеспечить по меньшей мере 8%, 9%, 10%, 13%, 14%, 15%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% охвата площади поверхности левого и/или правого путаменов субъекта. В качестве неограничивающего примера общий охват составляет по меньшей мере 20%. В качестве неограничивающего примера общий охват составляет по меньшей мере 40%. Согласно еще одному аспекту введение частиц AAV может обеспечить 10-40%, 20-40%, 20-30%, 20-35%, 20-50%, 30-40%, 35-40%, 30-60%, 40-70%, 50-80% или 60-90% охвата левого и/или правого путаменов субъекта или общей площади поверхности левого и/или правого путаменов субъекта.

[000395] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения введение состава частиц AAV субъекту обеспечивает охват постериорного путамена субъекта (например, левого и/или правого постериорных путаменов). Согласно одному аспекту введение частиц AAV может обеспечить по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% в левый и/или правый постериорные путамены субъекта. В качестве неограничивающего примера охват составляет по меньшей мере 20%. В качестве неограничивающего примера охват составляет по меньшей мере 40%. Согласно другому аспекту введение частиц AAV может обеспечить по меньшей мере 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95% охвата площади поверхности левого и/или правого постериорных путаменов субъекта. В качестве неограничивающего примера общий охват составляет по меньшей мере 20%. В качестве неограничивающего примера общий охват составляет по меньшей мере 40%. Согласно еще одном аспекту введение частиц AAV

может обеспечить охват 10-40%, 20-50%, 30-60%, 40-70%, 50-80% или 60-90% в левом и/или правом постериорных путаменах субъекта или общей площади поверхности левого и/или правого путаменов субъекта.

[000396] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV, описанные в настоящей заявке, могут быть введены с применением острого двустороннего размещения катетеров в каждом путамене. Для размещения можно применять стереотаксические нейрохирургические методики под контролем магнитно-резонансной визуализации (МРТ), известные в данной области техники или описанные в настоящей заявке. Помимо этого контрастный агент, такой как, но не ограничиваясь этим, контрастный агент на основе гадолиния (например, PROHANCE®), можно применять в составе для контроля и подтверждения распределения состава.

[000397] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV при двусторонней стереотаксической CED-облегченной ступенчатой инфузии в путамен (например, посткомиссурный путамен).

[000398] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов в объеме 900 мкл на путамен.

[000399] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов в объеме 900 мкл на путамен.

[000400] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов в объеме 450 мкл на путамен.

[000401] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV с помощью двусторонней хирургической инфузии в по меньшей мере один путамен с применением подхода постериорной (т. е. задняя часть головы) хирургической доставки. Количество постериорных двусторонних хирургических инфузий может представлять собой одно или более из следующего, но не ограничиваясь этим, 1 инфузия, 2 инфузии, 3 инфузии, 4 инфузии или более 4 инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в левый путамен с помощью одной постериорной двусторонней хирургической инфузии. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый путамен с помощью одной постериорной двусторонней хирургической инфузии. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в левый путамен с помощью двух постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего

примера частицы AAV доставляют в правый путамен с помощью двух постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый и левый путамены с помощью двух постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в левый путамен с помощью трех постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый путамен с помощью трех постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый и левый путамены с помощью трех постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в левый путамен с помощью четырех постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый путамен с помощью четырех постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в правый и левый путамены с помощью четырех постериорных двусторонних хирургических инфузий.

[000402] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV с помощью двусторонней хирургической инфузии в по меньшей мере один путамен с применением подхода трансфронтальной (т.е. верхняя часть головы) хирургической доставки. Количество двусторонних хирургических инфузий может составлять две или более, например, но не ограничиваясь этим, 2 инфузии, 3 инфузии, 4 инфузии или более 4 инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляют в левый путамен с помощью 2 постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляются в правый путамен с помощью 2 постериорных двусторонних хирургических инфузий. В качестве неограничивающего примера частицы AAV доставляются в левый и правый путамены с помощью 2 постериорных двусторонних хирургических инфузий.

Доставка в SNpc и VTA или STN

[000403] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению, безопасно доставленные в компактную часть черного вещества (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) с помощью двусторонних инфузий или, согласно другому варианту, внутристриатумно (в хвостатое ядро и путамен), или в субталамическое ядро (STN).

Доставка, доза и схема

[000404] Согласно настоящему изобретению предложены способы введения частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением субъекту, нуждающемуся в этом. Фармацевтические, диагностические или профилактические частицы AAV и композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением любого количества и любого пути введения, эффективных для предотвращения, лечения, контроля или диагностики заболеваний, нарушений и/или состояний. Точное требуемое количество будет варьироваться для разных субъектов, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, степени тяжести заболевания, конкретной композиции, способа ее введения, способа ее действия и тому подобного. Субъект может представлять собой человека, млекопитающее или животное. Композиции в соответствии с настоящим изобретением, как правило, изготавливают в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Однако следует понимать, что решение об общем суточном применении композиций согласно настоящему изобретению может быть принято лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретный терапевтически эффективный, профилактически эффективный или подходящий диагностический уровень дозы для любого конкретного индивидуума будет зависеть от множества факторов, включая нарушение, которое лечат, и степень тяжести нарушения; активность конкретного применяемого целевого груза; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретной применяемой частицы AAV; продолжительность лечения; лекарственные препараты, применяемые в комбинации или одновременно с конкретной применяемой частицей AAV; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[000405] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV согласно настоящему изобретению приводит к минимальным серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) в результате доставки частиц AAV.

[000406] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с помощью схемы введения многократных доз. Схема введения многократных доз может включать 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более 10 доз.

[000407] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть доставлена субъекту с помощью пути введения в несколько мест. Частица AAV может быть введена субъекту в 2, 3, 4, 5 или более чем 5 местах.

Уровни дозировки

[000408] Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением

могут быть введены при уровнях дозировки, достаточных для доставки от примерно 0,0001 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 0,05 мг/кг, от примерно 0,005 мг/кг до примерно 0,05 мг/кг, от примерно 0,001 мг/кг до примерно 0,005 мг/кг, от примерно 0,05 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 0,5 мг/кг до примерно 30 мг/кг, от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, чтобы получить желательный терапевтический, диагностический или профилактический эффект. Следует понимать, что указанные выше концентрации дозирования могут быть преобразованы в в.г. или вирусные геномы на кг или в общие вирусные геномы, введенные специалистом в данной области техники.

[000409] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтические композиции частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в количестве от примерно 10 до примерно 600 мкл/место, от 50 до примерно 500 мкл/место, от 100 до примерно 400 мкл/место, от 120 до примерно 300 мкл/место, от 140 до примерно 200 мкл/место, примерно 160 мкл/место. В качестве неограничивающих примеров частицы AAV могут быть введены в количестве 50 мкл/место и/или 150 мкл/место.

[000410] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением в клетки включает скорость доставки, определяемую как [VG/час = мл/час·VG/мл], где VG представляет собой вирусные геномы, VG/мл представляет собой концентрацию композиции и мл/час представляет собой скорость пролонгированной доставки.

[000411] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением в клетки может включать общую концентрацию на субъекта от примерно 1×10^{6} VG до примерно 1×10^{16} VG. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доставка может включать концентрацию композиции примерно 1×10^{6}, 2×10^{6}, 3×10^{6}, 4×10^{6}, 5×10^{6}, 6×10^{6}, 7×10^{6}, 8×10^{6}, 9×10^{6}, 1×10^{7}, 2×10^{7}, 3×10^{7}, 4×10^{7}, 5×10^{7}, 6×10^{7}, 7×10^{7}, 8×10^{7}, 9×10^{7}, 1×10^{8}, 2×10^{8}, 3×10^{8}, 4×10^{8}, 5×10^{8}, 6×10^{8}, 7×10^{8}, 8×10^{8}, 9×10^{8}, 1×10^{9}, 2×10^{9}, 3×10^{9}, 4×10^{9}, 5×10^{9}, 6×10^{9}, 7×10^{9}, 8×10^{9}, 9×10^{9}, 1×10^{10}, 2×10^{10}, 3×10^{10}, 4×10^{10}, 5×10^{10}, 6×10^{10}, 7×10^{10}, 8×10^{10}, 9×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, $2{,}1\times10^{11}$, $2{,}2\times10^{11}$, $2{,}3\times10^{11}$, $2{,}4\times10^{11}$, $2{,}5\times10^{11}$, $2{,}6\times10^{11}$, $2{,}7\times10^{11}$, $2{,}8\times10^{11}$, $2{,}9\times10^{11}$, 3×10^{11}, 4×10^{11}, 5×10^{11}, 6×10^{11}, 7×10^{11}, $7{,}1\times10^{11}$,

$7{,}2\times10^{11}$, $7{,}3\times10^{11}$, $7{,}4\times10^{11}$, $7{,}5\times10^{11}$, $7{,}6\times10^{11}$, $7{,}7\times10^{11}$, $7{,}8\times10^{11}$, $7{,}9\times10^{11}$, 8×10^{11}, 9×10^{11}, 1×10^{12}, $1{,}1\times10^{12}$, $1{,}2\times10^{12}$, $1{,}3\times10^{12}$, $1{,}4\times10^{12}$, $1{,}5\times10^{12}$, $1{,}6\times10^{12}$, $1{,}7\times10^{12}$, $1{,}8\times10^{12}$, $1{,}9\times10^{12}$, 2×10^{12}, 3×10^{12}, 4×10^{12}, $4{,}1\times10^{12}$, $4{,}2\times10^{12}$, $4{,}3\times10^{12}$, $4{,}4\times10^{12}$, $4{,}5\times10^{12}$,$4{,}6\times10^{12}$, $4{,}7\times10^{12}$, $4{,}8\times10^{12}$, $4{,}9\times10^{12}$, 5×10^{12}, 6×10^{12}, 7×10^{12}, 8×10^{12}, $8{,}1\times10^{12}$, $8{,}2\times10^{12}$, $8{,}3\times10^{12}$, $8{,}4\times10^{12}$, $8{,}5\times10^{12}$, $8{,}6\times10^{12}$, $8{,}7\times10^{12}$, $8{,}8\times10^{12}$, $8{,}9\times10^{12}$, 9×10^{12}, 1×10^{13}, 2×10^{13}, 3×10^{13}, 4×10^{13}, 5×10^{13}, 6×10^{13}, $6{,}7\times10^{13}$, 7×10^{13}, 8×10^{13}, 9×10^{13}, 1×10^{14}, 2×10^{14}, 3×10^{14}, 4×10^{14}, 5×10^{14}, 6×10^{14}, 7×10^{14}, 8×10^{14}, 9×10^{14}, 1×10^{15}, 2×10^{15}, 3×10^{15}, 4×10^{15}, 5×10^{15}, 6×10^{15}, 7×10^{15}, 8×10^{15}, 9×10^{15} или 1×10^{16} VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет 1×10^{13} VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет 3×10^{12} VG/субъекта. В качестве неограничивающего примера композиция, вводимая субъекту, имеет концентрацию примерно 3×10^{11} VG/субъекта. В качестве неограничивающего примера композиция, вводимая субъекту, имеет концентрацию примерно 9×10^{11} VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $2{,}3\times10^{11}$ VG /субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $7{,}2\times10^{11}$ VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $7{,}5\times10^{11}$ VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $1{,}4\times10^{12}$ VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $4{,}8\times10^{12}$ VG /субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $8{,}8\times10^{12}$ VG/субъекта. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $2{,}3\times10^{12}$ VG/субъекта.

[000412] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением к клеткам может включать общую концентрацию на субъекта от примерно 1×10^{6} VG/кг до примерно 1×10^{16} VG/кг. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доставка может включать концентрацию композиции примерно 1×10^{6}, 2×10^{6}, 3×10^{6}, 4×10^{6}, 5×10^{6}, 6×10^{6}, 7×10^{6}, 8×10^{6}, 9×10^{6}, 1×10^{7}, 2×10^{7}, 3×10^{7}, 4×10^{7}, 5×10^{7}, 6×10^{7}, 7×10^{7}, 8×10^{7}, 9×10^{7}, 1×10^{8},

2×10^8, 3×10^8, 4×10^8, 5×10^8, 6×10^8, 7×10^8, 8×10^8, 9×10^8, 1×10^9, 2×10^9, 3×10^9, 4×10^9, 5×10^9, 6×10^9, 7×10^9, 8×10^9, 9×10^9, 1×10^{10}, 2×10^{10}, 3×10^{10}, 4×10^{10}, 5×10^{10}, 6×10^{10}, 7×10^{10}, 8×10^{10}, 9×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, $2,1\times10^{11}$, $2,2\times10^{11}$, $2,3\times10^{11}$, $2,4\times10^{11}$, $2,5\times10^{11}$, $2,6\times10^{11}$, $2,7\times10^{11}$, $2,8\times10^{11}$, $2,9\times10^{11}$, 3×10^{11}, 4×10^{11}, 5×10^{11}, 6×10^{11}, 7×10^{11}, $7,1\times10^{11}$, $7,2\times10^{11}$, $7,3\times10^{11}$, $7,4\times10^{11}$, $7,5\times10^{11}$, $7,6\times10^{11}$, $7,7\times10^{11}$, $7,8\times10^{11}$, $7,9\times10^{11}$, 8×10^{11}, 9×10^{11}, 1×10^{12}, $1,1\times10^{12}$, $1,2\times10^{12}$, $1,3\times10^{12}$, $1,4\times10^{12}$, $1,5\times10^{12}$, $1,6\times10^{12}$, $1,7\times10^{12}$, $1,8\times10^{12}$, $1,9\times10^{12}$, 2×10^{12}, 3×10^{12}, 4×10^{12}, $4,1\times10^{12}$, $4,2\times10^{12}$, $4,3\times10^{12}$, $4,4\times10^{12}$, $4,5\times10^{12}$,$4,6\times10^{12}$, $4,7\times10^{12}$, $4,8\times10^{12}$, $4,9\times10^{12}$, 5×10^{12}, 6×10^{12}, 7×10^{12}, 8×10^{12}, $8,1\times10^{12}$, $8,2\times10^{12}$, $8,3\times10^{12}$, $8,4\times10^{12}$, $8,5\times10^{12}$, $8,6\times10^{12}$, $8,7\times10^{12}$, $8,8\times10^{12}$, $8,9\times10^{12}$, 9×10^{12}, 1×10^{13}, 2×10^{13}, 3×10^{13}, 4×10^{13}, 5×10^{13}, 6×10^{13}, $6,7\times10^{13}$, 7×10^{13}, 8×10^{13}, 9×10^{13}, 1×10^{14}, 2×10^{14}, 3×10^{14}, 4×10^{14}, 5×10^{14}, 6×10^{14}, 7×10^{14}, 8×10^{14}, 9×10^{14}, 1×10^{15}, 2×10^{15}, 3×10^{15}, 4×10^{15}, 5×10^{15}, 6×10^{15}, 7×10^{15}, 8×10^{15}, 9×10^{15} или 1×10^{16} VG/кг.

[000413] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV к клеткам центральной нервной системы (например, паренхимы) может включать общую дозу от примерно 1×10^6 VG до примерно 1×10^{16} VG. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доставка может включать общую дозу примерно 1×10^6, 2×10^6, 3×10^6, 4×10^6, 5×10^6, 6×10^6, 7×10^6, 8×10^6, 9×10^6, 1×10^7, 2×10^7, 3×10^7, 4×10^7, 5×10^7, 6×10^7, 7×10^7, 8×10^7, 9×10^7, 1×10^8, 2×10^8, 3×10^8, 4×10^8, 5×10^8, 6×10^8, 7×10^8, 8×10^8, 9×10^8, 1×10^9, 2×10^9, 3×10^9, 4×10^9, 5×10^9, 6×10^9, 7×10^9, 8×10^9, 9×10^9, 1×10^{10}, $1,9\times10^{10}$, 2×10^{10}, 3×10^{10}, $3,73\times10^{10}$, 4×10^{10}, 5×10^{10}, 6×10^{10}, 7×10^{10}, 8×10^{10}, 9×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, $2,5\times10^{11}$, 3×10^{11}, 4×10^{11}, 5×10^{11}, 6×10^{11}, 7×10^{11}, 8×10^{11}, 9×10^{11}, 1×10^{12}, 2×10^{12}, 3×10^{12}, 4×10^{12}, 5×10^{12}, 6×10^{12}, 7×10^{12}, 8×10^{12}, 9×10^{12}, 1×10^{13}, 2×10^{13}, 3×10^{13}, 4×10^{13}, 5×10^{13}, 6×10^{13}, 7×10^{13}, 8×10^{13}, 9×10^{13}, 1×10^{14}, 2×10^{14}, 3×10^{14}, 4×10^{14}, 5×10^{14}, 6×10^{14}, 7×10^{14}, 8×10^{14}, 9×10^{14}, 1×10^{15}, 2×10^{15}, 3×10^{15}, 4×10^{15}, 5×10^{15}, 6×10^{15}, 7×10^{15}, 8×10^{15}, 9×10^{15} или 1×10^{16} VG. В качестве неограничивающего примера общая доза составляет 1×10^{13} VG. В качестве еще одного неограничивающего примера общая доза составляет $2,1\times10^{12}$ VG.

[000414] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения от примерно 10^5 до 10^6 вирусных геномов (единиц) может быть введено на дозу.

[000415] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением к клеткам может включать общую концентрацию от примерно 1×10^{6} VG/мл до примерно 1×10^{16} VG/мл. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доставка может включать концентрацию композиции примерно 1×10^{6}, 2×10^{6}, 3×10^{6}, 4×10^{6}, 5×10^{6}, 6×10^{6}, 7×10^{6}, 8×10^{6}, 9×10^{6}, 1×10^{7}, 2×10^{7}, 3×10^{7}, 4×10^{7}, 5×10^{7}, 6×10^{7}, 7×10^{7}, 8×10^{7}, 9×10^{7}, 1×10^{8}, 2×10^{8}, 3×10^{8}, 4×10^{8}, 5×10^{8}, 6×10^{8}, 7×10^{8}, 8×10^{8}, 9×10^{8}, 1×10^{9}, 2×10^{9}, 3×10^{9}, 4×10^{9}, 5×10^{9}, 6×10^{9}, 7×10^{9}, 8×10^{9}, 9×10^{9}, 1×10^{10}, 2×10^{10}, 3×10^{10}, 4×10^{10}, 5×10^{10}, 6×10^{10}, 7×10^{10}, 8×10^{10}, 9×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, 3×10^{11}, 4×10^{11}, 5×10^{11}, 6×10^{11}, 7×10^{11}, 8×10^{11}, 9×10^{11}, 1×10^{12}, $1{,}1\times10^{12}$, $1{,}2\times10^{12}$, $1{,}3\times10^{12}$, $1{,}4\times10^{12}$, $1{,}5\times10^{12}$, $1{,}6\times10^{12}$, $1{,}7\times10^{12}$, $1{,}8\times10^{12}$, $1{,}9\times10^{12}$, 2×10^{12}, $2{,}1\times10^{12}$, $2{,}2\times10^{12}$, $2{,}3\times10^{12}$, $2{,}4\times10^{12}$, $2{,}5\times10^{12}$, $2{,}6\times10^{12}$, $2{,}7\times10^{12}$, $2{,}8\times10^{12}$, $2{,}9\times10^{12}$, 3×10^{12}, $3{,}1\times10^{12}$, $3{,}2\times10^{12}$, $3{,}3\times10^{12}$, $3{,}4\times10^{12}$, $3{,}5\times10^{12}$, $3{,}6\times10^{12}$, $3{,}7\times10^{12}$, $3{,}8\times10^{12}$, $3{,}9\times10^{12}$, 4×10^{12}, $4{,}1\times10^{12}$, $4{,}2\times10^{12}$, $4{,}3\times10^{12}$, $4{,}4\times10^{12}$, $4{,}5\times10^{12}$, $4{,}6\times10^{12}$, $4{,}7\times10^{12}$, $4{,}8\times10^{12}$, $4{,}9\times10^{12}$, 5×10^{12}, 6×10^{12}, 7×10^{12}, 8×10^{12}, 9×10^{12}, 1×10^{13}, 2×10^{13}, 3×10^{13}, 4×10^{13}, 5×10^{13}, 6×10^{13}, $6{,}7\times10^{13}$, 7×10^{13}, 8×10^{13}, 9×10^{13}, 1×10^{14}, 2×10^{14}, 3×10^{14}, 4×10^{14}, 5×10^{14}, 6×10^{14}, 7×10^{14}, 8×10^{14}, 9×10^{14}, 1×10^{15}, 2×10^{15}, 3×10^{15}, 4×10^{15}, 5×10^{15}, 6×10^{15}, 7×10^{15}, 8×10^{15}, 9×10^{15} или 1×10^{16} VG/мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет 1×10^{13} VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет 3×10^{12} VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $1{,}1\times10^{12}$ VG/мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $3{,}7\times10^{12}$ VG/мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет 8×10^{11} VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $2{,}6\times10^{12}$ VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $4{,}9\times10^{12}$ VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $0{,}8\times10^{12}$ VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы AAV в композиции составляет $0{,}83\times10^{12}$ VG /мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения концентрация частицы

AAV в композиции представляет собой максимальную конечную дозу, которая может содержаться во флаконе.

[000416] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV к клеткам центральной нервной системы (например, паренхимы) может включать концентрацию композиции от примерно 1×10^{6} VG /мл до примерно 1×10^{16} VG /мл. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения доставка может включать концентрацию композиции примерно 1×10^{6}, 2×10^{6}, 3×10^{6}, 4×10^{6}, 5×10^{6}, 6×10^{6}, 7×10^{6}, 8×10^{6}, 9×10^{6}, 1×10^{7}, 2×10^{7}, 3×10^{7}, 4×10^{7}, 5×10^{7}, 6×10^{7}, 7×10^{7}, 8×10^{7}, 9×10^{7}, 1×10^{8}, 2×10^{8}, 3×10^{8}, 4×10^{8}, 5×10^{8}, 6×10^{8}, 7×10^{8}, 8×10^{8}, 9×10^{8}, 1×10^{9}, 2×10^{9}, 3×10^{9}, 4×10^{9}, 5×10^{9}, 6×10^{9}, 7×10^{9}, 8×10^{9}, 9×10^{9}, 1×10^{10}, 2×10^{10}, 3×10^{10}, 4×10^{10}, 5×10^{10}, 6×10^{10}, 7×10^{10}, 8×10^{10}, 9×10^{10}, 1×10^{11}, 2×10^{11}, 3×10^{11}, 4×10^{11}, 5×10^{11}, 6×10^{11}, 7×10^{11}, 8×10^{11}, 9×10^{11}, 1×10^{12}, 2×10^{12}, 3×10^{12}, 4×10^{12}, 5×10^{12}, 6×10^{12}, 7×10^{12}, 8×10^{12}, 9×10^{12}, 1×10^{13}, 2×10^{13}, 3×10^{13}, 4×10^{13}, 5×10^{13}, 6×10^{13}, 7×10^{13}, 8×10^{13}, 9×10^{13}, 1×10^{14}, 2×10^{14}, 3×10^{14}, 4×10^{14}, 5×10^{14}, 6×10^{14}, 7×10^{14}, 8×10^{14}, 9×10^{14}, 1×10^{15}, 2×10^{15}, 3×10^{15}, 4×10^{15}, 5×10^{15}, 6×10^{15}, 7×10^{15}, 8×10^{15}, 9×10^{15} или 1×10^{16} VG/мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка включает концентрацию композиции 1×10^{13} VG/мл. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка включает концентрацию композиции $2{,}1\times10^{12}$ VG/мл.

Схема

[000417] Желательная дозировка частиц AAV согласно настоящему изобретению может быть доставлена только один раз, три раза в сутки, два раза в сутки, один раз в сутки, через день, каждый третий день, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели. В определенных вариантах реализации настоящего изобретения желательная дозировка может быть доставлена с применением многократных введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений). При применении многократных введений можно применять схемы разделенного дозирования, такие как те, которые описаны в настоящей заявке. В настоящей заявке «разделенная доза» представляет собой разделение «единичной стандартной дозы» или общей суточной дозы на две или более доз, например, два или более введений «единичной стандартной дозы». В настоящей заявке «единичная стандартная доза» представляет собой дозу любого терапевтического средства, введенного в виде однократной дозы/за один раз/одним путем/в одну точкой контакта, т.е. однократное введение.

[000418] Желательная дозировка частиц AAV согласно настоящему изобретению может быть введена в виде «импульсной дозы» или в виде «непрерывной струи». В настоящей заявке «импульсная доза» представляет собой ряд единичных стандартных доз любого терапевтического средства, вводимых с заданной частотой в течение некоторого периода времени. В настоящей заявке «непрерывная струя» представляет собой дозу терапевтического средства, вводимую непрерывно в течение некоторого периода времени одним путем/в одной точке контакта, т. е. непрерывное введение. Общая суточная доза, т.е. количество, введенное или назначенное в 24-часовой период, может быть введена с помощью любого из этих способов или с помощью комбинации этих способов или любых других способов, подходящих для фармацевтического введения.

[000419] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доставка частиц AAV согласно настоящему изобретению субъекту обеспечивает регулирующуюся активность AADC у субъекта. Регулирующаяся активность может представлять собой увеличение выработки AADC у субъекта. Регулирующаяся активность может длиться по меньшей мере 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 20 месяцев, 21 месяц, 22 месяца, 23 месяца, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет или более 10 лет.

[000420] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицу AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту с применением однократной дозы при однократной обработке. Доза однократной обработки может быть введена с помощью любых способов, известных в данной области техники и/или описанных в настоящей заявке. В настоящей заявке «однократная обработка» относится к композиции, которую вводят только один раз. При необходимости субъекту может быть введена стимулирующая доза, чтобы обеспечить соответствующую эффективность. Стимулирующая доза может быть введена через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 год, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяц, 22 месяца, 23 месяца, 24 месяца, 2 года, 3 года, 4 года, 5 лет, 6 лет, 7 лет, 8 лет, 9 лет, 10 лет или более 10 лет после однократной обработки.

Способы доставки

[000421] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов лечения заболевания, описанных в

патенте США № 8,999,948 или международной публикации № WO2014178863, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000422] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки генной терапии при болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных состояниях, описанных в заявке США № 20150126590, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000423] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретение могут быть введены или доставлены с применением способов доставки генной терапии ЦНС, описанных в патентах США №№ 6,436,708 и 8,946,152 и международной публикации № WO2015168666, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000424] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, содержащая полинуклеотид AADC, может быть введена или доставлена с применением способов доставки вирионов AAV, описанных в европейской заявке на патент № EP1857552, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000425] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки белков с применением частиц AAV, описанных в европейской заявке на патент № EP2678433, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000426] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, содержащая полинуклеотид AADC, может быть введена или доставлена с применением способов доставки молекул ДНК с применением частиц AAV, описанных в патенте США US 5,858,351, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000427] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки ДНК в кровоток, описанных в патенте США US 6,211,163, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000428] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки целевого груза в центральную нервную систему, описанных в патенте США № US 7,588,757, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000429] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV может быть введена или доставлена с применением способов доставки вирионов AAV, описанных в патенте США № US 6,325,998, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000430] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки целевого груза, описанных в патенте США № US 8,283,151, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000431] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки целевого груза с применением вектора доставки глутаматдекарбоксилазы (GAD), описанного в международной публикации патента № WO2001089583, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000432] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены или доставлены с применением способов доставки целевого груза в нервные клетки, описанных в международной публикации патента № WO2012057363, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Доставка в клетки

[000433] Согласно настоящему изобретению предложен способ доставки в клетку или ткань любой из вышеописанных частиц AAV, включающий приведение клетки или ткани в контакт с указанной частицей AAV или приведение клетки или ткани в контакт с составом, содержащим указанную частицу AAV, или приведение клетки или ткани в контакт с любой из описанных композиций, включая фармацевтические композиции. Способ доставки частицы AAV в клетку или ткань может быть осуществлен в условиях *in vitro, ex vivo* или *in vivo*.

Доставка субъектам

[000434] Согласно настоящему изобретению дополнительно предложен способ доставки субъекту, включая субъекта-млекопитающего, любой из вышеописанных частиц AAV, включающий введение субъекту указанной частицы AAV или введение субъекту состава, содержащего указанную частицу AAV, или введение субъекту любой из описанных композиций, включая фармацевтические композиции.

Комбинации

[000435] Частицы AAV можно применять в комбинации с одним или более другими терапевтическими, профилактическими, исследовательскими или диагностическими агентами. Под «в комбинации с» не подразумевается, что агенты должны быть введены одновременно и/или изготовлены для совместной доставки, несмотря на то, что эти способы доставки находятся в пределах объема настоящего изобретения. Композиции можно вводить одновременно, до или после одной или более других желательных терапевтических или медицинских процедур. Обычно каждый агент будет введен в дозе и/или в соответствии с графиком, установленным для этого агента. Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение охватывает доставку фармацевтических, профилактических, исследовательских или диагностических композиций в комбинации с агентами, которые могут улучшать их биодоступность, снижать и/или модифицировать их метаболизм, ингибировать их выведение и/или модифицировать их распределение в теле.

[000436] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV, описанные в настоящей заявке, могут быть введены субъекту, который также получает терапию леводопой. В качестве неограничивающего примера субъект может иметь положительный ответ на терапию леводопой и уменьшение по меньшей мере одного симптома БП. В качестве другого неограничивающего примера субъект может иметь ответ на терапию леводопой, при котором симптомы БП, испытываемые субъектом, являются стабильными. В качестве еще одного неограничивающего примера субъект может иметь отрицательный ответ на терапию леводопой, при котором симптомы БП, испытываемые субъектом, усиливаются.

[000437] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения доза леводопы, вводимая субъекту до изделий AAV, составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или более 25 мг/кг. В качестве неограничивающего примера доза составляет 3 мг/кг. В качестве другого неограничивающего примера доза составляет 10 мг/кг. В качестве еще одного неограничивающего примера доза составляет 20 мг/кг. Ответ субъекта (например, поведенческий ответ) на леводопу можно оценить до введения частиц AAV. Помимо этого субъект снова может получить леводопу после введения полинуклеотидов AADC

(например, через 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год или более 1 года после введения частиц AAV). Поведенческий ответ может быть повторно оценен и сопоставлен с первоначальным ответом, чтобы определить эффекты частиц AAV. Субъект может иметь 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100% улучшение поведения.

[000438] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения леводопу можно вводить несколько раз после введения частиц AAV. Леводопу можно вводить согласно повторяющемуся графику (например, каждые 5 дней, еженедельно, каждые 10 дней, каждые 15 дней, каждые 30 дней, ежемесячно, каждые два месяца, каждые 3 месяца, каждые 4 месяца, каждые 5 месяцев, каждые 6 месяцев, каждые 7 месяцев, каждые 8 месяцев, каждые 9 месяцев, каждые 10 месяцев, каждые 11 месяцев или ежегодно) или по мере появления симптомов. В качестве неограничивающего примера через 3 года после введения полинуклеотидов AADC субъект может иметь 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% AADC-иммунореактивных стриатумных нейронов в области инфузии путамена. В качестве неограничивающего примера через 6 лет после введения частиц AAV субъект может иметь 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% AADC-иммунореактивных стриатумных нейронов в области инфузии путамена. В качестве неограничивающего примера через 9 лет после введения полинуклеотидов AADC субъект может иметь 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% AADC-иммунореактивных стриатумных нейронов в области инфузии путамена.

[000439] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект, которому можно вводить частицы AAV, описанные в настоящей заявке, имеет документированный ответ на терапию леводопой, но имеет рефрактерные с медицинской точки зрения отклонения и считается хорошим кандидатом для хирургического вмешательства. Определение того, является ли субъект хорошим кандидатом для хирургического вмешательства, может быть сделано врачом, лечащим субъекта от БП, или врачом, вводящим частицы AAV, который принимает во внимание общее соотношение риска/польза для пациента в отношении хирургического вмешательства, необходимого для доставки частиц AAV.

Измерение экспрессии

[000440] Экспрессия целевых грузов из вирусных геномов может быть определена с применением различных способов, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь ими, иммунохимия (например, IHC), гибридизация *in situ* (ISH), твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), аффинный ИФА, ELISPOT, проточная цитометрия, иммуноцитология, анализ методом поверхностного плазмонного резонанса, анализ кинетического исключения, жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХ/МС), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), анализ с бицинхониновой кислотой, иммуноэлектрофорез, Вестерн-блоттинг, электрофорез в ДСН-ПААГ, иммунопреципитация белка и/или ПЦР.

[000441] Фармацевтические композиции частиц AAV, описанные в настоящей заявке, могут характеризоваться одним или более из биодоступности, терапевтического окна и/или объема распределения.

Биодоступность

[000442] Частицы AAV, при изготовлении в виде композиции с агентом для доставки, описанным в настоящей заявке, могут проявлять увеличение биодоступности по сравнению с композицией, в которой отсутствует агент для доставки, описанный в настоящей заявке. В настоящей заявке термин «биодоступность» относится к системной доступности конкретного количества частицы AAV или экспрессируемого целевого груза, введенных млекопитающему. Биодоступность можно оценить путем измерения площади под кривой (AUC) или максимальной концентрации в сыворотке крови или плазме (Cmax) композиции. AUC представляет собой определение площади под кривой, представляющей в графической форме зависимость концентрации соединения в сыворотке или плазме крови (например, частицы AAV или экспрессированных целевых грузов) по оси ординат (ось Y) от времени по оси абсцисс (ось X). Обычно AUC для конкретного соединения может быть рассчитана с применением способов, известных специалистам в данной области техники и описанных в G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000443] Значение Cmax представляет собой максимальную концентрацию частицы AAV или экспрессированного целевого груза, достигнутую в сыворотке или плазме крови млекопитающего после введения частицы AAV млекопитающему. Значение Cmax может быть измерено с применением способов, известных специалистам в данной области техники. В настоящей заявке выражения «увеличение биодоступности» или «улучшение фармакокинетики» означают, что системная доступность первой частицы AAV или

экспрессированного целевого груза, измеренная как AUC, Cmax или Cmin у млекопитающего, выше при совместном введении с агентом для доставки, описанным в настоящей заявке, чем при отсутствии такого совместного введения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биодоступность может увеличиваться по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100%.

Терапевтическое окно

[000444] В настоящей заявке «терапевтическое окно» относится к диапазону плазматических концентраций или к диапазону уровней терапевтически активного вещества в месте действия с высокой вероятностью вызова терапевтического эффекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапевтическое окно частицы AAV, описанной в настоящей заявке, может увеличиваться по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100%.

Объем распределения

[000445] В настоящей заявке термин «объем распределения» относится к объему жидкости, который потребуется для того чтобы содержать общее количество лекарственного препарата в организме в той же концентрации, что и в крови или плазме крови: Vdist равен количеству лекарственного препарата в организме, деленному на концентрацию лекарственного препарата в крови или плазме крови. Например, для дозы 10 мг и концентрации в плазме 10 мг/л объем распределения будет составлять 1 литр.

Объем распределения отражает степень, в которой лекарственный препарат присутствует во внесосудистой ткани. Большой объем распределения отражает тенденцию соединения связываться с компонентами ткани по сравнению со связыванием с белками плазмы крови. В клинических условиях Vdist можно применять для определения нагрузочной дозы для достижения стационарной концентрации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения объем распределения частиц AAV, описанных в настоящей заявке, может уменьшаться по меньшей мере примерно на 2%, по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%.

Биологический эффект

[000446] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения биологический эффект частиц AAV, доставленных животным, можно классифицировать путем анализа экспрессии целевого груза у животных. Экспрессия целевого груза может быть определена на основании анализа биологического образца, взятого у млекопитающего, которому ввели частицы AAV согласно настоящему изобретению. Например, экспрессия белка 50-200 пг/мл для белка, кодируемого частицами AAV, доставленными млекопитающему, может рассматриваться как терапевтически эффективное количество белка у млекопитающего.

IV. СПОСОБЫ И ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОЗИЦИЙ СОГЛАСНО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Заболевания ЦНС

[000447] Полинуклеотиды согласно настоящему изобретению можно применять при лечении, профилактике или облегчении любого заболевания или нарушения, характеризующегося аберрантной или нежелательной экспрессией мишени. Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение относится к частицам AAV для применения при лечении болезни Паркинсона.

[000448] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV можно применять при лечении, профилактике или облегчении любого заболевания или нарушения, характеризующегося аберрантной или нежелательной экспрессией мишени, когда целевой груз, т.е. AADC, обменивают на альтернативный целевой груз.

[000449] Согласно настоящему изобретению предложен способ лечения заболевания, нарушения и/или состояния у субъекта-млекопитающего, включая субъекта-человека, включающий введение субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке.

[000450] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой неврологическое заболевание, нарушение и/или состояние. Заболевания ЦНС могут представлять собой заболевания, которые поражают любой компонент головного мозга (включая полушария головного мозга, промежуточный мозг, ствол мозга и мозжечок) или спинного мозга.

[000451] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вирусные частицы согласно настоящему изобретению, за счет доставки функционального целевого груза, который представляет собой терапевтический продукт, который может модулировать уровень или функцию генного продукта в ЦНС, можно применять для лечения нейродегенеративных заболеваний и/или заболеваний или нарушений, которые характеризуются нейродегенерацией, нервно-мышечных заболеваний, лизосомных заболеваний, травмы, повреждений костного мозга, боли (включая нейропатическую боль), разных видов рака нервной системы, демиелинизирующих заболеваний, аутоиммунных заболеваний нервной системы, нейротоксических синдромов, нарушений сна, генетических нарушений головного мозга и нарушений развития ЦНС. Функциональный целевой груз может ослаблять или уменьшать симптомы, возникающие в результате патологического уровня и/или функции генного продукта (например, отсутствия белка или дефекта в нем) у субъекта, нуждающегося в этом, или иным образом приносить пользу в отношении нарушения ЦНС у субъекта, нуждающегося в этом.

[000452] В качестве неограничивающих примеров терапевтические продукты, доставленные с помощью частиц AAV согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваются ими, ростовые и трофические факторы, цитокины, гормоны, нейротрансмиттеры, ферменты, антиапоптотические факторы, ангиогенные факторы и любой известный белок, который, как известно, мутирован при патологических нарушениях, такой как белок «выживания двигательных нейронов» (SMN); антисмысловую РНК или РНКи, нацеленные на иРНК, кодирующие белки, имеющие терапевтический интерес при любом заболевании ЦНС, обсуждаемом в настоящей заявке; или микроРНК, которые функционируют при подавлении генов и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в ЦНС (например, специфичный для мозга Mir-128a, см. Adlakha and Saini, Molecular cancer, 2014, 13:33). Например, РНКи, нацеленная на фермент супероксиддисмутазу, может быть упакована в вирусные частицы согласно настоящему изобретению для лечения БАС.

[000453] Ростовые и трофические факторы могут включать, но не ограничиваются ими, нейротрофический фактор мозга (BDNF), эпидермальный фактор роста (EGF), основный фактор роста фибробластов (bFGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), кортикотропин-рилизинг-фактор (CRF), фактор роста, происходящий из глиальной клеточной линии (GDNF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3), нейротрофин-4 (NT-4) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Цитокины могут включать интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-6, интерлейкин-8, хемокин CXCL12 (SDF-1), TGF-бета и фактор роста и дифференцировки (GDF-1/10).

[000454] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения нейрологические нарушения могут представлять собой нейродегенеративные нарушения, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера (БА); боковой амиотрофический склероз (БАС); болезнь Крейцфельдта-Якоба (CJD); болезнь Хантингтона (HD); атаксию Фридрейха (ФА); болезнь Паркинсона (БП); множественную системную атрофию (MSA); спинальную мышечную атрофию (SMA), рассеянный склероз (MS); первичную прогрессирующую афазию; прогрессирующий надъядерный паралич (PSP); деменцию; рак головного мозга, дегенеративные заболевания нервов, энцефалит, эпилепсию, генетические нарушения головного мозга, которые вызывают нейродегенерацию, пигментный ретинит (RP), пороки развития головы и головного мозга, гидроцефалию, инсульт, прионную болезнь, младенческие нейрональные цероидные липофусцинозы (INCL) (нейродегенеративное заболевание у детей, вызванное дефицитом лизосомного фермента пальмитоилпротеинтиоэстеразы-1 (PPT1)) и др.

[000455] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вирусные частицы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболеваний, которые ассоциированы с нарушениями роста и развития ЦНС, т. е. нарушений развития центральной нервной системы. Согласно некоторым аспектам такие нарушения развития центральной нервной системы могут быть вызваны генетическими мутациями, включая, но не ограничиваясь ими, синдром хрупкой Х-хромосомы (вызванный мутациями в гене FMR1), синдром Дауна (вызванный трисомией 21 хромосомы), синдром Ретта, синдром Уильямса, синдром Ангельмана, синдромом Смита-Магениса, синдром ATR-X, синдром Барта, иммунную дисфункцию и/или инфекционные заболевания в младенческом возрасте, такие как хорея Сиденхэма, шизофрения, врожденный токсоплазмоз, синдром врожденной краснухи, метаболические нарушения, такие как сахарный диабет и фенилкетонурия; дефекты питания и/или травмы головного мозга, аутизм и расстройства аутистического спектра.

[000456] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения вирусные частицы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения опухоли в ЦНС, включая, но не ограничиваясь ими, акустическую неврому, астроцитому (степени I, II, III и IV), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиомы (например, глиому ствола головного мозга, эпендимому, глиому зрительного нерва, субэпендимому), медуллобластому, менингиому, метастатические опухоли головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль (PNET) и шванному.

[000457] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения нейрологические нарушения могут представлять собой функциональные нейрологические нарушения с двигательными и/или сенсорными симптомами, которые имеют нейрологическое происхождение в ЦНС. В качестве неограничивающих примеров функциональные нейрологические нарушения могут представлять собой хроническую боль, судороги, проблемы с речью, непроизвольные движения и нарушения сна.

[000458] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения нейрологические нарушения могут представлять собой нарушения белого вещества (группа заболеваний, которые поражают нервные волокна в ЦНС), включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, гипомиелинизацию с атрофией базальных ганглиев и мозжечка, синдром Айкарди-Гутьерес, макроцефалическую лейкоэнцефалопатию с подкорковыми кистами, разные виды врожденных мышечных дистрофий, миотоническую дистрофию, болезнь Вильсона, синдром Лоу, синдром Шегрена-Ларссона, синдром PIBD или Тау, болезнь Кокейна, церебросухожильный ксантоматоз, синдром Зеллвегера, адренолейкодистрофию новорожденных, младенческую болезнь Рефсума, синдром, подобный синдрому Зеллвегера, псевдосиндром Зеллвегера, псевдонеонатальную адренолейкодистрофию, бифункциональный белковый дефицит, X-сцепленную адренолейкодистрофию и адреномиелонейропатию и болезнь Рефсума.

[000459] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения нейрологические нарушения могут представлять собой лизосомные нарушения накопления (LSD), вызванные неспособностью клеток ЦНС расщеплять конечные продукты метаболизма, включая, но не ограничиваясь ими, болезнь Ниманна-Пика (LSD, вызванное наследственным дефицитом кислой сфингомиелиназы (ASM)); метахроматическую лейкодистрофию (MLD) (LSD, характеризующееся накоплением сульфатидов в глиальных клетках и нейронах, в результате наследственного дефицита арилсульфатазы A (ARSA)); лейкодистрофию глобоидных клеток (GLD) (LSD, вызванное мутациями в галактозилцерамидазе), болезнь Фабри (LSD, вызванное мутациями в гене

альфа-галактозидазы А (GLA)), болезнь Гоше (вызванную мутациями в гене бета-глюкоцереброзидазы (GBA)), ганглиозидоз GM1/GM2, мукополисахаридоз, болезнь Помпе и нейрональный цероидный липофусциноз.

[000460] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой атаксию Фридрейха. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, применяемая для лечения атаксии Фридрейха, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант, причем целевой груз заменен фратаксином или любым другим целевым грузом, известным в данной области техники для лечения атаксии Фридрейха.

[000461] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС). Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, применяемая для лечения БАС, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант, причем целевой груз заменен кшРНК, микроРНК, киРНК, РНКи для SOD1 или любым другим целевым грузом, известным в данной области техники для лечения БАС.

[000462] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой болезнь Хантингтона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, применяемая для лечения болезни Хантингтона, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант, причем целевой груз заменен кшРНК, микроРНК, киРНК, РНКи для Htt или любим другим целевым грузом, известным в данной области техники для лечения болезни Хантингтона.

[000463] Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение или состояние представляет собой спинальную мышечную атрофию (SMA). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой атаксию Фридрейха. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, применяемая для лечения SMN, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант, причем целевой груз заменен фратаксином или любым другим целевым грузом, известным в данной области техники для лечения SMA.

Болезнь Паркинсона

[000464] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения нейрологическое заболевание, нарушение и/или состояние представляет собой болезнь Паркинсона. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частица AAV, применяемая для лечения болезни Паркинсона, содержит целевой груз, такой как, но не ограничиваясь ими, SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент, или вариант.

[000465] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект представляет собой пациента-человека, который имеет минимальный показатель двигательной активности от примерно 30 до максимального показателя двигательной активности примерно 100, от примерно 10 до максимального показателя двигательной активности 100, от примерно 20 до максимального показателя двигательной активности примерно 100 по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона.

[000466] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона в течение последних 5 лет до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера у субъекта могла быть диагностирована болезнь Паркинсона в течение недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или менее 5 лет до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке.

[000467] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона за 5-10 лет до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера у субъекта могла быть диагностирована болезнь Паркинсона за 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10 лет до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке.

[000468] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона более чем за 10 лет до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера у субъекта могла быть диагностирована болезнь Паркинсона за 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21, 21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24 или более чем за 24 года до лечения с применением композиций, описанных в настоящей заявке.

[000469] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения возраст субъекта составляет 50-65 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта

составляет 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 или 65 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 50 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 51 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 52 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 53 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 54 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 55 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 56 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 57 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 58 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 59 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 60 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 61 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 62 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 63 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 64 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 65 лет.

[000470] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения возраст субъекта составляет от 30 до 50 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 30 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 31 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 32 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 33 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 34 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 35 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 36 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 37 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 38 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 39 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 40 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 41 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 42 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 43 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 44 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 45 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 46 лет. В качестве

неограничивающего примера возраст субъекта составляет 47 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 48 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 49 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 50 лет.

[000471] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения возраст субъекта составляет от 65 до 85 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 65 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 66 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 67 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 68 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 69 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 70 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 71 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 72 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 73 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 74 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 75 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 76 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 77 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 78 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 79 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 80 лет. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 81 год. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 82 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 83 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 84 года. В качестве неограничивающего примера возраст субъекта составляет 85 лет.

[000472] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект наблюдал изменение двигательных симптомов, таких как разные виды тремора и движения, до введения композиции, описанной в настоящей заявке. Неограничивающие примеры разных видов тремора включают односторонний или двусторонний легкий тремор, двусторонний или срединный умеренный тремор или разные виды тремора, с трудом поддающиеся лечению. Неограничивающие примеры движений включают легкую брадикинезию, умеренную брадикинезию, тяжелую брадикинезию и утреннюю акинезию.

[000473] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь изменения равновесия, такие как, но не ограничиваясь ими, нарушенное

равновесие, нарушенные выпрямительные рефлексы, значительное нарушение равновесия или падение.

[000474] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь сниженное качество жизни. В качестве неограничивающего примера субъект может оказывать умеренное влияние на качество своей жизни, например, испытывать некоторые ограничения видов активности в повседневной жизни. В качестве другого неограничивающего примера субъект может иметь качество жизни, которое ухудшилось в результате болезни.

[000475] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект наблюдал изменение недвигательных симптомов до введения композиции, описанной в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера субъект может иметь легкое или умеренное когнитивное нарушение до введения композиции, описанной в настоящей заявке. В качестве другого неограничивающего примера субъект может иметь значительное когнитивное нарушение, такое как деменция, которое также может включать поведенческие нарушения, такие как галлюцинации.

[000476] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь удовлетворительный ответ с ограниченными отклонениями при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств до введения композиций, описанных в настоящей заявке.

[000477] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь двигательные отклонения, вызывающие инвалидность от легкой до умеренной степени тяжести при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств до введения композиций, описанных в настоящей заявке.

[000478] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь рефрактерные к лекарственной терапии двигательные отклонения, включающие «истощение дозы препарата» («wearing off») и/или индуцированные леводопой дискинезии, вызывающие значительную нетрудоспособность, до введения композиций, описанных в настоящей заявке.

[000479] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь легкие симптомы, ассоциированные с болезнью Паркинсона, такие как, но не ограничиваясь ими, отсутствие когнитивного нарушения, диагностированного в течение последних 5 лет, удовлетворительный ответ с ограниченными отклонениями при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств, разные виды одностороннего или двустороннего тремора легкой степени тяжести, незначительное

влияние на качество жизни или отсутствие такого влияния и/или отсутствие нарушения равновесия.

[000480] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь умеренные симптомы, ассоциированные с болезнью Паркинсона, такие как, но не ограничиваясь ими, когнитивное нарушение легкой или умеренной степени тяжести, первые признаки нарушенного равновесия и выпрямляющих рефлексов, двигательные отклонения, вызывающие нетрудоспособность легкой или умеренной степени тяжести, при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств, диагностированные в течение последних 5-10 лет, разные виды двустороннего или срединного тремора умеренной степени тяжести, брадикинезию умеренной степени тяжести, и/или субъект испытывает некоторые ограничения при разных видах активности в повседневной жизни.

[000481] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может иметь выраженные симптомы, ассоциированные с болезнью Паркинсона, например, но не ограничиваясь ими, установление диагноза болезни Паркинсона более 10 лет назад, средние рефрактерные двигательные отклонения при истощении дозы препарата и/или индуцированную леводопой дискинезию, вызывающие значительную нетрудоспособность, разные виды тремора, с трудом поддающиеся лечению, значительное нарушение равновесия и/или падение, значительное когнитивное нарушение (такое как деменция с поведенческими нарушениями или без них), брадикинезия тяжелой степени тяжести, качество жизни, заметно сниженное в результате болезни и/или утренней акинезии.

[000482] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект был направлен к специалисту по двигательным нарушениям (MDS), но не подвергался глубокой стимуляции мозга.

[000483] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект использует DUOPA™ в комбинации с композициями, описанными в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера субъект может получить положительный результат при использовании только DUOPA™. В качестве неограничивающего примера субъект может не получить положительный результат или получить ограниченный положительный результат, используя только DUOPA™.

[000484] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта, который являлся кандидатом для хирургического вмешательства, включая, но не ограничиваясь этим, глубокую стимуляцию головного мозга. В качестве неограничивающего примера глубокая стимуляция мозга была

предложена из-за двигательных осложнений, приводящих к нетрудоспособности, несмотря на лечение с применением оптимального лекарственного средства против болезни Паркинсона.

[000485] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект имеет среднее время подавления симптомов («on-time») 7,5-14 часов на основании дневника субъекта. В качестве неограничивающего примера среднее время подавления симптомов составляет 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9 или 14 часов. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект имеет среднее время подавления симптомов 10,5 часов на основании дневника субъекта.

[000486] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,5 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,5 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000487] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 2,2 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 2,2 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000488] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 4 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 4 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно

настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000489] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,6 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,6 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000490] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 3,3 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 3,3 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000491] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 4 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 4 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000492] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 2,3 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника (без причиняющей беспокойство дискинезии), по сравнению с исходным уровнем, через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 2,3 часа больше времени подавления симптомов на основании дневника через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000493] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект имеет среднее время проявления симптомов при истощении дозы препарата 2-7 часов на основании дневника субъекта. В качестве неограничивающего примера среднее время проявления симптомов при истощении дозы препарата составляет 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 или 7. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект имеет среднее время проявления симптомов при истощении дозы препарата 4,6 часа на основании дневника субъекта.

[000494] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,3 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,3 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000495] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,1 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,1 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000496] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 0,8 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 0,8 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000497] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 2,3 часа меньше времени проявления симптомов при истощении

дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 2,3 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000498] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,4 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,4 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000499] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает примерно на 1,8 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника, по сравнению с исходным уровнем, через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера субъект испытывает примерно на 1,8 часа меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000500] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 10% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 10% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000501] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 20% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 20% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы

препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000502] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 30% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 30% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000503] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 40% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 40% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000504] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 50% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 50% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000505] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 60% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 60% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000506] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 70% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 70% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы

препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000507] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 80% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 80% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000508] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 90% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 90% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000509] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 95% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект испытывает на 95% меньше времени проявления симптомов при истощении дозы препарата на основании дневника через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000510] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценку лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта оценивают до введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта до введения согласно настоящему изобретению составляет 1-40, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 5-35, 5-40, 10-15, 10-20, 10-25, 10-30, 10-35, 10-40, 15-20, 15-25, 15-30, 15-35, 15-40, 20-25, 20-30, 20-35, 20-40, 25-30, 25-35, 25-40, 30-35, 30-40 или 35-40. В качестве неограничивающего примера оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта до введения согласно настоящему изобретению составляет 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40. В качестве неограничивающего примера оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта до введения согласно

настоящему изобретению составляет 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15. В качестве неограничивающего примера оценка лекарственного средства по UPDRS-3 у субъекта до введения согласно настоящему изобретению составляет 13,5.

[000511] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта снижается после введения согласно настоящему изобретению.

[000512] Оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта может быть снижена на процент, такой как, но не ограничиваясь этим, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95%. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 10% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 20% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 30% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 40% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 50% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 60% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 70% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 80% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта снижается на 90% после введения согласно настоящему изобретению.

[000513] Оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта может измениться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4,

12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов. В качестве ограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 0,4 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 1,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 1,8 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 8,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 9,6 балла.

[000514] Оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта может увеличиться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 0,4 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 1,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 1,8 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 8,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 9,6 балла.

[000515] Оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта может уменьшиться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 0,4 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 1,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 1,8

балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 8,6 балла. В качестве неограничивающего примера оценка по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 9,6 балла.

[000516] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта снижается на 8,6 через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000517] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта снижается на 9,6 через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000518] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка лекарственного средства по UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта снижается на 9,6 через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000519] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения среднее количество лекарственного средства против болезни Паркинсона, принимаемого субъектом, составляло примерно 1500 мг в сутки до введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера лекарственное средство против болезни Паркинсона представляет собой леводопу.

[000520] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценку по UPDRS-II у субъекта оценивают до введения согласно настоящему изобретению. Оценка по UPDRS-II у субъекта до введения согласно настоящему изобретению составляет от 20 до 50, например, но не ограничиваясь этим, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 и 50.

[000521] Оценка по UPDRS-2 (или UPDRS-II) у субъекта может измениться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов.

[000522] Оценка по UPDRS-2 (или UPDRS-II) у субъекта может увеличиться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов.

[000523] Оценка по UPDRS-2 (или UPDRS-II) у субъекта может уменьшиться на 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9 или 15 баллов. В качестве неограничивающего примера снижение на 3,6 балла наблюдают через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение на 3,6 балла наблюдают через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000524] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка по UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2-4 балла после введения согласно настоящему изобретению по сравнению с оценкой по UPDRS-II до введения.

[000525] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка по UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2-3 балла через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов по сравнению с оценкой лекарственного средства по UPDRS-II до введения.

[000526] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка по UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2-3 балла через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов по сравнению с оценкой лекарственного средства по UPDRS-II до введения.

[000527] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения оценка по UPDRS-II у субъекта уменьшается на 3-4 балла через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов по сравнению с оценкой лекарственного средства по UPDRS-II до введения.

[000528] Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение применяют для улучшения двигательной функции субъекта.

[000529] Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение применяют для контроля двигательной функции субъекта и улучшения качества его жизни.

[000530] Согласно одному варианту реализации настоящее изобретение применяют для снижения дозировки лекарственного средства против болезни Паркинсона, которое субъект должен принимать для улучшения двигательной функции субъекта.

[000531] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения однократное введение согласно настоящему изобретению в путамен субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию по сравнению с двигательной функцией до лечения.

[000532] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения однократное введение согласно настоящему изобретению в путамен субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию и уменьшение количества леводопы, которое требуется субъекту для контроля симптомов.

[000533] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения однократное введение согласно настоящему изобретению в путамен субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию и уменьшение количества дофаминергического лекарственного средства, которое требуется субъекту для контроля симптомов.

[000534] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 10-50% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение наблюдают через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение наблюдают через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000535] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 10-20% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 10%. В качестве

неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 11%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 12%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 13%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 14%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 15%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 16%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 17%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 18%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 19%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 20%.

[000536] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 14% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000537] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 10% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000538] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 20-30% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 20%. В качестве

неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 21%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 22%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 23%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 24%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 25%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 26%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 27%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 28%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 29%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 30%.

[000539] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 27% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000540] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 28% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000541] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 29% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000542] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 30-40% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 30%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 31%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 32%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 33%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 34%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 35%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 36%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 37%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 38%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 39%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 40%.

[000543] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 34% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000544] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 40-50% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 40%. В качестве

неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 41%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 42%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 43%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 44%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 45%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 46%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 47%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 48%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 49%. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 50%.

[000545] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 34% величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4{,}5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000546] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 108-641 мг после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение наблюдают через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение наблюдают через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[000547] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 108-339 мг после введения согласно настоящему изобретению. В

качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 108 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 134 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 159 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 154 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 208 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 231 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 254 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 276 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 298 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 319 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 339 мг.

[000548] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 208 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000549] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 108 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7,5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000550] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 339-505 мг после введения согласно настоящему изобретению. В

качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 339 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 358 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 377 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 396 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 413 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 430 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 446 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 462 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 477 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 491 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 505 мг.

[000551] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 462 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000552] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 477 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000553] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 491 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через

12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000554] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 505-606 мг после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 505 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 518 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 530 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 542 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 553 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 563 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 573 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 582 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 591 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 599 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 606 мг.

[000555] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 553 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000556] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения величина суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) снижается на 606-641 мг после введения согласно настоящему изобретению. В

качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 606 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 612 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 618 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 623 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 628 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 632 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 635 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 637 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 639 мг. В качестве неограничивающего примера снижение количества лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы) составляет 641 мг.

[000557] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения снижение на 553 мг величины суточной дозы лекарственного средства против болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой субъекту для контроля симптомов, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4{,}5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000558] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера увеличение наблюдают в течение по меньшей мере 6 месяцев относительно исходного уровня.

[000559] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается на 10-20% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 10%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 11%. В качестве неограничивающего примера увеличение

активности фермента AADC в путамене составляет примерно 12%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 13%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 14%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 15%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 16%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 17%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 18%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 19%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 20%.

[000560] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается примерно на 13% после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 450 мкл на путамен и общей дозе $7{,}5\times10^{11}$ векторных геномов.

[000561] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается на 50-60% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 50%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 51%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 52%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 53%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 54%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 55%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 56%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 57%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 58%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене

составляет примерно 59%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 60%.

[000562] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается примерно на 56% после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $1,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000563] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается на 70-85% после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 70%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 71%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 72%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 73%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 74%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 75%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 76%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 77%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 78%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 79%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 80%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 81%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 82%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 83%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 84%. В качестве неограничивающего примера увеличение активности фермента AADC в путамене составляет примерно 85%.

[000564] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения активность фермента AADC в путамене у субъекта увеличивается примерно на 79% после введения

согласно настоящему изобретению при объеме дозы до 900 мкл на путамен и общей дозе $4,5\times10^{12}$ векторных геномов.

[000565] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения уровень дофамина у субъекта увеличивается после введения согласно настоящему изобретению. В качестве неограничивающего примера количество дофамина увеличилось на 10-20%, 15-25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 40-50%, 45-55%, 50-60%, 55-65%, 60-70%, 65-75%, 70-80%, 75-85%, 80-90%, 85-95%, 90-100% или 95-100%.

Циркадный ритм и циклы сна и бодрствования

[000566] Циркадные ритмы представляют собой физические, психические и поведенческие изменения, которые обычно соответствуют 24-часовому циклу. Циркадные ритмы могут влиять на циклы сна и бодрствования, высвобождение гормонов, температуру тела и другие функции организма. Изменения циркадного ритма могут вызывать состояния и/или нарушения, такие как, но не ограничиваясь ими, нарушения сна (например, бессонница), депрессия, биполярное нарушение, сезонное аффективное нарушение, ожирение и диабет.

[000567] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV, описанные в настоящей заявке, можно применять для лечения бессонницы.

[000568] Цикл сна-бодрствования включает периоды сна и периоды бодрствования. Обычно в течение 24-часового периода общее количество часов сна меньше, чем общее количество часов бодрствования. В качестве неограничивающего примера цикл сна-бодрствования включает 7-9 часов сна и 15-17 часов бодрствования. В качестве неограничивающего примера цикл сна-бодрствования включает 8 часов сна и 16 часов бодрствования. В качестве неограничивающего примера цикл сна-бодрствования включает 8-10 часов сна и 14-16 часов бодрствования.

[000569] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения цикл сна-бодрствования субъекта улучшается с помощью введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке.

[000570] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения цикл сна-бодрствования субъекта регулируют с помощью введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера регуляция может представлять собой коррекцию большего количества периодов сна, происходящих ночью, и меньшего количества периодов сна, происходящих

[000571] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения цикл сна-бодрствования субъекта, которому ввели частицы AAV, описанные в настоящей заявке, улучшается по сравнению с циклом сна-бодрствования субъекта до введения частиц AAV.

В качестве неограничивающего примера субъект имеет увеличенный период сна и уменьшенный период бодрствования. В качестве другого неограничивающего примера субъект имеет уменьшенный период сна и увеличенный период бодрствования.

[000572] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения цикл сна-бодрствования субъекта, которому ввели частицы AAV, описанные в настоящей заявке, регулируется по сравнению с циклом сна-бодрствования субъекта до введения частиц AAV. В качестве неограничивающего примера продолжительность периодов сна и периодов бодрствования может быть примерно одинаковой (например, +/- 1 час) в течение по меньшей мере 2 дней. В качестве еще одного неограничивающего примера продолжительность периодов сна и периодов бодрствования для 24-часового периода может быть в пределах 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 1 часа, 1,5 часа или 2 часов относительно предыдущего 24-часового периода.

[000573] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество сна с быстрым движением глаз (REM), которое испытывает субъект в течение 24 часов, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. REM-сон обычно считается активным периодом сна, для которого характерна интенсивная мозговая активность с быстрыми и десинхронизированными мозговыми волнами. Взрослый индивидуум в среднем проводит примерно 20-25% своего общего суточного периода сна в режиме REM-сна. В качестве неограничивающего примера количество REM-сна уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество REM-сна уменьшается на 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%. В качестве неограничивающего примера количество REM-сна увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество REM-сна увеличивается на 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%.

[000574] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество не-REM (NREM) сна, которое субъект испытывает в течение 24-часового периода, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. NREM-сон обычно характеризуется снижением физиологической активности, поскольку мозговые волны, измеренные с помощью ЭЭГ, становятся медленнее и имеют большую

амплитуду. NREM имеет четыре стадии: стадия 1 это период сонливости или перехода от бодрствования к засыпанию, когда мозговые волны и мышечная активность начинают замедляться; стадия 2 это период неглубокого сна, при котором прекращаются движения глаз, а мозговые волны становятся медленнее с периодическими вспышками быстрых волн (иногда называемыми веретена сна); стадия 3 и стадия 4 (в совокупности называемые медленным сном) характеризуются наличием медленных мозговых волн (дельта-волн), перемежающихся с более мелкими и более быстрыми волнами, при которых отсутствуют движения глаз. Взрослый индивидуум в среднем проводит примерно 75-80% своего общего суточного периода сна в режиме NREM-сна и примерно половину своего общего суточного времени сна в режиме NREM-сна стадии 2.

[000575] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество NREM-сна, которое испытывает субъект, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM сна уменьшается на 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна увеличивается на 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%.

[000576] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество NREM-сна на стадии 1, которое испытывает субъект, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 1 уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 1 уменьшается на 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 1 увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 1 увеличивается на 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%,

10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%.

[000577] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество NREM-сна на стадии 2, которое испытывает субъект, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 2 уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 2 уменьшается на 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 2 увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 2 увеличивается на 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%.

[000578] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения количество NREM-сна на стадии 3 и 4, которое испытывает субъект, изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 3 и 4 уменьшается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 3 и 4 уменьшается на 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%. В качестве неограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 3 и 4 увеличивается на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% или более чем на 65%. В качестве ограничивающего примера количество NREM-сна на стадии 3 и 4 увеличивается на 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% или 40-60%.

[000579] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения периоды циклов NREM и REM у субъекта являются более стабильными после введения субъекту частиц AAV, описанных в настоящей заявке. Обычно циклы NREM и REM чередуются каждые 90-110 минут от четырех до шести раз за ночь.

V. НАБОРЫ И УСТРОЙСТВА

Наборы

[000580] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения предложены различные наборы для удобного и/или эффективного осуществления способов согласно настоящему изобретению. Как правило, наборы содержат достаточное количество и/или число компонентов, чтобы обеспечить пользователю возможность выполнения нескольких обработок субъекта (ов) и/или выполнения нескольких экспериментов.

[000581] Любая из частиц AAV согласно настоящему изобретению может содержаться в наборе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наборы могут дополнительно содержать реагенты и/или инструкции для создания и/или синтеза соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наборы также могут содержать один или более буферов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наборы согласно настоящему изобретению могут содержать компоненты для изготовления массивов или библиотек белков или нуклеиновых кислот и, соответственно, могут содержать, например, твердые подложки.

[000582] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения компоненты набора могут быть упакованы либо в водных средах, либо в лиофилизированной форме. Контейнерные средства наборов обычно будут включать по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутылку, шприц или другое контейнерное средство, в которое компонент может быть помещен и предпочтительно соответствующим образом разделен на аликвоты. Если имеется более одного компонента набора (реагент для введения метки или метка могут быть упакованы вместе), наборы обычно также могут содержать второй, третий или другие дополнительные контейнеры, в которые по отдельности могут быть помещены дополнительные компоненты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наборы также могут содержать второе контейнерное средство для размещения в нем стерильных, фармацевтически приемлемых буферов и/или других разбавителей. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения различные комбинации компонентов могут содержаться в одном или более флаконах. Наборы согласно настоящему изобретению обычно также могут включать средства для размещения в них соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению, например, белков, нуклеиновых кислот, и любые другие тщательно изолированные контейнеры с реагентами для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать пластмассовые контейнеры, изготовленные с помощью литья под давлением или выдувного формования, в которые помещены желаемые флаконы.

[000583] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения компоненты набора предложены в одном и/или более жидких растворах. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения жидкие растворы представляют собой водные растворы, причем особенно предпочтительными являются стерильные водные растворы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения компоненты набора могут быть предложены в виде сухого (их) порошка (ов). В случае если реагенты и/или компоненты предложены в виде сухих порошков, такие порошки могут быть восстановлены путем добавления подходящих объемов растворителя. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предусмотрено, что растворители также могут быть обеспечены в другом контейнерном средстве. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения красители для мечения обеспечены в виде сухих порошков. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предусмотрено, что в наборах согласно настоящему изобретению обеспечено 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 микрограмм, или не менее или не более указанных количеств, высушенного красителя. В таких вариантах реализации настоящего изобретения краситель затем может быть ресуспендирован в любом подходящем растворителе, таком как ДМСО.

[000584] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наборы могут включать инструкции для применения компонентов набора, а также применения любого другого реагента, не включенного в набор. Инструкции могут включать варианты, которые могут быть реализованы.

Устройства

[000585] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению можно комбинировать, наносить или встраивать в устройство. Устройства могут включать, но не ограничиваются ими, стенты, насосы и/или другие имплантируемые терапевтические устройства. Помимо этого частицы AAV могут быть доставлены субъекту в тот момент, когда он использует компрессионное устройство, такое как, но не ограничиваясь этим, компрессионное устройство для снижения вероятности тромбоза глубоких вен (ТГВ) у субъекта.

[000586] Согласно настоящему изобретению предложены устройства, которые могут включать частицы AAV. Эти устройства содержат стабильный состав частиц AAV, который может быть немедленно доставлен субъекту, нуждающемуся в этом, такому как пациент-человек.

[000587] Устройства для введения можно применять для доставки частиц AAV согласно настоящему изобретению в соответствии со схемами однократного, многократного или разделенного дозирования, изложенными в настоящей заявке.

[000588] Способы и устройства, известные в данной области техники для многократного введения в клетки, органы и ткани, предусмотрены для применения в комбинации со способами и композициями, раскрытыми в настоящей заявке в качестве вариантов реализации настоящего изобретения. Они включают, например, те способы и устройства, которые имеют несколько игл, гибридные устройства, в которых применяются, например, просветы или катетеры, а также устройства, в которых применяются механизмы, управляемые теплом, электрическим током или излучением.

[000589] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с применением устройства, такого как, но не ограничиваясь ими, стент, трубка, катетер, патрубок, тонкая трубочка, игла и/или канал. Способы применения этих устройств описаны в настоящей заявке и известны в данной области техники.

[000590] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением систем доставки, которые объединяют терапию под визуальным контролем и объединяют визуализацию, таких как, но не ограничиваясь ими, лазерные устройства, устройства для фокусированной ультразвуковой терапии под контролем МРТ (MRgFUS), эндоскопические устройства и устройства роботизированной хирургии.

[000591] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением системы для нейровмешательства CLEARPOINT® от MRI Interventions, Inc. Система нейровмешательства CLEARPOINT® может применяться по отдельности или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в настоящей заявке. Система нейровмешательства CLEARPOINT® помогает обеспечить стереотаксическое ориентирование при размещении и эксплуатации инструментов или устройств во время планирования и проведения нейрологических процедур.

[000592] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением стереотаксической роботизированной системы NEUROMATE® от Renishaw PLC. Система NEUROMATE® может применяться по отдельности или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера система NEUROMATE® может применяться с держателями

головы, предварительными сканированиями изображений КТ, насадками на раму, пультами и программным обеспечением для дистанционного управления.

[000593] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением устройства Elekta MICRODRIVE™ от Elekta AB. Устройство MICRODRIVE™ может применяться по отдельности или в комбинации с любыми другими способами введения и устройствами, описанными в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера устройство MICRODRIVE™ может применяться для размещения электродов (например, для записи с помощью микроэлектродов (MER), для имплантации электродов для макростимуляции и глубокой стимуляции головного мозга (DBS)), имплантации катетеров, трубок или электродов DBS с применением держателя A-P с перекрестиями (A-P Cross-Hairs Holder) для проверки положения, биопсий, инъекций и аспираций, поражения головного мозга, ориентации эндоскопа и радиохирургии с помощью гамма-ножа®.

[000594] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением стереотаксической минирамки AXIIIS® от MONTERIS® Medical, Inc. Стереотаксическую минирамку AXIIIS® можно применять по отдельности или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в настоящей заявке. Стереотаксическая минирамка AXIIIS® представляет собой устройство для выравнивания траектории, которое можно применять для лазерной коагуляции, биопсий, размещения катетера, имплантации электрода, эндоскопии и удаления сгустка. Минирамка обеспечивает 360-градусный интерфейс и обеспечивает доступ к нескольким внутричерепным мишенями с помощью простой корректировки. Кроме того, минирамка совместима с МРТ.

[000595] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением системы INTEGRA™ CRW® от Integra LifeSciences Corporation. Система INTEGRA™ CRW® может применяться по отдельности или в комбинации с любыми другими способами введения и устройствами, описанными в настоящей заявке. Система CRW® может применяться для различных приложений, таких как, но не ограничиваясь ими, стереотаксическая хирургия, микрохирургия, катетеризация и биопсия. Система CRW® разработана для обеспечения точности для тех, кто использует данную систему (например, стопорные винты для большого пальца, масштабирование по верньерной шкале, фиксация с помощью двух болтов и цельная рама).

[000596] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением системы-решения EPOCH® от Stereotaxis, Inc, которая может включать магнитную навигационную систему NIOBE® ES, роботизированную навигационную систему VDRIVE® и/или информационное решение ODYSSEY® (все от Stereotaxis, Inc.). Систему-решение EPOCH® можно применять по отдельности или в комбинации с любыми другими способами введения и устройствами, описанными в настоящей заявке. В качестве неограничивающего примера магнитная навигационная система NIOBE® ES может применяться для точного контакта с субъектом. В качестве другого неограничивающего примера магнитная система NIOBE® ES может применяться с роботизированной навигационной системой VDRIVE® для обеспечения точного перемещения и устойчивости.

[000597] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением рабочей станции NeuroStation, в которой применяются безрамочные стереотаксические методы, чтобы обеспечить ориентацию с помощью изображений для приложений, таких как, но не ограничиваясь ими, хирургическое планирование, биопсии, краниотомии, эндоскопия, интраоперационная ультразвуковая и лучевая терапия.

[000598] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением роботизированной стереотаксической системы, такой как, но не ограничиваясь этим, устройство, описанное в патенте США № 5,078,140, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Роботизированная рука устройства может применяться для точной ориентации хирургических инструментов или других инструментов, используемых для проведения процедуры.

[000599] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту с применением автоматической системы доставки, такой как, но не ограничиваясь этим, устройство, описанное в патенте США № 5,865,744, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Основываясь на изображениях, собранных системой доставки, компьютер корректирует введение иглы на соответствующую глубину для конкретного субъекта.

[000600] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту, который одновременно использует во время введения и/или использует в течение периода времени

до и/или после введения компрессионное устройство, такое как, но не ограничиваясь этим, компрессионное устройство, которое снижает вероятность тромбоза глубоких вен (ТГВ) у субъекта. Компрессионное устройство может применяться в течение по меньшей мере 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов или более 8 часов перед введением частиц AAV субъекту. Компрессионное устройство может применяться в течение по меньшей мере 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель, 3 недель или месяца после введения частиц AAV. В качестве неограничивающего примера компрессионное устройство используется одновременно во время процедуры доставки частиц AAV. В качестве другого неограничивающего примера компрессионное устройство используется перед введением частиц AAV. В качестве другого неограничивающего примера компрессионное устройство используется после введения частиц AAV. В качестве другого неограничивающего примера компрессионное устройство используется до, во время и после введения частиц AAV.

[000601] Неограничивающие примеры компрессионных устройств включают компрессионное устройство периодического действия ActiveCare +S.F.T., пневматическое компрессионное устройство ActiveCare +S.F.T, DVTlite's Venowave, компрессионный насос-систему для KCI, систему Aircast VenaFlow, компрессионную систему SCD Express или оборудование для пневматической компрессионной терапии от Bio Compression Systems, Inc. (например, насос может быть выбран из модели SC-2004, модели SC-2004-FC, модели SC-3004, модели SC-3004-FC, модели SC-2008, модели SC-2008-DL, модели SC-3008-T, системы BioCryo, модели IC-BAP-DL или multi-flo DVT combo IC_1545-DL, и накладка, используемая с насосом, может представлять собой 4-камерную, 8-камерную накладку BioCryo, Multi-Flo или BioArterial).

[000602] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены субъекту с применением устройства для доставки частиц AAV и сборного узла для фиксации головы. Сборный узел для фиксации головы может представлять собой, но не ограничивается ими, любой из сборных узлов для фиксации головы, продаваемых MRI Interventions, Inc. В качестве неограничивающего примера сборный узел для фиксации головы может представлять собой любой из сборных узлов, описанных в патентах США №№ 8,099,150, 8,548,569 и 9,031,636 и международных публикациях патентов №№ WO201108495 и WO2014014585, содержание каждого из

которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Сборный узел для фиксации головы может применяться в комбинации с MRI-совместимым сверлом, таким как, но не ограничиваясь ими, MRI-совместимые сверла, описанные в международной публикации патента № WO2013181008 и публикации патента США № US20130325012, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000603] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением способа, системы и/или компьютерной программы для ориентации устройства к целевой точке на субъекте, чтобы доставить частицы AAV. В качестве неограничивающего примера способ, система и/или компьютерная программа могут представлять собой способы, системы и/или компьютерные программы, описанные в патенте США № 8,340,743, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Способ может включать: определение целевой точки в теле и эталонной точки, при этом целевая точка и эталонная точка определяют плановую линию траектории (PTL), проходящую через каждую из них; определение плоскости визуализации, причем PTL пересекает плоскость визуализации в точке визирования; установление направляющего устройства относительно тела для перемещения относительно PTL, причем направляющее устройство не пересекает плоскость визуализации; определение точки пересечения (GPP) между направляющей осью и плоскостью визуализации; и выравнивание GPP с точкой визирования в плоскости визуализации.

[000604] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены субъекту с применением устройства для конвекционной доставки. Неограничивающие примеры нацеленной доставки лекарственных препаратов с применением конвекции описаны в публикациях патентов США №№ US20100217228, US20130035574 и US20130035660 и международных публикациях патентов № WO2013019830 и WO2008144585, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000605] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения субъект может быть подвергнут визуализации до, во время и/или после доставки частиц AAV. Способ визуализации может представлять собой способ, известный в данной области техники и/или описанный в настоящей заявке, такой как, но не ограничиваясь этим, магнитно-резонансную томографию (МРТ). В качестве неограничивающего примера визуализация может применяться для оценки терапевтического эффекта. В качестве другого неограничивающего примера визуализация может применяться для облегченной доставки частиц AAV.

[000606] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением устройства под контролем МРТ. Неограничивающие примеры устройств под контролем МРТ описаны в патентах США №№ 9,055,884, 9,042,958, 8,886,288, 8,768,433, 8,396,532, 8,369,930, 8,374,677 и 8,175,677 и заявке на патент США № US20140024927, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. В качестве неограничивающего примера устройство под контролем МРТ может предоставлять данные в режиме реального времени, такие как те, которые описаны в патентах США №№ 8,886,288 и 8,768,433, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. В качестве другого неограничивающего примера устройство или систему под контролем МРТ можно применять с нацеливающей канюлей, такой как системы, описанные в патентах США №№ 8,175,677 и 8,374,677, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. В качестве еще одного неограничивающего примера устройство под контролем МРТ включает направляющую траекторную рамку, чтобы направить устройство для вмешательства, описанное, например, в патенте США № 9,055,884 и заявке на патент США № US20140024927 содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000607] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением МРТ-совместимого сборного наконечника. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых сборных наконечников описаны в публикации патента США № US20140275980, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000608] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением канюли, которая является МРТ-совместимой. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых канюль включают те, которые описаны в международной публикации патента № WO2011130107, содержание которого полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000609] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением катетера, который является МРТ-совместимым. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых катетеров включают те, которые описаны в международной публикации патента № WO2012116265, публикации патента США № 8,825,133 и публикации патента США № US20140024909, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000610] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением устройства с удлиненным трубчатым корпусом и диафрагмой, описанного в публикациях патентов США №№ US20140276582 и US20140276614, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000611] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены с применением МРТ-совместимой системы локализации и/или ориентирования, таких как, но не ограничиваясь ими, системы, описанные в публикациях патентов США №№ US20150223905 и US20150230871, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. В качестве неограничивающего примера МРТ-совместимые системы локализации и/или ориентирования могут содержать крепление, приспособленное для фиксации на пациенте, нацеливающую канюлю с просветом, сконфигурированную для прикрепления к креплению, чтобы иметь возможность контролируемого перемещения по меньшей мере в трех измерениях, и удлиненный зонд, сконфигурированный с возможностью плотного продвижения за счет скольжения и втягивания в просвет нацеливающей канюли, причем удлиненный зонд содержит по меньшей мере один из стимулирующего или регистрирующего электродов.

[000612] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены субъекту с применением траекторной рамки, описанной в публикациях патентов США №№ US20150031982 и US20140066750 и международных публикациях патентов №№ WO2015057807 и WO2014039481, содержание каждого из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[000613] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения частицы AAV могут быть доставлены субъекту с применением генной пушки.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[000614] В различных местах в настоящем описании заместители соединений согласно настоящему изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предусмотрено, что настоящее изобретение включает каждую отдельную субкомбинацию членов таких групп и диапазонов.

[000615] *Примерно*: в настоящей заявке термин «примерно» означает +/- 10% от указанного значения.

[000616] *Активность*: в настоящей заявке термин «активность» относится к условию, при котором какие-либо события происходят или их осуществляют. Композиции,

описанные в настоящей заявке, могут обладать активностью, и эта активность может включать одно или более биологических событий.

[000617] *Аденоассоциированный вирус*: в настоящей заявке термин «аденоассоциированный вирус» или «AAV» относится к членам рода зависимых вирусов, включая любую частицу, последовательность, ген, белок или компонент, происходящий из них. В настоящей заявке термин «частица AAV» включает капсид и полинуклеотид. Частица AAV может происходить из любого серотипа, описанного в настоящей заявке или известного в данной области техники, включая комбинации серотипов (т. е. «псевдотипированный» AAV), или из различных геномов (например, одноцепочечные или самокомплементарные). Помимо этого частица AAV может быть дефектна по репликации и/или нацелена.

[000618] *Введенный в комбинации*: в настоящей заявке термин «введенный в комбинации» или «комбинированное введение» означает, что два или более агентов (например, AAV) вводят субъекту одновременно или в пределах некоторого интервала времени так, что может иметь место наложение эффекта каждого агента на пациента и/или субъекта в какой-то момент времени при одновременном воздействии обоих агентов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения их вводят с интервалом примерно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минута или в течение примерно 24 часов, 12 часов, 6 часов, 3 часов после введения по меньшей мере одной дозы одного или более других агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения введение осуществляют с помощью перекрывающихся схем дозирования. В настоящей заявке термин «схема дозирования» относится к множеству доз, разнесенных во времени. Такие дозы могут быть введены через равные промежутки времени или могут включать один или более перерывов при введении. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения введения агентов разделены незначительным интервалом времени так, что достигается комбинаторный (например, синергический) эффект.

[000619] *Уменьшение*: в настоящей заявке термин «уменьшение» или «уменьшающий» относится к уменьшению степени тяжести по меньшей мере одного показателя состояния или заболевания. Например, применительно к нейродегенеративному нарушению уменьшение включает снижение потери нейронов.

[000620] *Животное*: в настоящей заявке термин «животное» относится к любому члену Царства животных. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения «животное» относится к человеку на любой стадии развития. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения «животное» относится к

животным, отличным от человека, на любой стадии развития. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения животное, отличное от человека, представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата или свинью). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения животные включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб и червей. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения животное представляет собой трансгенное животное, генетически модифицированное животное или клон.

[000621] *Антисмысловая цепь*: в настоящей заявке термин «антисмысловая цепь» или «первая цепь» или «направляющая цепь» молекулы киРНК относится к цепи, которая по существу комплементарна участку из примерно 10-50 нуклеотидов, например, примерно 15-30, 16-25, 18-23 или 19-22 нуклеотидов иРНК гена, который является мишенью для подавления. Антисмысловая цепь или первая цепь имеет последовательность, достаточно комплементарную желательной последовательности иРНК-мишени, чтобы направлять специфичное для мишени подавление, например, достаточно комплементарную для запуска разрушения желательной иРНК-мишени с помощью механизма или процесса РНКи.

[000622] *Приблизительно:* в настоящей заявке термин «приблизительно» или «примерно», применительно к одному или более значениям, представляющим интерес, относится к значению, которое близко к указанному эталонному значению. Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения термин «приблизительно» или «примерно» относится к диапазону значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или менее в любом направлении (больше или меньше) от указанного эталонного значения, если не указано иное или если иное не очевидно из контекста (кроме случаев, когда это число будет превышать 100% от возможного значения).

[000623] *Ассоциированный с*: в настоящей заявке термин «ассоциированный с», «конъюгированный», «связанный», «соединенный» и «закрепленный», при использовании в отношении двух или более групп, означает, что группы физически ассоциированы или соединены друг с другом, либо непосредственно, либо через одну или более дополнительных групп, которые выполняют роль соединяющего агента, для образования структуры, которая является достаточно стабильной так, что группы остаются физически ассоциированными в условиях применения структуры, например, в физиологических условиях. «Ассоциация» необязательно должна осуществляться исключительно за счет непосредственной ковалентной химической связи. Это также может указывать на

образование ионной или водородной связи или связность на основании гибридизации, которые достаточно стабильны, чтобы «ассоциированные» объекты оставались физически ассоциированными.

[000624] *Бифункциональный*: в настоящей заявке термин «бифункциональный» относится к любому веществу, молекуле или группе, которые способны или поддерживают по меньшей мере две функции. Функции могут влиять на один и тот же результат или на другой результат. Структура, которая обеспечивает функцию, может быть одной и той же или разной.

[000625] *Биологически активный*: в настоящей заявке термин «биологически активный» относится к характеристике любого вещества (например, AAV), которое обладает активностью в биологической системе и/или организме. Например, вещество, которое при введении в организм оказывает биологическое воздействие на этот организм, считается биологически активным. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения полинуклеотид согласно настоящему изобретению может считаться биологически активным, если даже часть полинуклеотидов является биологически активной или имитирует активность, которую считают биологически целесообразной.

[000626] *Биологическая система*: В настоящей заявке термин «биологическая система» относится к группе органов, тканей, клеток, внутриклеточных компонентов, белков, нуклеиновых кислот, молекул (включая, но не ограничиваясь ими, биомолекулы), которые функционируют вместе для выполнения определенной биологической функции внутри клеточных мембран, клеточных компартментов, клеток, тканей, органов, систем органов, многоклеточных организмов или любого биологического объекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биологические системы представляют собой клеточные сигнальные пути, включающие внутриклеточные и/или внеклеточные сигнальные биомолекулы клеток. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биологические системы включают события передачи сигналов с участием фактора роста во внеклеточном/клеточном матриксе и/или клеточных нишах.

[000627] *Биомолекула*: в настоящей заявке термин «биомолекула» означает любую природную молекулу на основе аминокислот, нуклеиновых кислот, углеводов или липидов и тому подобного.

[000628] *Комплементарный и по существу комплементарный:* в настоящей заявке термин «комплементарный» относится к способности полинуклеотидов образовывать пары оснований друг с другом. Пары оснований, как правило, образованы за счет водородных связей между нуклеотидными звеньями в антипараллельных

полинуклеотидных цепях. Комплементарные полинуклеотидные цепи могут образовывать пары оснований по Уотсону-Крику (например, A с T, A с U, C с G) или любым другим способом, который позволяет образовывать дуплексы. Специалистам в данной области техники известно, что при использовании РНК, в отличие от ДНК, урацил, а не тимин, является основанием, которое считается комплементарным аденозину. Однако если U указан применительно к настоящему изобретению, подразумевается возможность замены T, если не указано иное. Идеальная комплементарность или 100% комплементарность относится к ситуации, при которой каждое нуклеотидное звено одной полинуклеотидной цепи может образовывать водородную связь с нуклеотидным звеном второй полинуклеотидной цепи. Менее идеальная комплементарность относится к ситуации, при которой некоторые, но не все, нуклеотидные звенья двух цепей могут образовывать водородные связи друг с другом. Например, для двух 20-членных цепей, если только две пары оснований на каждой цепи могут образовывать водородные связи друг с другом, цепи полинуклеотидов проявляют 10% комплементарность. В том же примере, если 18 пар оснований на каждой цепи могут образовывать водородные связи друг с другом, полинуклеотидные цепи проявляют 90% комплементарность. В настоящей заявке термин «по существу комплементарный» означает, что миРНК имеет последовательность (например, в антисмысловой цепи), которая достаточна для связывания желательной иРНК-мишени и запуска подавления РНК для иРНК-мишени.

[000629] *Соединение:* в настоящей заявке термин «соединение» относится к отдельной химической субстанции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения конкретное соединение может существовать в одной или более изомерных или изотопных формах (включая, но не ограничиваясь ими, стереоизомеры, геометрические изомеры и изотопы). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение обеспечено или применяется только в одной такой форме. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединение обеспечено или применяется в виде смеси двух или более таких форм (включая, но не ограничиваясь ими, рацемическую смесь стереоизомеров). Специалисты в данной области техники поймут, что некоторые соединения существуют в таких разных формах, проявляют различные свойства и/или виды активности (включая, но не ограничиваясь ими, виды биологической активности). В таких случаях специалист в данной области техники может выбрать или избежать конкретных форм соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединения, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически

активных исходных материалов известны в данной области техники, например, путем разделения рацемических смесей или стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящей заявке, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс-геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

[000630] Соединения согласно настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают, когда одинарная связь меняется местами с соседней двойной связью с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд.

[000631] Соединения согласно настоящему изобретению также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» относятся к атомам, имеющим одинаковый атомный номер, но разные массовые числа, возникающие из-за различного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

[000632] Соединения и соли согласно настоящему изобретению могут быть получены в комбинации с молекулами растворителя или воды с образованием сольватов и гидратов с помощью обычных способов.

[000633] *Консервативный*: в настоящей заявке термин «консервативный» относится к нуклеотидам или аминокислотным остаткам полинуклеотидной последовательности или полипептидной последовательности, соответственно, тем, которые являются неизменными в одном и том же положении двух или более сравниваемых последовательностей. Нуклеотиды или аминокислоты, которые являются относительно консервативными, представляют собой те, которые являются консервативными среди более родственных последовательностей, чем нуклеотиды или аминокислоты, встречающиеся в других местах последовательностей.

[000634] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения две или более последовательностей, о которых говорят, что они «полностью консервативны», если они на 100% идентичны друг другу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения две или более последовательностей, о которых говорят, что они «высококонсервативны», если они по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% идентичны друг другу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения две или более

последовательностей, о которых говорят, что они «высококонсервативны», если они примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 98% или примерно на 99% идентичны друг другу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения две или более последовательностей, о которых говорят, что они «консервативны», если они по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% идентичны друг другу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения две или более последовательностей, о которых говорят, что они «консервативны», если они примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 98% или примерно на 99% идентичны друг другу. Консервативность последовательности может относиться ко всей длине олигонуклеотида, полинуклеотида или полипептида или может применяться к их части, области или признаку.

[000635] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения консервативные последовательности не являются непрерывными. Специалисты в данной области техники способны оценить, как добиться выравнивания, когда при выравнивании непрерывных участков между последовательностями присутствуют пропуски, и выравнять соответствующие остатки, вне зависимости от присутствующих вставок или делеций.

[000636] Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения консервативные последовательности не являются непрерывными. Специалисты в данной области техники способны оценить, как добиться выравнивания, когда при выравнивании непрерывных участков между последовательностями присутствуют пропуски, и выравнять соответствующие остатки, вне зависимости от присутствующих вставок или делеций.

[000637] *Доставка:* в настоящей заявке «доставка» относится к действию или способу доставки соединения, такого как парвовирус, например, AAV и/или соединение, вещество, субстанция, группа, груз или целевой груз AAV, к мишени. Такая мишень может представлять собой клетку, ткань, орган, организм или систему (будь то биологическая или производственная).

[000638] *Агент для доставки*: в настоящей заявке термин «агент для доставки» относится к любому агенту или веществу, которое облегчает, по меньшей мере частично, доставку в условиях *in vivo* и/или *in vitro* полинуклеотида и/или одного или более веществ

(включая, но не ограничиваясь ими, соединения и/или композиции согласно настоящему изобретению, например, вирусные частицы или векторы экспрессии) к клеткам-мишеням.

[000639] *Дестабилизированный*: в настоящей заявке термин «нестабильный», «дестабилизировать» или «дестабилизирующая область» означает область или молекулу, которая менее стабильна, чем начальная, эталонная, дикого типа или нативная форма той же области или молекулы.

[000640] *Детектируемая метка*: в настоящей заявке «детектируемая метка» относится к одному или более маркерам, сигналам или группам, которые присоединены, встроены или ассоциированы с другой субстанцией, которая легко детектируется с помощью способов, известных в данной области техники, включая радиографию, флуоресценцию, хемилюминесценцию, ферментативную активность, абсорбцию, иммунологическое детектирование и тому подобное. Детектируемые метки могут включать радиоизотопы, флуорофоры, хромофоры, ферменты, красители, ионы металлов, лиганды, такие как биотин, авидин, стрептавидин и гаптены, квантовые точки и тому подобное. Детектируемые метки могут быть расположены в любом положении в субстанции, к которой они присоединены, в которую они встроены или с которой они ассоциированы. Например, при присоединении, встраивании или ассоциации с пептидом или белком они могут находиться внутри аминокислот, пептидов или белков или могут быть расположены на N- или C-концах.

[000641] *Схема дозирования:* в настоящей заявке термин «схема дозирования» представляет собой график введения или схему лечения, профилактики или паллиативной помощи, определенную врачом.

[000642] *Эффективное количество:* в настоящей заявке термин «эффективное количество» агента представляет собой количество, достаточное для достижения благоприятных или желательных результатов, например, при введении однократной дозы или многократных доз в клетку субъекта, при излечении, уменьшении, облегчении или улучшении одного или более симптомов нарушения, клинических результатов, и, как таковое, «эффективное количество» зависит от ситуации, в которой оно применяется. Например, в случае введения агента, который лечит болезнь Паркинсона, эффективное количество агента представляет собой, например, количество, достаточное для достижения лечения болезни Паркинсона, как определено в настоящей заявке, по сравнению с ответом, полученным без введения агента.

[000643] *Инкапсулировать*: в настоящей заявке термин «инкапсулировать» означает заключать, окружать или упаковывать.

[000644] *Модифицированный*: в настоящей заявке варианты реализации являются «модифицированными», когда они сконструированы, чтобы иметь признак или свойство, будь то структурное или химическое, которое отличается от начальной, дикого типа или нативной молекулы. Таким образом, модифицированные агенты или субстанции представляют собой те, конструирование и/или получение которых включает манипуляции человека.

[000645] *Эпитоп:* в настоящей заявке термин «эпитоп» относится к поверхности или области на молекуле, которая способна взаимодействовать с биомолекулой. Например, белок может содержать одну или более аминокислот, например, эпитоп, который взаимодействует с антителом, например, биомолекулой. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, применительно к белку или белковому модулю, эпитоп может содержать линейный участок аминокислот или трехмерную структуру, образованную сложенными аминокислотными цепями.

[000646] *Экспрессия:* в настоящей заявке термин «экспрессия» последовательности нуклеиновой кислоты относится к одному или более из следующих событий: (1) выработка матрицы РНК на основании последовательности ДНК (например, путем транскрипции); (2) процессинг транскрипта РНК (например, путем сплайсинга, редактирования, образования 5'-кэпа и/или процессинга 3'-конца); (3) трансляция РНК в полипептид или белок; (4) складывание полипептида или белка; и (5) посттрансляционная модификация полипептида или белка.

[000647] *Признак:* в настоящей заявке термин «признак» относится к характеристике, свойству или отличительному элементу.

[000648] *Состав:* в настоящей заявке термин «состав» включает по меньшей мере один полинуклеотид и/или соединение, и/или композицию согласно настоящему изобретению (например, вектор, частицу AAV и т. д.) и агент для доставки.

[000649] *Фрагмент:* в настоящей заявке термин «фрагмент» относится к непрерывной части целого. Например, фрагменты белков могут содержать полипептиды, полученные путем расщепления полноразмерного белка, выделенного из культивируемых клеток. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фрагмент белка содержит по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 или более аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фрагменты антитела включают части антитела, подвергнутые ферментативному расщеплению или синтезированные как таковые.

[000650] *Функциональный:* в настоящей заявке «функциональная» биологическая молекула представляет собой биологическую молекулу и/или субстанцию, имеющую структуру и форму, в которых она проявляет свойство и/или активность, которыми она характеризуется.

[000651] *Экспрессия гена:* термин «экспрессия гена» относится к процессу, с помощью которого последовательность нуклеиновой кислоты подвергается успешной транскрипции и, в большинстве случаев, трансляции с образованием белка или пептида. Для лучшего понимания, при ссылке на измерение «экспрессии гена», следует понимать, что измерения могут проводиться для нуклеинового продукта транскрипции, например, РНК или иРНК, или аминокислотного продукта трансляции, например, полипептидов или пептидов. Способы измерения количества или уровней РНК, иРНК, полипептидов и пептидов хорошо известны в данной области техники.

[000652] *Гомология:* в настоящей заявке термин «гомология» относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновых кислот (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. Согласно некоторым вариантам реализации полимерные молекулы считаются «гомологичными» друг другу, если их последовательности по меньшей мере на 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичны или сходны друг с другом. Термин «гомологичный» обязательно относится к сравнению по меньшей мере двух последовательностей (полинуклеотидных или полипептидных последовательностей). В соответствии с настоящим изобретением две полинуклеотидные последовательности считаются гомологичными, если полипептиды, которые они кодируют, по меньшей мере примерно на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или даже 99% гомологичны для по меньшей мере одного участка из по меньшей мере примерно 20 аминокислот. В некоторых вариантах гомологичные полинуклеотидные последовательности характеризуются способностью кодировать участок из по меньшей мере 4-5 уникально определенных аминокислот. Для полинуклеотидных последовательностей длиной менее 60 нуклеотидов гомология, как правило, определяется по способности кодировать участок из по меньшей мере 4-5 уникально определенных аминокислот. В соответствии с настоящим изобретением две белковые последовательности считаются гомологичными, если белки по меньшей мере примерно на 50%, 60%, 70%, 80% или 90% идентичны для по меньшей мере одного участка, состоящего из по меньшей мере примерно 20 аминокислот. Во многих вариантах реализации гомологичный белок может проявлять большую общую степень гомологии и высокую степень гомологии по меньшей мере на одном коротком участке, состоящем из

по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или более аминокислот. Согласно многим вариантам реализации гомологичные белки имеют один или более характерных элементов последовательности. В настоящей заявке термин «характерный элемент последовательности» относится к мотиву, присутствующему в родственных белках. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения наличие таких мотивов коррелирует с конкретной активностью (такой как биологическая активность).

[000653] *Идентичность:* в настоящей заявке термин «идентичность» относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами олигонуклеотидов и/или полинуклеотидов (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептидов. Вычисление процента идентичности двух полинуклеотидных последовательностей, например, можно выполнять путем выравнивания двух последовательностей для целей оптимального сравнения (например, пропуски могут быть введены в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания и неидентичные последовательности могут не учитываться для целей сравнения). Согласно определенным вариантам реализации настоящего изобретения длина последовательности, выравненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% от длины эталонной последовательности. Затем нуклеотиды сравнивают в соответствующих положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято нуклеотидом, аналогичным таковому в соответствующем положении во второй последовательности, то молекулы идентичны в этом положении. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества положений, идентичных между последовательностями, с учетом количества пропусков и длины каждого пропуска, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществлять с применением математического алгоритма. Например, процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями может быть определен с применением способов, таких как те, которые описаны в Computational Molecular Biology, под ред. Lesk, A. M., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, под ред. Smith, D. W., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, под ред. Griffin, A. M., and Griffin, H. G.,

Humana Press, New Jersey, 1994; и Sequence Analysis Primer, под ред. Gribskov, M. and Devereux, J., M Stockton Press, New York, 1991; каждый из которых полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки. Например, процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями может быть определен, например, с применением алгоритма Meyers and Miller (CABIOS, 1989, 4:11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с применением таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за введение пропуска 4. Согласно другому варианту процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями может быть определен с применением программы GAP в программном пакете GCG с применением матрицы NWSgapdna.CMP. Способы, обычно применяемые для определения процента идентичности между последовательностями, включают, но не ограничиваются ими, способы, раскрытые в работе Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988); полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки. Методики определения идентичности кодифицированы в общедоступных компьютерных программах. Примеры компьютерного программного обеспечения для определения гомологии между двумя последовательностями включают, но не ограничиваются ими, пакет программ GCG, Devereux, J., *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 12(1), 387 (1984), BLASTP, BLASTN и FASTA Altschul, S. F. *et al.*, *J. Molec. Biol.*, 215, 403 (1990).

[000654] *Ингибировать экспрессию гена*: в настоящей заявке выражение «ингибировать экспрессию гена» означает вызывать снижение количества продукта экспрессии гена. Продукт экспрессии может представлять собой РНК, транскрибированную с гена (например, иРНК), или полипептид, транслированный с иРНК, транскрибированной с гена. Как правило, снижение уровня иРНК приводит к снижению уровня полипептида, транслируемого с него. Уровень экспрессии может быть определен с применением стандартных методик измерения иРНК или белка.

[000655] *In vitro*: в настоящей заявке термин «*in vitro*» относится к событиям, которые происходят в искусственной среде, например, в пробирке или реакционном сосуде, в культуре клеток, в чашке Петри и т. д., а не в организме (например, животном, растении или микробе).

[000656] *In vivo:* в настоящей заявке термин «*in vivo*» относится к событиям, которые происходят в организме (например, животном, растении или микробе, или их клетке или ткани).

[000657] *Выделенный:* в настоящей заявке термин «выделенный» является синонимом «отделенный», но подразумевает логический вывод, что отделение было осуществлено человеком. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения выделенное

вещество или субстанция представляет собой то (ту), которое (ая) было (а) отделено (а) по меньшей мере от некоторых компонентов, с которыми оно (она) ранее было (а) ассоциировано (а) (будь то в природе или в экспериментальных условиях). Выделенные вещества могут иметь различную степень чистоты по отношению к веществам, с которыми они были ассоциированы. Выделенные вещества и/или субстанции могут быть отделены от по меньшей мере примерно 10%, примерно 20%, примерно 30%, примерно 40%, примерно 50%, примерно 60%, примерно 70%, примерно 80%, примерно 90% или более других компонентов, с которыми они были изначально ассоциированы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения степень чистоты выделенных агентов составляет более чем примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 91%, примерно 92%, примерно 93%, примерно 94%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99% или более чем примерно 99%. В настоящей заявке вещество является «чистым», если оно по существу не содержит другие компоненты.

[000658] *По существу выделенный*: под «по существу выделенный» подразумевают, что соединение по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или детектировано. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением согласно настоящему изобретению. Существенное отделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются обычными в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения выделение вещества или субстанции включает разрушение химических ассоциаций и/или связей. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения выделение включает только отделение от компонентов, с которыми ранее было комбинировано выделенное вещество или субстанция, и не включает такое разрушение.

[000659] *Модифицированный:* в настоящей заявке термин «модифицированный» относится к измененному состоянию или структуре молекулы или субстанции согласно настоящему изобретению по сравнению с исходной или эталонной молекулой или субстанцией. Молекулы могут быть модифицированы многими способами, включая химически, структурно и функционально. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения соединения и/или композиции согласно настоящему

изобретению модифицированы путем введения неприродных аминокислот или неприродных нуклеотидов.

[000660] *Мутация:* в настоящей заявке термин «мутация» относится к изменению и/или модуляции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутации могут представлять собой изменения и/или модуляции белков (включая пептиды и полипептиды) и/или нуклеиновых кислот (включая полинуклеиновые кислоты). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения мутации включают изменения и/или модуляции последовательности белка и/или нуклеиновой кислоты. Такие изменения и/или модуляции могут содержать добавление, замену и/или делецию одной или более аминокислот (в случае белков и/или пептидов) и/или нуклеотидов (в случае нуклеиновых кислот и/или полинуклеиновых кислот). В вариантах реализации настоящего изобретения, в которых мутации содержат добавление и/или замену аминокислот и/или нуклеотидов, такие добавления и/или замены могут содержать 1 или более аминокислотных и/или нуклеотидных остатков и могут включать модифицированные аминокислоты и/или нуклеотиды.

[000661] *Природный:* в настоящей заявке «природный» означает существующий в природе без искусственной помощи или участия человека.

[000662] *Позвоночное, отличное от человека*: в настоящей заявке «позвоночное, отличное от человека», включает всех позвоночных, кроме *Homo sapiens*, включая дикие и одомашненные виды. Примеры позвоночных, отличных от человека, включают, но не ограничиваются ими, млекопитающих, таких как альпака, бантенг, бизон, верблюд, кошка, крупный рогатый скот, олень, собака, осел, гаял, коза, морская свинка, лошадь, лама, мул, свинья, кролик, северный олень, овца, буйвол и як.

[000663] *Нуклеиновая кислота:* в настоящей заявке термины «нуклеиновая кислота», «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» относятся к любым полимерам нуклеиновых кислот, состоящим из полидезоксирибонуклеотидов (содержащих 2-дезокси-D-рибозу) или полирибонуклеотидов (содержащих D-рибозу), или любого другого типа полинуклеотида, который представляет собой N-гликозид пуринового или пиримидинового основания, или модифицированных пуриновых или пиримидиновых оснований. Не предусмотрено какое-либо различие в отношении длины между терминами «нуклеиновая кислота», «полинуклеотид» и «олигонуклеотид», и эти термины будут использоваться взаимозаменяемо. Эти термины относятся только к первичной структуре молекулы. Таким образом, эти термины включают двухцепочечную и одноцепочечную ДНК, а также двухцепочечную и одноцепочечную РНК.

[000664] *Нецелевой*: в настоящей заявке выражение «нецелевой» относится к любому непреднамеренному эффекту на любую одну или более мишеней, генов и/или клеточных транскриптов.

[000665] *Открытая рамка считывания*: в настоящей заявке термин «открытая рамка считывания» или «ORF» относится к последовательности, которая не содержит стоп-кодон в данной рамке считывания.

[000666] *Функционально соединенный*: в настоящей заявке выражение «функционально соединенный» относится к функциональной связи между двумя или более молекулами, конструкциями, транскриптами, субстанциями, группами или т. п.

[000667] *Частица*: в настоящей заявке «частица» представляет собой вирус, состоящий по меньшей мере из двух компонентов: белкового капсида и полинуклеотидной последовательности, заключенной в капсид.

[000668] *Пациент*: в настоящей заявке термин «пациент» относится к субъекту, который может обращаться за лечением или нуждается в лечении, которому требуется лечение, который получает лечение, который получит лечение, или к субъекту, который находится под наблюдением квалифицированного специалиста по конкретному заболеванию или состоянию, такому как, например, болезнь Паркинсона.

[000669] *Целевой груз*: в настоящей заявке термин «целевой груз» относится к одному или более полинуклеотидам или полинуклеотидным областям, кодируемым вирусным геномом или внутри него, или продукту экспрессии такого полинуклеотида или полинуклеотидной области, например, трансгену, полинуклеотиду, кодирующему полипептид или мультипептид, или модулирующую нуклеиновую кислоту, или регулирующую нуклеиновую кислоту.

[000670] *Конструкция целевого груза*: в настоящей заявке «конструкция целевого груза» представляет собой одну или более полинуклеотидных областей, кодирующих или содержащих целевой груз, которая фланкирована с одной или обеих сторон последовательностью инвертированных концевых повторов (ITR). Конструкция целевого груза представляет собой матрицу, которая реплицируется в клетке, в которой вырабатывается вирус, для получения вирусного генома.

[000671] *Вектор конструкции целевого груза*: в настоящей заявке термин «вектор конструкции целевого груза» представляет собой вектор, кодирующий или содержащий конструкцию целевого груза, и регуляторные области для репликации и экспрессии в бактериальных клетках.

[000672] *Вектор экспрессии конструкции целевого груза:* в настоящей заявке термин «вектор экспрессии конструкции целевого груза» представляет собой вектор,

кодирующий или содержащий конструкцию целевого груза, который дополнительно содержит одну или более полинуклеотидных областей, кодирующих или содержащих компоненты для экспрессии вируса в клетке, в которой вирус реплицируется.

[000673] *Пептид*: в настоящей заявке «пептид» содержит 50 или менее аминокислот в длину, например, примерно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот в длину.

[000674] *Фармацевтически приемлемый*: выражение «фармацевтически приемлемый» используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

[000675] *Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества*: в настоящей заявке выражение «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к любому ингредиенту, отличному от соединений и/или активных агентов (например, описанных в настоящей заявке), присутствующему в фармацевтических композициях и по существу нетоксичному и не вызывающему воспаление у субъекта, такого как пациент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой носители, способные суспендировать и/или растворять активные агенты. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связывающие вещества, покрытия, добавки для прессования, разрыхлители, красители (краски), смягчающие средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусовые добавки, ароматизаторы, вещества, способствующее скольжению (усилители сыпучести), смазочные материалы, консерванты, печатные чернила, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратационную воду. Примерные вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармеллозу, сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен, микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, предварительно желатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, крахмал гликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный),

стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

[000676] *Фармацевтически приемлемые соли*: фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке. В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным или формам раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму (например, полученную путем взаимодействия свободной основной группы с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Типичные кислотно-аддитивные соли включают ацетат, уксусную кислоту, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензолсульфоновую кислоту, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, полусульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканоат, соли валериановой кислоты и тому подобное. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное, а также нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь ими, аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, этиламин и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включает обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению может представлять собой синтезированную соль, полученную из исходного соединения, которое содержит основную группу или кислотную группу, с помощью обычных химических способов. Обычно такие соли могут быть получены при взаимодействии этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом

растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl and C.G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008, и Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977), каждый из который полностью включен в настоящую заявку посредством ссылки.

[000677] *Фармацевтически приемлемый сольват*: в настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый сольват» относится к кристаллической форме соединения согласно настоящему изобретению, в которой молекулы подходящего растворителя встроены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически переносимым во введенной дозировке. Например, сольваты могут быть получены путем кристаллизации, перекристаллизации или осаждения из раствора, который содержит органические растворители, воду или их смесь. Примеры подходящих растворителей включают этанол, воду (например, моно-, ди- и тригидраты), N-метилпирролидинон (NMP), диметилсульфоксид (ДМСО), N,N'-диметилформамид (DMF), N,N'-диметилацетамид (DMAC), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMEU), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-(1H)-пиримидинон (DMPU), ацетонитрил (ACN), пропиленгликоль, этилацетат, бензиловый спирт, 2-пирролидон, бензилбензоат и тому подобное. Если растворителем является вода, сольват упоминается как «гидрат». Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения растворитель, входящий в состав сольвата, относится к типу или присутствует в концентрации, который (ая) является физиологически переносимым (ой) для организма, которому вводят сольват (например, в стандартной лекарственной форме фармацевтической композиции).

[000678] *Фармакокинетический*: в настоящей заявке термин «фармакокинетический» относится к любому одному или более свойствам молекулы или соединения, поскольку он относится к определению метаболического пути веществ, введенных в живой организм. Фармакокинетика подразделяется на несколько областей, включая степень и скорость всасывания, распределение, метаболизм и выведение. Обычно это называется ADME, где: (A) всасывание это процесс проникновения вещества в кровоток; (D) распределение это дисперсия или распространение веществ по жидкостям и тканям организма; (M) метаболизм (или биотрансформация) представляет собой необратимое превращение исходных соединений в дочерние метаболиты; и (E) выделение (или выведение) относится к выведению веществ из организма. В редких случаях некоторые лекарственные препараты необратимо накапливаются в тканях организма.

[000679] *Физико-химический*: в настоящей заявке «физико-химический» означает или относится к физическому и/или химическому свойству.

[000680] *Предотвращение*: в настоящей заявке термин «предотвращение» относится к частичной или полной задержке начала инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала одного или более симптомов, признаков или клинических проявлений конкретной инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке начала одного или более симптомов, признаков или проявлений конкретной инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния; частичной или полной задержке прогрессирования инфекции, конкретного заболевания, нарушения и/или состояния; и/или уменьшению риска развития патологии, ассоциированной с инфекцией, заболеванием, нарушением и/или состоянием, таким как, например, болезнь Паркинсона.

[000681] *Пролекарство*: настоящее изобретение также включает пролекарства соединений, описанных в настоящей заявке. В настоящей заявке термин «пролекарства» относится к любому веществу, молекуле или субстанции, находящимся в форме предшественника этого вещества, молекулы или субстанции, которые смогут действовать в качестве терапевтического средства после химического или физического изменения. Пролекарства могут быть ковалентно связаны или изолированы каким-либо образом и высвобождают активную лекарственную группу или превращаются в нее перед, во время или после введения субъекту-млекопитающему. Получение и применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 из A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

[000682] *Пролиферировать*: в настоящей заявке термин «пролиферировать» означает рост, размножение, репликацию или увеличение либо причину роста, размножения, репликации или увеличения. «Пролиферативный» означает способность к пролиферации. «Антипролиферативный» означает наличие свойств, противоположных или противопоставленных пролиферативным свойствам.

[000683] *Профилактический:* в настоящей заявке «профилактический» относится к терапевтическому действию или порядку действий, применяемому для предотвращения распространения заболевания.

[000684] *Профилактика*: в настоящей заявке термин «профилактика» означает меру, предпринятую для поддержания здоровья и предотвращения распространения заболевания.

[000685] *Представляющий интерес белок*: в настоящей заявке термины «представляющие интерес белки» или «желательные белки» включают те, которые обеспечены в настоящей заявке, а также их фрагменты, мутанты, варианты и изменения.

[000686] *Очищенный*: в настоящей заявке термин «очищать», «очищенный», «очищение» означает делать по существу чистым или очищенным от нежелательных компонентов, загрязнения материала, примеси или дефектности.

«Очищенный» относится к состоянию чистоты. «Очистка» относится к способу придания чистоты.

[000687] *Область*: в настоящей заявке термин «область» относится к зоне или общей области. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, применительно к белку или белковому модулю, область может содержать линейную последовательность аминокислот по длине белка или белкового модуля или может содержать трехмерную область, эпитоп и/или кластер эпитопов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения области содержат концевые области. В настоящей заявке термин «концевая область» относится к областям, расположенным в концевых участках или на концах данного агента. Применительно к белкам концевые области могут содержать N- и/или С-концы. N-концы относятся к концевому участку белка, содержащему аминокислоту со свободной аминогруппой. С-концы относятся к концевому участку белка, содержащему аминокислоту со свободной карбоксильной группой. Следовательно, N- и/или С-концевые области могут содержать N- и/или С-концы, а также окружающие аминокислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N- и/или С-концевые области содержат от примерно 3 аминокислот до примерно 30 аминокислот, от примерно 5 аминокислот до примерно 40 аминокислот, от примерно 10 аминокислот до примерно 50 аминокислот, от примерно 20 аминокислот до примерно 100 аминокислот и/или по меньшей мере 100 аминокислот. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения N-концевые области могут содержать аминокислотные участки любой длины, которые включают N-конец, но не включают С-конец. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения С-концевые области могут содержать аминокислотные участки любой длины, которые включают С-конец, но не включают N-конец.

[000688] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, применительно к полинуклеотиду, область может содержать линейную последовательность нуклеиновых кислот по длине полинуклеотида или может содержать трехмерную область, вторичную структуру или третичную структуру. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения области содержат концевые

области. В настоящей заявке термин «концевая область» относится к областям, расположенным в концевых участках или на концах данного агента. Применительно к полинуклеотидам, концевые области могут содержать 5'- и 3'-концы. 5'-концы относятся к концевому участку полинуклеотида, содержащему нуклеиновую кислоту со свободной фосфатной группой. 3'-концы относятся к концевому участку полинуклеотида, содержащему нуклеиновую кислоту со свободной гидроксильной группой. Следовательно, 5'- и 3'-области могут содержать 5'- и 3'-концы, а также окружающие нуклеиновые кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения 5'- и 3'-концевые области содержат от примерно 9 нуклеиновых кислот до примерно 90 нуклеиновых кислот, от примерно 15 нуклеиновых кислот до примерно 120 нуклеиновых кислот, от примерно 30 нуклеиновых кислот до примерно 150 нуклеиновых кислот, от примерно 60 нуклеиновых кислот до примерно 300 нуклеиновых кислот и/или по меньшей мере 300 нуклеиновых кислот. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения 5'-области могут содержать участок нуклеиновой кислоты любой длины, который включает 5' конец, но не включает 3' конец. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения 3'-области могут содержать участок нуклеиновой кислоты любой длины, который включает 3'-конец, но не включает 5'-конец.

[000689] *РНК или молекула РНК*: в настоящей заявке термин «РНК» или «молекула РНК» или «молекула рибонуклеиновой кислоты» относится к полимеру рибонуклеотидов; термин «ДНК» или «молекула ДНК» или «молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты» относится к полимеру дезоксирибонуклеотидов. ДНК и РНК могут быть синтезированы естественным путем, например, путем репликации ДНК и транскрипции ДНК, соответственно; или могут быть химически синтезированы. ДНК и РНК могут быть одноцепочечными (т. е. оцРНК или оцДНК, соответственно) или многоцепочечными (например, двухцепочечными, т. е. дцРНК и дцДНК, соответственно). В настоящей заявке термин «иРНК» или «информационная РНК» относится к одноцепочечной РНК, которая кодирует аминокислотную последовательность одной или более полипептидных цепей.

[000690] *РНК-интерференция*: в настоящей заявке термин «РНК-интерференция» или «РНКи» относится к специфичному для последовательности регуляторному механизму, опосредуемому молекулами РНК, который приводит к ингибированию или интерференции, или «подавлению» экспрессии соответствующего гена, кодирующего белок.

[000691] *Образец*: в настоящей заявке термин «образец» относится к аликвоте, подгруппе или части, взятой из источника и/или предоставленной для анализа или обработки. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения образец

происходит из биологического источника, такого как ткань, клетка или составная часть (например, жидкость организма, включая, но не ограничиваясь ими, кровь, слизь, лимфатическую жидкость, синовиальную жидкость, спинномозговую жидкость, слюну, амниотическую жидкость, амниотическую пуповинную кровь, мочу, вагинальную жидкость и сперму). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения образец может представлять собой или содержать гомогенат, лизат или экстракт, полученный из целого организма или подгруппы его тканей, клеток или составных частей, или их фракции или части, включая, но не ограничиваясь ими, например, плазму сыворотку, спинномозговую жидкость, лимфатическую жидкость, внешние срезы кожи, дыхательного тракта, желудочно-кишечного тракта и мочеполового тракта, слезы, слюну, молоко, клетки крови, опухоли или органы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения образец представляет собой или содержит среду, такую как питательный бульон или гель, который может содержать клеточные компоненты, такие как белки или молекулу нуклеиновой кислоты. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения «первичный» образец представляет собой аликвоту источника. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первичный образец подвергают одной или более стадиям обработкам (например, разделение, очистка и т. д.), чтобы получить образец для анализа или другого применения.

[000692] *Самокомплементарная вирусная частица*: в настоящей заявке «самокомплементарная вирусная частица» представляет собой частицу, состоящую по меньшей мере из двух компонентов, белкового капсида и полинуклеотидной последовательности, кодирующей самокомплементарный геном, заключенный в капсид.

[000693] *Смысловая цепь:* в настоящей заявке термин «смысловая цепь» или «вторая цепь» или «пассажирская цепь» молекулы миРНК относится к цепи, которая комплементарна антисмысловой цепи или первой цепи. Антисмысловые и смысловые цепи молекулы миРНК гибридизуются с образованием дуплексной структуры. В настоящей заявке термин «дуплекс миРНК» включает цепь миРНК, имеющую достаточную комплементарность с участком из примерно 10-50 нуклеотидов иРНК гена, который является мишенью для подавления, и цепь миРНК, имеющую достаточную комплементарность для образования дуплекса с цепью миРНК.

[000694] *Сигнальные последовательности:* в настоящей заявке выражение «сигнальные последовательности» относится к последовательности, которая может направлять транспорт или локализацию.

[000695] *Единичная стандартная доза*: в настоящей заявке «единичная стандартная доза» представляет собой дозу любого терапевтического средства, введенного в одной

дозе/в одно время/одним путем/в одной точке контакта, т. е. однократное введение. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения единичная стандартная доза обеспечена в виде дискретной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, пластыря, заполненного шприца, флакона и т. д.).

[000696] *Сходство*: в настоящей заявке термин «сходство» относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Вычисление процента сходства полимерных молекул друг с другом может быть выполнено таким же способом, как и вычисление процента идентичности, за исключением того, что вычисление процента сходства учитывает консервативные замены, соответствующие пониманию в данной области техники.

[000697] *Малая/короткая интерферирующая РНК*: в настоящей заявке термин «малая/короткая интерферирующая РНК» или «миРНК» относится к молекуле РНК (или аналогу РНК), содержащей примерно 5-60 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов), которая способна направлять или опосредует РНКи. Предпочтительно молекула миРНК содержит примерно 15-30 нуклеотидов или аналогов нуклеотидов, более предпочтительно примерно 16-25 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов), еще более предпочтительно примерно 18-23 нуклеотида (или аналога нуклеотида) и еще более предпочтительно примерно 19-22 нуклеотида (или аналога нуклеотида) (например, 19, 20, 21 или 22 нуклеотида или аналога нуклеотида). Термин «короткая» миРНК относится к миРНК, содержащей 5-23 нуклеотида, предпочтительно 21 нуклеотид (или аналог нуклеотида), например, 19, 20, 21 или 22 нуклеотида. Термин «длинная» миРНК относится к миРНК, содержащей 24-60 нуклеотидов, предпочтительно примерно 24-25 нуклеотидов, например, 23, 24, 25 или 26 нуклеотидов. Короткие миРНК могут, в некоторых случаях, содержать менее 19 нуклеотидов, например, 16, 17 или 18 нуклеотидов или всего 5 нуклеотидов, при условии, что более короткая миРНК сохраняет способность опосредовать РНКи. Аналогичным образом, длинные миРНК могут, в некоторых случаях, содержать более 26 нуклеотидов, например, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или даже 60 нуклеотидов, при условии, что более длинная миРНК сохраняет способность опосредовать РНКи или трансляционную репрессию при отсутствии дальнейшего процессинга, например, ферментативного процессинга, как и короткая миРНК. миРНК могут представлять собой одноцепочечные молекулы РНК (оц-киРНК) или двухцепочечные молекулы РНК (дц-киРНК), содержащие смысловую цепь и антисмысловую цепь, которые гибридизуются с образованием дуплексной структуры, называемой дуплекс киРНК.

[000698] *Разделенная доза*: в настоящей заявке «разделенная доза» представляет собой разделение единичной стандартной дозы или общей суточной дозы на две или более доз.

[000699] *Стабильный*: в настоящем описании термин «стабильный» относится к соединению или субстанции, которое (ая) является достаточно устойчивым (ой), чтобы выдерживать выделение из реакционной смеси до подходящей степени чистоты, и предпочтительно пригодным (ой) для изготовления в виде эффективного терапевтического агента.

[000700] *Стабилизированный*: в настоящей заявке термин «стабилизировать», «стабилизированный», «стабилизированная область» означает придание стабильности или стабилизацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стабильность измеряется относительно абсолютного значения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стабильность измеряется относительно эталонного соединения или субстанции.

[000701] *Субъект*: в настоящей заявке термин «субъект» или «пациент» относится к любому организму, которому можно вводить композицию в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, приматы, отличные от человека, и человек) и/или растения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект может быть младенцем, новорожденным или ребенком в возрасте до 12 лет. В некоторых вариантах субъект может находиться внутриутробно.

[000702] *По существу*: в настоящей заявке термин «по существу» относится к качественному состоянию, проявляющему полную или почти полную выраженность или степень характеристики или свойства, представляющего интерес. Обычный специалист в области биологии поймет, что биологические и химические явления редко, если это вообще имеет место, доходят до завершения и/или продолжаются до завершенности или достигают или избегают абсолютного результата. Таким образом, термин «по существу» используется в настоящей заявке для обозначения потенциального недостатка завершенности, присущего многим биологическим и химическим явлениям.

[000703] *По существу равный*: в настоящей заявке термин относится к разнице по времени между дозами, термин означает «плюс/минус 2%».

[000704] *По существу одновременно*: в настоящей заявке относится к множеству доз, термин обычно означает в течение примерно 2 секунд.

[000705] *Страдающий*: индивидуум, который «страдает» заболеванием, нарушением и/или состоянием, представляет собой того, у которого был диагностирован или который проявляет один или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния, такого как, например, болезнь Паркинсона.

[000706] *Восприимчивый*: индивидуум, который «восприимчив» к заболеванию, нарушению и/или состоянию, представляет собой того, у которого не были диагностированы и/или который может не проявлять симптомы заболевания, нарушения и/или состояния, но склонный к развитию заболевания или его симптомов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения индивидуум, который восприимчив к заболеванию, нарушению и/или состоянию (например, раку), может характеризоваться одним или более из следующего: (1) генетическая мутация, ассоциированная с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (2) генетический полиморфизм, ассоциированный с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (3) повышенная и/или пониженная экспрессия и/или активность белка и/или нуклеиновой кислоты, ассоциированных с заболеванием, нарушением и/или состоянием; (4) привычки и/или виды образа жизни, ассоциированные с развитием заболевания, нарушения и/или состояния; (5) семейная история заболевания, нарушения и/или состояния; и (6) воздействие и/или заражение микробом, ассоциированным с развитием заболевания, нарушения и/или состояния. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения у индивидуума, который восприимчив к заболеванию, нарушению и/или состоянию, разовьется заболевание, нарушение и/или состояние. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения у индивидуума, который восприимчив к заболеванию, нарушению и/или состоянию, не разовьется заболевание, нарушение и/или состояние.

[000707] *Замедленное высвобождение*: в настоящей заявке термин «замедленное высвобождение» относится к профилю высвобождения фармацевтической композиции или соединения, который соответствует скорости высвобождения в течение определенного периода времени.

[000708] *Синтетический*: термин «синтетический» означает полученный, приготовленный и/или изготовленный человеком. Синтез полинуклеотидов или полипептидов или других молекул согласно настоящему изобретению может быть химическим или ферментативным.

[000709] *Нацеливание:* в настоящей заявке «нацеливание» означает способ конструирования и отбора последовательности нуклеиновой кислоты, которая будет гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью и вызывать желательный эффект.

[000710] *Клетки-мишени*: в настоящей заявке термин «клетки-мишени» относится к любой одной или более клеткам, представляющим интерес. Клетки могут быть обнаружены *in vitro*, *in vivo*, *in situ* или в ткани или органе организма. Организм может представлять собой животное, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно человека и наиболее предпочтительно пациента.

[000711] *Терапевтический агент*: термин «терапевтический агент» относится к любому агенту, который при введении субъекту обладает терапевтическим, диагностическим и/или профилактическим эффектом и/или вызывает желательный биологический и/или фармакологический эффект.

[000712] *Терапевтически эффективное количество*: в настоящей заявке термин «терапевтически эффективное количество» означает количество агента, который будет доставлен (например, нуклеиновой кислоты, лекарственного препарата, терапевтического агента, диагностического агента, профилактического агента и т. д.), достаточное, при введении субъекту, страдающему или восприимчивому к инфекции, заболеванию, нарушению и/или состоянию, для лечения, улучшения симптомов, диагностики, предотвращения и/или задержки начала инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния, такого как, например, болезнь Паркинсона. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество обеспечено в однократной дозе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения терапевтически эффективное количество вводят с помощью схемы дозирования, включающей множество доз. Специалисты в данной области техники поймут, что, в некоторых вариантах реализации, можно считать, что стандартная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество конкретного агента или субстанции, если она содержит количество, которое эффективно при введении в качестве части такой схемы дозирования.

[000713] *Терапевтически эффективный результат:* в настоящей заявке термин «терапевтически эффективный результат» означает результат, который является достаточным у субъекта, страдающего или восприимчивого к инфекции, заболеванию, нарушению и/или состоянию, для лечения, улучшения симптомов, диагностики, предотвращения и/или задержки начала инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния.

[000714] *Общая суточная доза*: в настоящей заявке «общая суточная доза» представляет собой количество, введенное или назначенное в 24-часовом периоде. Оно может быть введено как единичная стандартная доза.

[000715] *Трансфекция*: в настоящей заявке термин «трансфекция» относится к способам введения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку. Способы трансфекции включают, но не ограничиваются ими, химические способы, физические способы обработки и катионные липиды или смеси.

[000716] *Лечение*: в настоящей заявке термин «лечение» относится к частичному или полному облегчению, уменьшению, улучшению, облегчению, задержке начала, ингибированию прогрессирования, уменьшению степени тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или признаков конкретной инфекции, заболевания, нарушения и/или состояния. Например, «лечение» рака может относиться к ингибированию выживания, роста и/или распространения опухоли. Лечение может применяться у субъекта, у которого не проявляются признаки заболевания, нарушения и/или состояния, и/или у субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния, с целью уменьшения риска развития патологии, ассоциированной с заболеванием, нарушением и/или состоянием, таким как, например, болезнь Паркинсона.

[000717] *Немодифицированный*: в настоящей заявке «немодифицированный» относится к любому веществу, соединению или молекуле перед их изменением каким-либо образом. Немодифицированный может, но не всегда, относиться к дикому типу или нативной форме биомолекулы или субстанции. Молекулы или субстанции могут подвергаться серии модификаций, в результате чего каждое модифицированное вещество, соединение, молекула или субстанция может служить в качестве «немодифицированной» исходной молекулы для последующей модификации.

[000718] *Вектор*: в настоящей заявке «вектор» представляет собой любую молекулу или группу, которая транспортирует, трансдуцирует или иным образом действует как носитель гетерологичной молекулы. Векторы согласно настоящему изобретению могут быть получены рекомбинантно и могут быть основаны на исходной или эталонной последовательности аденоассоциированного вируса (AAV) и/или могут содержать ее. Такие исходные или эталонные последовательности AAV могут служить в качестве оригинальной, второй, третьей или последующей последовательности для конструирования векторов. В неограничивающих примерах такие исходные или эталонные последовательности AAV могут содержать любую одну или более из следующих последовательностей: полинуклеотидную последовательность, кодирующую полипептид или мультипептид, причем эта последовательность может быть дикого типа или может быть модифицирована из дикого типа, и такая последовательность может кодировать полноразмерную или частичную последовательность белка, белкового домена

или одной или более субъединиц белка; полинуклеотид, содержащий модулирующую или регулирующую нуклеиновую кислоту, последовательность которой может быть дикого типа или может быть модифицирована из дикого типа; и трансген, который может быть, но не обязательно, модифицирован из последовательности дикого типа. Эти последовательности AAV могут служить в качестве «донорной» последовательности одного или более кодонов (на уровне нуклеиновых кислот) или аминокислот (на уровне полипептидов) или «акцепторных» последовательностей одного или более кодонов (на уровне нуклеиновых кислот) или аминокислот (на уровне полипептидов).

[000719] *Вектор вирусной конструкции*: в настоящей заявке термин «вектор вирусной конструкции» представляет собой вектор, который содержит одну или более полинуклеотидных областей, кодирующих или содержащих белок Rep и/или Cap.

[000720] *Вектор экспрессии вирусной конструкции*: в настоящей заявке термин «вектор экспрессии вирусной конструкции» представляет собой вектор, который содержит одну или более полинуклеотидных областей, кодирующих или содержащих Rep и/или Cap, который дополнительно содержит одну или более полинуклеотидных областей, кодирующих или содержащих компоненты для вирусной экспрессии в клетке, в которой вирус реплицируется.

[000721] *Вирусный геном*: в настоящей заявке термин «вирусный геном» представляет собой полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR), по меньшей мере одну регуляторную последовательность и по меньшей мере один целевой груз. Вирусный геном получают путем репликации конструкции целевого груза из вектора экспрессии конструкции целевого груза. Вирусный геном кодирует по меньшей мере одну копию конструкции целевого груза.

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ

[000722] Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя только обычные эксперименты, много эквивалентов конкретных вариантов реализации настоящего изобретения в соответствии с изобретением, описанным в настоящей заявке. Подразумевается, что объем настоящего изобретения не ограничен вышеприведенным описанием, а изложен в прилагаемой формуле изобретения.

[000723] В формуле изобретения артикли (соответственно «a», «an» и «the» в исходном тексте на английском языке) могут означать один или более чем один, если не указано иное или иное не следует из контекста. Пункты формулы или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все члены группы присутствуют, применяются или иным

образом относятся к данному продукту или способу, если не указано иное или иное не следует из контекста. Настоящее изобретение включает варианты реализации, в которых строго один член группы присутствует, применяется или иным образом относится к данному продукту или способу. Настоящее изобретение включает варианты реализации, в которых более одного или все члены группы присутствуют, применяются или иным образом относятся к данному продукту или способу.

[000724] Также отмечается, что термин «содержащий» предусмотрен как открытый и разрешающий, но не требует включения дополнительных элементов или этапов. Если в настоящей заявке используется термин «содержащий», термин «состоящий из», таким образом, также охвачен и раскрыт.

[000725] Если не указано иное, все технические и научные термины используются в настоящей заявке в значении, соответствующем обычному пониманию специалиста в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в настоящей заявке для применения в настоящем изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области техники.

[000726] В тех случаях, когда приведены диапазоны, включены и конечные точки. Кроме того, следует понимать, что, если не указано иное или не очевидно из контекста и понимания обычного специалиста в данной области техники, значения, которые выражены как диапазоны, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах реализации настоящего изобретения с точностью до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если в контексте четко не указано иное.

[000727] Помимо этого следует понимать, что любой конкретный вариант реализации настоящего изобретения, который относится к предшествующему уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку такие варианты реализации настоящего изобретения считаются известными обычному специалисту в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение явно не изложено в настоящей заявке. Любой конкретный вариант реализации композиций согласно настоящему изобретению (например, любая кодируемая ими нуклеиновая кислота или белок согласно настоящему изобретению; любой способ получения; любой способ применения; и т. д.) может быть исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связан он или нет с наличием предшествующего уровня техники.

[000728] Все цитируемые источники, например, ссылки, публикации, базы данных, записи в базах данных и статьи, цитируемые в настоящей заявке, включены в эту заявку посредством ссылки, даже если это явно не указано в цитировании. В случае противоречивых утверждений цитированного источника и настоящей заявки, утверждение в настоящей заявке имеет преимущественную силу.

[000729] Заголовки разделов и таблиц не предназначены для ограничения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Конструирование целевых грузов: полинуклеотиды AADC

[000730] Полинуклеотиды AADC конструируют для включения по меньшей мере последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок AADC.

[000731] После конструирования последовательность модифицируют или синтезируют, или вставляют в плазмиду или вектор и вводят в клетку или организм. Подходящими плазмидами или векторами являются любые, которые трансдуцируют или трансфецируют клетку-мишень.

[000732] Можно применять частицы аденоассоциированного вируса (AAV).

[000733] Введение приводит к процессингу полинуклеотида AADC с получением белка AADC, который изменяет этиологию заболевания, в данном случае болезни Паркинсона.

[000734] В одном неограничивающем примере плазмиды, содержащие полинуклеотид AADC согласно настоящему изобретению имеют промотор CMV и кодируют AADC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения открытая рамка считывания иРНК белка AADC оптимизирована по кодонам.

[000735] Полинуклеотиды AADC, перечисленные от ITR до ITR, подходящие для применения в частицах AAV, включают те, которые приведены в таблице 2.

Таблица 2. Полинуклеотиды AADC от ITR до ITR

Конструкция	**SEQ ID NO**
Полинуклеотид AADC	979

[000736] Начальные и конечные положения различных областей полинуклеотидов AADC приведены относительно от ITR до ITR полинуклеотидов AADC, описанных в таблице 2. В таблице 3 ITR представляет собой инвертированный концевой повтор, MCS представляет собой сайт множественного клонирования, CMV представляет собой цитомегаловирус, Ie1 представляет собой немедленно ранний 1, чβ-глобин представляет собой бета-глобин человека, AADC представляет собой область, кодирующую полипептид AADC, и полиА представляет собой сигнал полиаденилирования.

Таблица 3. Составные области полинуклеотидов AADC

	Полинуклеотид AADC (SEQ ID NO: 979)			
Область	**Старт**	**Стоп**	**Длина области**	**SEQ ID NO области**
5′ ITR	1	141	141	980
MCS	189	206	18	981
Энхансер CMV	213	515	303	982
Промотор CMV	516	719	204	983
Ie1 экзон 1	734	867	134	984
Ie1 часть интрона	868	899	32	985
Интрон 2 чβ-глобина	900	1246	347	986
Экзон 3 чβ-глобина	1247	1299	53	987
AADC	1338	2777	1440	988
MCS	2820	2837	18	989
ПолиА	2838	3314	477	990
3′ ITR	3386	3526	141	991

Пример 2. Конструирование полинуклеотидов AADC для лечения болезни Паркинсона

[000737] Полинуклеотиды AADC конструируют для включения по меньшей мере последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей белок AADC.

[000738] После конструирования последовательность модифицируют или синтезируют, или вставляют в плазмиду или вектор и вводят в клетку или организм. Подходящими плазмидами или векторами являются любые, которые трансдуцируют или трансфецируют клетку-мишень.

[000739] Можно применять частицы аденоассоциированных вирусов (AAV).

[000740] Введение приводит к процессингу полинуклеотида AADC с получением белка AADC, который изменяет этиологию заболевания, в данном случае болезни Паркинсона.

Пример 3. Введение частиц AAV

[000741] Частицы AAV вводят путем инфузии в черное вещество и, в частности, в компактную часть черного вещества (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и идентифицированных как подходящих для лечения в соответствии со способами, известными в данной области техники.

[000742] Одним из способов введения, предусмотренных для применения в описанных в настоящей заявке способах, является конвекционная доставка (RCD) в режиме реального времени композиций частиц AAV путем совместной инфузии гадотеридола (контрастный агент для магнитного резонанса (MP)) и магнитно-резонансной томографии в режимах T1 или T2 (MPT), которую можно применять для предсказания области последующей экспрессии гена AADC. Как описано в Richardson, *et*

al., 2011, точность размещения канюли и начальное распределение инфузата можно безопасно определить путем инфузии солевого раствора без существенного изменения последующего распределения индикаторного агента (Richardson, *et al.*, 2011, *Neurosurgery*, 69(1):154-163). T2 RCD обеспечивает детектирование внутрипаренхимной конвекционной доставки в неповрежденном мозге и может применяться для предсказания последующего распределения трансгена после инфузии частиц AAV. Субъектов подвергают инфузии солевого раствора/регистрации в режиме T2 с последующей немедленной инфузией гадотеридола/регистрацией в режиме T1 в путамене и стволе головного мозга. Объемы распределения и пространственные профили анализируют. Гадотеридол и AAV-кодируемый AADC вводят путем совместной инфузии при чередовании регистрации в режимах T2/T1 в таламусе, и сверхинтенсивные области сравнивают с областями последующей экспрессии трансгена. Ожидают, что отношения объема распределения к объему инфузии будут одинаковыми для RCD с физиологическим раствором и гадотеридолом. Пространственное перекрытие должно хорошо коррелировать между изображениями в режимах T2 и T1. Второй инфузат будет следовать пространственно-временному профилю, который сходен с таковым для первого, заполняя целевую область до развития сверхцелевого распределения. Области экспрессии AADC должны хорошо коррелировать с областями сверхинтенсивности для обоих режимов T1 и T2, наблюдаемых во время RCD (Richardson, *et al.*, 2011, *Neurosurgery*, 69(1):154-163).

[000743] Конвекционная доставка макромолекул (CED) непосредственно в паренхиму головного мозга известна уже более двух десятилетий. CED это термин, который обозначает применение градиента давления для получения объемного потока в паренхиме головного мозга, т. е. конвекции макромолекул в интерстициальной жидкости, движимой инфузией раствора через канюлю, помещенную непосредственно в целевую структуру. Этот способ позволяет гомогенно распределять терапевтические агенты в больших объемах мозговой ткани, минуя гематоэнцефалический барьер и преодолевая простую диффузию (Richardson, *et al.*, 2011, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141–151).

[000744] Salegio, *et al.* недавно продемонстрировали распределение наночастиц разных размеров, включая мицеллы (размером ~15 нм), AAV (~20–25 нм) и липосомы (~65 нм), в ЦНС грызунов и NHP (Salegio *et al.*, 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 8, article 9: pp. 1-8). Простые инъекции не могут воздействовать на периваскулярную систему и требуются специализированные инфузионные канюли, позволяющие оказывать постоянное давление на кончик канюли так, что межклеточное гидростатическое давление превышается и инфузат может вытекать в ткань. Простые иглы вызывают значительный обратный поток; в этой связи были разработаны устойчивые к обратному потоку канюли

для противодействия этой тенденции. Появление платформ для конвекционной инфузий под контролем МРТ еще более улучшило понимание механики периваскулярного потока, и было продемонстрировано, что периваскулярное распределение липосом было линейным по отношению ко времени, наклон кривой увеличивался в миелинизированных областях, и прекращение инфузии предотвращало дальнейшее увеличение объема распределения (Richardson, *et al.*, 2011, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141–151; Salegio *et al.*, 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 8, article 9: pp. 1-8).

[000745] Известно, что внутрипаренхимные инъекции rAAV приводят к устойчивой, но относительно локальной трансдукции. Такие способы локальной доставки являются предпочтительными при попытке генной терапии нейрологических нарушений, которые вызваны нейропатологией, локализованной в конкретной анатомической области или анатомических сетях, таких как в случае болезни Паркинсона. Однако при способах лечения, требующих более распространенной трансдукции ЦНС, внутрипаренхимные инъекции нецелесообразны. Лечение нейрологических нарушений, относящихся к врожденным нарушениям обмена веществ и/или дефектам одного гена, или тех, которые поражают двигательные нейроны спинного мозга, может потребовать трансдукции больших частей головного мозга или спинного мозга, соответственно. Разработка менее инвазивных способов доставки векторов через ГЭБ является чрезвычайно важной задачей. Сообщалось, что многочисленные попытки использовать молекулы, которые, как известно, взаимодействуют с различными механизмами активного транспорта (возможно, опосредуемыми рецепторами) для переноса белков через ГЭБ, привели к различным результатам. Учитывая большое количество доступных серотипов AAV, один или более серотипов могут связывать рецептор, опосредующий проникновение в клетку, способный транспортировать капсид AAV через ГЭБ (Manfredsson, *et al.*, 2009, «AAV9: a potential blood brain barrier buster.” Molecular Therapy 17(3):403-405).

Вектор и стереотаксическая инфузия

[000746] Стереотаксический подход можно применять для хирургической доставки полинуклеотидов AADC. Несмотря на то, что индивидуумы с дефицитом AADC имеют дефицит адреналина и норэпинефрина, эти пациенты должны сохранять стабильное кровяное давление и частоту сердечных сокращений во время хирургического вмешательства. На послеоперационных снимках, полученных с помощью компьютерной томографии (КТ) или МРТ, не должно быть каких-либо заметных внутримозговых кровоизлияний. Следы от игл, как показано на снимках МРТ, должны свидетельствовать о точной инъекции в компактную часть черного вещества (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA). Пациенты будут выписаны из больницы примерно через неделю после

хирургического вмешательства (Hwu, W.L., *et al.*, 2012. Gene therapy for aromatic L- amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61).

[000747] Субъекты, подлежащие лечению, получают композицию AAV-вектора, безопасно доставленную в компактную часть черного вещества (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) с помощью двусторонних инфузий или, согласно другому варианту, внутристриатумно (в хвостатое ядро и путамен) или в субталамическое ядро (STN), например, необязательно с применением одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) нейровентрикулярной канюли SMARTFLOW® (SurgiVision, Inc.), специально разработанной для клинического применения, с помощью системы CLEARPOINT® или без нее, чтобы помочь лечащему нейрохирургу (ам) нацелить и наблюдать доставку терапевтического агента в мозг (см., например, San Sebastian, *et al.*, 2014, *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 3: 14049; см., например, Feng and Maguire-Zeiss, 2010, *CNS Drugs* 24(3):177-192).

[000748] Например, во время хирургического вмешательства определяют две целевые точки в компактной части черного вещества (SNpc) и вентральной области покрышки (VTA), которые достаточно отдалены друг от друга в дорсолатеральных направлениях и выявлены на магнитно-резонансном изображении. На каждой стороне черепной кости вырезают одно трепанационное отверстие, через которое инъецируют вектор в две целевые точки по двустороннему пути введения. Получают раствор, содержащий AAV-вектор в концентрации $1,5\times10^{12}$ векторных геномов/мл, и 50 мкл раствора на точку вводят при 1 мкл/мин; каждый пациент получает 3×10^{11} векторных геномов конструкции AAV-вектора.

[000749] Титры нейтрализующих антител против AAV2 определяют путем измерения активности β-галактозидазы в клетках HEK293, трансдуцированных 5×10^{3} векторных геномов/клетку векторов AAV2, экспрессирующих β-галактозидазу, в различных разведениях сывороток.

ПЭТ

[000750] Уровень экспрессии AADC в черном веществе оценивают с помощью ПЭТ-визуализации с FMT за шесть дней до хирургического вмешательства и через один-шесть месяцев после переноса гена. Все пациенты перестают принимать дофаминергические препараты за 18 часов до ПЭТ и принимают 2,5 мг/кг карбидопы перорально за час до инъекции FMT. Затем в латеральную подкожную вену руки путем инфузии вводят 0,12 мКи/кг FMT в солевом растворе и получают 90-минутную динамическую последовательность снятых изображений. Данные ПЭТ и магнитно-резонансной томографии совместно регистрируют с применением программы для обработки

наложенных изображений (Syntegra; Philips, Амстердам, Нидерланды), чтобы получить наложенные изображения. Значения радиоактивности в пределах объемов, представляющих интерес, нанесенных в нигростриатумном пути, рассчитывают между 80 и 90 минутами после инъекции метки. Изменение поглощения FMT в нигростриатумном пути от исходного уровня до 24 недель оценивают с применением соотношения значений радиоактивности черного вещества и стриатума.

Статистический анализ

[000751] Значения на исходном уровне и через 6 месяцев после переноса гена сравнивают с применением t-критерия Стьюдента (парные анализы). Двустороннее значение $P<0,05$ применяют для обозначения существенных различий. Двусторонний дисперсионный анализ с поправкой значений P по методу Бонферрони применяют для кратковременного ответа на леводопу (см., например, Muramatsu, *et al.*, 2010, «A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease." *Mol. Ther.* 18:1731–1735).

[000752] Безопасность и переносимость двустороннего введения композиций AAV-вектора с применением инфузии под контролем визуализации в режиме реального времени в мозг субъектов с болезнью Паркинсона можно контролировать в течение периода до 9 месяцев или более после хирургического вмешательства. Широкий охват целевых областей (компактная часть черного вещества (SNpc) и вентральная область покрышки (VTA)) и обширное распределение белка AADC в стриатуме должно быть достигнуто без индукции каких-либо нежелательных эффектов.

[000753] *Изменения роста и двигательных навыков.* Пациенты должны иметь прирост массы тела и проявлять улучшение оценок их двигательной активности после переноса гена в течение года после лечения. Массу измеряют через 3-6 месяцев после переноса гена. Первоначально все пациенты должны иметь первичные оценки равные нулю по шкале Альбертского университета для оценки двигательных функций у младенцев (AIMS) и очень низкие первичные оценки по шкале оценки развития двигательных функций Пибоди, второе издание (PDMS-II). После переноса гена все пациенты должны иметь постоянное увеличение их первичных оценок по этим двум шкалам, что указывает на улучшение их двигательных функций. Комплексный опросник для оценки развития младенцев и детей младшего возраста (CDIIT) охватывает как когнитивное развитие, так и развитие двигательных функций. Все пациенты должны иметь низкие первичные оценки по CDIIT до переноса гена, и последующее увеличение оценок демонстрирует улучшение как двигательных, так и когнитивных функций.

Субъективные улучшения после переноса гена

[000754] Для документирования симптомов, которые труднее определить количественно, супругам, опекунам или лицам, осуществляющим уход за пациентами, предлагают заполнить опросник в конце исследования. Симптомы окулогирных кризов должны уменьшаться, при этом отклонения направления взгляда и нарушения сна, например, являлись некоторыми симптомами легкой степени тяжести окулогирных кризов, которые могут остаться после генной терапии. Субъекты могут испытывать повышенную эмоциональную стабильность и/или некоторые улучшения потливости и гипертермии (частое проявление нестабильности температуры тела в жаркую погоду). Должны отсутствовать детектируемые нарушения вариабельности частоты сердечных сокращений, согласно результатам оценки с помощью 24-часового мониторинга ЭКГ по Холтеру как до, так и после переноса гена. До генной терапии пациенты, которые были прикованы к постели и имели незначительные спонтанные движения, могут иметь птоз меньшей степени тяжести (опущение верхнего века) через одну-две недели после переноса гена. Согласно предыдущим исследованиям через месяц после переноса гена может возникнуть дискинезия, но после того, как наблюдается снижение дискинезии, должно начаться развитие двигательной активности (Hwu, W.L., *et al.*, 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61). Субъекты могут проявлять улучшение удержания головы через три месяца, сидя с поддержкой через шесть-девять месяцев, сидя из положения лежа на животе через тринадцать месяцев, и держа игрушки и стоя с поддержкой через шестнадцать месяцев после переноса гена, например.

Антитела против AAV2 должны быть отрицательными у пациентов до генной терапии, и титры могут немного увеличиваться после переноса гена.

ПЭТ-сканы и анализы СМЖ

[000755] У пациентов, получивших лечение, проводят ПЭТ-сканирование и анализы СМЖ. Через шесть месяцев после переноса гена ПЭТ-сканы должны выявить увеличение поглощения 6-[18F]-фтордопы (FDOPA) относительно исходного уровня в местах комбинированного (справа и слева) лечения. Анализ СМЖ должен выявить повышение уровня гомованиловой кислоты (HVA, метаболит дофамина) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (HIAA, метаболит серотонина). Однако уровни L-ДОФА и 3-О-метилдопа могут оставаться повышенными (Hwu, W.L., *et al.*, 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61).

Пример 4. Введение полинуклеотидов AADC

[000756] Композиции частиц AAV вводят путем инфузии в путамен пациентов с болезнью Паркинсона, используя способы введения, описанные в примере 3. Доза, количество пациентов и объем указаны в таблице 4.

Таблица 4. Дизайн исследования

№ исследования	**Кол-во пациентов**	**Доза**	**Объем**
1	6	3×10^{11} в.г.	100 мкл на путамен
2	6	9×10^{11} в.г.	300 мкл на путамен
3	10	$2{,}3\times10^{11}$ в.г.	100 мкл на путамен
4	10	$7{,}5\times10^{11}$ в.г.	100 мкл на путамен
5	5	$7{,}5\times10^{11}$ в.г.	450 мкл на путамен
6	До 20	$1{,}4\times10^{12}$ в.г.	До 900 мкл на путамен
7	До 20	$4{,}8\times10^{12}$ в.г.	До 900 мкл на путамен
8	До 20	$8{,}8\times10^{12}$ в.г.	До 900 мкл на путамен

[000757] В ходе исследования оценивают безопасность и переносимость инфузии композиций рекомбинантного вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV), содержащего полинуклеотид AADC, у пациентов, у которых диагностирована болезнь Паркинсона. Пациентов оценивают до хирургического вмешательства и ежемесячно после хирургического вмешательства в течение шести месяцев, используя несколько показателей, включая общую шкалу для оценки дистонии (GDS) (см. Comella, *et al.*, 2003, *Movement Disorders*, 18(3):303–312), тест на потребность в L-ДОФА, оценки UPDRS, дневники двигательного статуса и лабораторные тесты. Используя дневники, в которых день разделен на получасовые сегменты, лица, осуществляющие уход за пациентами, будут регистрировать их мобильность в течение четырех дней до поступления и еще четырех дней через шесть месяцев после поступления в исследовательский центр. Лиц, осуществляющих уход за пациентами, обучают категоризировать состояние субъекта как сон, неподвижность, подвижность без вызывающих беспокойство дискинезий или подвижность с вызывающими беспокойство дискинезиями. Рассчитывают общее количество часов, проведенных в каждой из этих категорий, и сравнивают различия между исходными и шестимесячным оценками между группами. Кратковременный ответ на леводопу оценивают в начале исследования и через 6 месяцев после переноса гена; субъекты принимают 100 мг леводопы перорально с 25 мг бензеразида через 20 часов без приема дофаминергических препаратов. Двигательные симптомы на основании GDS и концентрацию леводопы в плазме оценивают в начале исследования и через 30 минут, 1,

2, 3 и 4 часа после приема леводопы (см., например, Muramatsu, *et al.*, 2010, «A phase I study of aromatic L- amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease." *Mol. Ther.* 18:1731–1735).

[000758] Несмотря на то, что настоящее изобретение было подробно описано с некоторыми деталями в отношении нескольких описанных вариантов реализации, подразумевается, что оно не будет ограничено какими-либо такими подробностями или вариантами реализации или каким-либо конкретным вариантом реализации и должно быть истолковано со ссылками на прилагаемую формулу изобретения, чтобы обеспечить максимально широкое толкование такой формулы изобретения с учетом предшествующего уровня техники и, следовательно, эффективно охватывать предусмотренный объем настоящего изобретения.

[000759] Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящей заявке, полностью включены посредством ссылки. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Помимо этого заголовки разделов, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полинуклеотид декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC), содержащий область последовательности AADC, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 979.

2. Полинуклеотид AADC по п. 1, отличающийся тем, что указанная область последовательности AADC содержит область промотора, область энхансера, область сайта множественного клонирования (MCS) и область сигнала полиаденилирования (полиА).

3. Полинуклеотид AADC по п. 2, отличающийся тем, что указанная область последовательности AADC содержит по меньшей мере одну область 5'-инвертированного концевого повтора (ITR) и одну область 3'-ITR.

4. Полинуклеотид AADC по п. 3, отличающийся тем, что указанный один или более из 5'-ITR расположены в 5'-направлении относительно области MCS, и указанный один или более из 3'-ITR расположены в 3'-направлении относительно сигнала полиА.

5. Полинуклеотид AADC по п. 3, отличающийся тем, что указанная область последовательности AADC содержит первую область экзона, первую область интрона, вторую область интрона и вторую область экзона.

6. Полинуклеотид AADC по п. 5, отличающийся тем, что указанная область энхансера и область промотора происходят из CMV.

7. Полинуклеотид AADC по п. 6, отличающийся тем, что указанная первая область экзона представляет собой немедленно ранний 1 (ie1) экзон 1 или его фрагменты, указанная первая область интрона представляет собой ie1 интрон 1 или его фрагменты, указанная вторая область интрона представляет собой интрон 2 бета-глобина человека (чβ-глобина) или его фрагменты, и указанная вторая область экзона представляет собой экзон 3 чβ-глобина или его фрагменты.

8. Полинуклеотид AADC по п. 2, отличающийся тем, что указанный сигнал полиА происходит из гормона роста человека.

9. Плазмида или вектор, кодирующие полинуклеотид AADC по любому из пп. 1-8.

10. Плазмида или вектор по п. 9, которые представляют собой или происходят из аденоассоциированного вируса (AAV).

11. Рекомбинантный AAV-вирус, содержащий AAV-плазмиду или AAV-вектор по п. 10.

12. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 11, содержащий капсидный серотип, выбранный из группы, состоящей из AAV2, PHP.B, PHP.A, AAV1, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV5, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2,

AAV8, AAV9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2-4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3-11/rh.53, AAV4-8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58, AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV-DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5, AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R, AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37, AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t 19, AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2, AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74, AAVrh8R, мутанта AAVrh8R A586R, мутанта AAVrh8R R533A, AAAV, BAAV, козьего AAV, бычьего AAV, AAVhE1.1,

AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T, AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV-LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101, AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2, AAV Shuffle 100-1, AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8, AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11, AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, «True-type» AAV (ttAAV), UPENN AAV 10, серотипов японского AAV 10, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr-E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr-E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd-B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv-13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv-K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8, AAV CSp-8.9, AAV CSp-9,

AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.B (AAV-PHP.B), PHP.A (AAV.PHP.A), G2B-26, G2B-13, TH1.1-32, TH1.1-35, AAVPHP.B2, AAVPHP.B3, AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B-GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B-DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B-SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN, AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B-PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4 и/или AAVG2B5 и их вариантов.

13. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAV2.

14. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAVrh10.

15. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAV9 (hu14).

16. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAV-DJ.

17. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAV9.47.

18. Рекомбинантный AAV-вирус по п. 12, отличающийся тем, что указанный капсидный серотип представляет собой AAV-DJ8.

19. Полинуклеотид AADC по п. 1, отличающийся тем, что указанная область последовательности AADC по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 979.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая частицу аденоассоциированного вируса (AAV), причем указанная частица AAV содержит капсид AAV и векторный геном, при этом указанный векторный геном содержит по меньшей мере одну область последовательности AADC, которая по меньшей мере на 95% идентична SEQ ID NO: 900.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что указанная область последовательности AADC по меньшей мере на 99% идентична SEQ ID NO: 979.

22. Фармацевтическая композиция по п. 20, отличающаяся тем, что по меньшей мере 70% указанных частиц AAV содержат векторный геном.

23. Способ уменьшения периодов дискинезии у субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по пп. 20-22.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что об указанном уменьшении периодов дискинезии свидетельствует улучшение времени проявления симптомов при истощении дозы препарата и двигательных отклонений по меньшей мере на 30%.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что указанное улучшение длится по меньшей мере 6 часов.

26. Способ по любому из пп. 23-26, отличающийся тем, что указанный субъект имеет болезнь Паркинсона.

27. Способ улучшения цикла сна-бодрствования субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по пп. 20-22.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что количество сна с быстрыми движениями глаз (REM) у указанного субъекта уменьшается по сравнению с количеством REM-сна у указанного субъекта до введения указанной фармацевтической композиции.

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанное количество сна, отличного от REM-сна (NREM), у указанного субъекта увеличивается по сравнению с количеством REM-сна до введения указанной фармацевтической композиции.

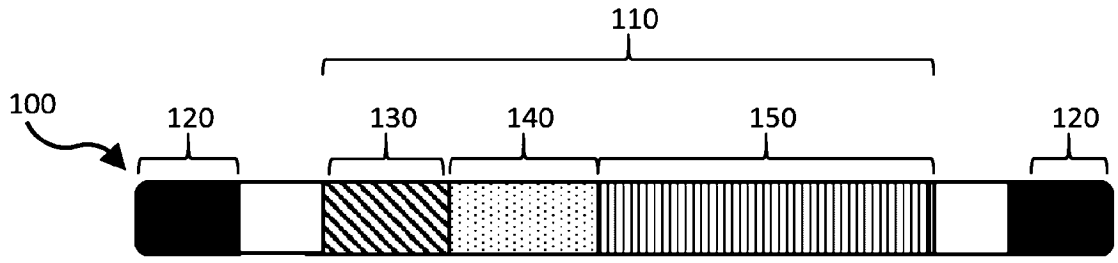
30. Способ по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что указанный субъект имеет болезнь Паркинсона.

31. Способ лечения нарушения сна субъекта, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции по пп. 20-22.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное нарушение сна представляет собой бессонницу.

33. Способ по любому из пп. 31 или 32, отличающийся тем, что указанный субъект имеет болезнь Паркинсона.

34. Способ повышения уровня белка AADC у субъекта, включающий введение фармацевтической композиции по пп. 20-22.



ФИГ. 1