(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092432 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.19

(22) Дата подачи заявки
2019.05.15

(51) Int. Cl. ***C12N 15/62*** (2006.01)
A61K 38/51 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

(31) **62/671,944; 62/681,891; 62/684,384; 62/691,748; 62/698,419; 62/703,137; 62/741,021; 62/748,119; 62/756,897; 62/789,909; 62/831,400**
(32) **2018.05.15; 2018.06.07; 2018.06.13; 2018.06.29; 2018.07.16; 2018.07.25; 2018.10.04; 2018.10.19; 2018.11.07; 2019.01.08; 2019.04.09**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/032384**
(87) **WO 2019/222328 2019.11.21**

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

(72) Изобретатель:
Равина Бернард, Келлс Адриан Филип (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены способы, составы и устройства для доставки и терапевтического введения полинуклеотидов, кодирующих AADC. В настоящем изобретении предложены способы, составы и устройства для доставки и терапевтического введения AAV-векторов, которые содержат полинуклеотиды, кодирующие AADC. В настоящем изобретении предложены способы, составы и устройства для доставки и терапевтического введения полинуклеотидов, кодирующих AADC, для лечения неврологических заболеваний, расстройств и состояний, включая болезнь Паркинсона.

202092432 A1

202092432 A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/671944, поданной 05/15/2018, озаглавленной ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ AADC ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/681891, поданной 06/07/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/684384, поданной 06/13/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/691748, поданной 06/29/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/698419, поданной 07/16/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/703137, поданной 07/25/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/741021, поданной 10/04/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/748119, поданной 10/19/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/756897, поданной 11/07/2018, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/789909, поданной 01/08/2019, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, и предварительной заявки на патент США № 62/831400, поданной 04/09/2019, озаглавленной КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка была подана вместе с Перечнем последовательностей в электронном формате. Файл с перечнем последовательностей, озаглавленный 20571025PCT_SEQLST, был создан 15 мая 2019 г., и его размер составляет 6442762 байта. Информация в электронном формате о перечне последовательностей полностью включена в данную заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к способам, составам и устройствам для доставки и терапевтического введения полинуклеотидов, кодирующих декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (AADC). Настоящее изобретение относится к способам, составам и устройствам для доставки и терапевтического введения AAV-векторов, которые содержат полинуклеотиды, кодирующие AADC. Настоящее изобретение относится к способам, составам и устройствам для доставки и терапевтического введения полинуклеотидов, кодирующих AADC, для лечения неврологических заболеваний, расстройств и состояний, включая болезнь Паркинсона.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (AADC) представляет собой гомодимерный пиридоксальфосфат-зависимый фермент, отвечающий за синтез дофамина и серотонина. Кодируемый белок катализирует декарбоксилирование L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА или леводопа) с образованием дофамина; L-5-гидрокситриптофана - с образованием серотонина; и L-триптофана - с образованием триптамина. Дефекты в данном гене являются причиной недостаточности декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADCD), представляющей собой врожденное нарушение в метаболизме нейромедиаторов, приводящее к комбинированной недостаточности серотонина и катехоламина, которая приводит к тяжелой двигательной и вегетативной дисфункциям.

[0005] Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), вызывающее сенсорные и двигательные (моторные) симптомы. Замещение дофамина (т.е., леводопа) являлось стандартной фармакотерапией двигательного нарушения при БП. Тем не менее, польза терапии дофамином становится менее выраженной с течением времени, отчасти, вследствие прогрессирующей гибели вырабатывающих дофамин клеток и соответствующей утраты активности AADC. Более того, системное введение высоких доз дофамина осложняется побочными действиями, такими как моторные флуктуации, дискинезии и галлюцинации, возникшие в результате дофаминергической стимуляции мезолимбической системы. Одной стратегией восстановления дофаминергической функции и минимизирования побочных действий является применение генотерапии для доставки AADC непосредственно в целевой участок ЦНС.

[0006] Аденоассоциированный вирус (AAV) проявил себя как перспективный вектор для генотерапии вследствие длительной экспрессии генов, неспособности автономно реплицироваться без вируса-помощника, способности трансдуцировать делящиеся и неделящиеся клетки и отсутствия патогенности инфекций вирусом дикого типа (см., например, Hadaczek и др. *Mol. Ther*. 18(8), 1458-1461, август, 2010 г.). AAV представляет собой зависимый от вируса-помощника ДНК-парвовирус, который относится к роду *Dependovirus*.

[0007] В настоящем изобретении предложены способы, составы и устройства для доставки и терапевтического введения таких усовершенствованных конструкций нуклеиновых кислот, например, полинуклеотидов, для применения с полученными на основе AAV векторами, содержащими последовательность гена карбоксилазы ДОФА («DDC»), который кодирует полноразмерный белок AADC, с целью генотерапии для лечения болезни Паркинсона.

[0008] Конструкции нуклеиновых кислот, описанные в данной заявке, содержат по меньшей мере 5'-инвертированный концевой повтор (ITR) и 3'-ITR, каждый или оба из которых могут быть получены из AAV, расположенные около последовательности гена DDC, а также дополнительные компоненты, необходимые для экспрессии генов и селекции клонов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В настоящем изобретении предложен способ введения фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах реализации способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, которая содержит частицу аденоассоциированного вируса (AAV), которая содержит капсид AAV2 и геном вектора, причем геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности SEQ ID NO: 979. В некоторых вариантах реализации геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, которая по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 979. В некоторых вариантах реализации геном вектора содержит SEQ ID NO: 979.

[0010] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством постериорного (заднего) хирургического введения путем инфузии в по меньшей мере одну скорлупу субъекта; причем средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет по меньшей мере 50%. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 50 - 65%. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы в

результате постериорного введения составляет 50 - 60%. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 55 - 65%. В некоторых вариантах реализации постериорное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры. В некоторых вариантах реализации продолжительность операции составляет 7 - 10 часов или 7 - 9 часов. В некоторых вариантах реализации продолжительность инфузии составляет 2,5 - 4,5 часа, 2,5 - 5,0 часов, 3,0 - 4,5 часа, 3,0 - 5,0 часов, 3,5 - 4,5 часа или 3,5 - 5,0 часов.

[0011] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят субъекту посредством трансфронтального хирургического введения путем инфузии в по меньшей мере одну скорлупу субъекта; причем средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 30 - 50%. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 35 - 50%. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 40 - 50%. В некоторых вариантах реализации трансфронтальное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры.

[0012] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,0 x 10^{12} геномов вируса на мл (гв/мл) до 3,0 x 10^{12} гв/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,4 x 10^{12} гв/мл до 2,8 x 10^{12} гв/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, приблизительно равную 2,6 x 10^{12} гв/мл. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, равную 2,6 x 10^{12} гв/мл.

[0013] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1800 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1500 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1200 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 450 мкл на скорлупу.

[0014] В некоторых вариантах реализации совокупная доза вируса в результате введения составляет от 2,0 x 10^{12} гв/мл до 9,4 x 10^{12} гв/мл. В некоторых вариантах реализации совокупная доза вируса в результате введения составляет от 3,5 x 10^{12} гв/мл до 8,0 x 10^{12} гв/мл.

[0015] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция представляет собой состав, который содержит хлорид натрия, фосфат натрия и плюрониловую кислоту F-68, причем pH состава составляет от 7,0 до 7,5. В некоторых вариантах реализации состав содержит 150 - 200 мМ хлорид натрия, 8 - 12 мМ фосфат натрия и 0,001 - 0,01% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68, pH от 7,2 до 7,4. В некоторых вариантах реализации состав содержит 180 мМ хлорид натрия, 10 мМ фосфат натрия и 0,001% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68, pH 7,3.

[0016] В настоящем изобретении предложен способ лечения неврологического заболевания у субъекта. В некоторых вариантах реализации способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции в соответствии со способами введения согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации способ включает введение указанному субъекту фармацевтической композиции, которая содержит частицу аденоассоциированного вируса (AAV), которая содержит капсид AAV2 и геном вектора, причем геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности SEQ ID NO: 979. В некоторых вариантах реализации геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, которая по меньшей мере на 99% идентична последовательности SEQ ID NO: 979. В некоторых вариантах реализации геном вектора содержит SEQ ID NO: 979. В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

[0017] В некоторых вариантах реализации введение фармацевтической композиции приводит к терапевтически эффективному результату.

[0018] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем (на момент включения в исследование) более чем на 50%, что измеряют с помощью анализа методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) ^{18}F-ДОФА через 2 - 7 месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем происходит на 50% - 85%. В некоторых вариантах реализации повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем происходит на 60% - 85%. В некоторых вариантах реализации повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем происходит на 70% - 85%.

[0019] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение балла по III части Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) в состоянии «включения» («ON») действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 20%, что измеряют через 6 месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства уменьшается по сравнению с исходным уровнем на 15% - 20% через 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение балла III части UPDRS в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 30%, что измеряют через 12 месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства уменьшается по сравнению с исходным уровнем на 20% - 30% через 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации у пациента исходный уровень балла по UPDRS III в состоянии «включения» больше 10. В некоторых вариантах реализации у пациента исходный уровень балла по UPDRS III в состоянии «включения» составляет от 10 до 14. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» («OFF») действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 26%, что измеряют через 6 месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем уменьшается на 20% - 26% через 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 33%, что измеряют через 12 месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем уменьшается на 25% - 33% через 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации у пациента исходный уровень балл по UPDRS III в состоянии «выключения» больше 30. В некоторых вариантах реализации у пациента исходный уровень балла по UPDRS III в состоянии «выключения» составляет от 30 до 36,5.

[0020] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев. В некоторых

вариантах реализации увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев. В некоторых вариантах реализации уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0021] Описанные выше и другие объекты, признаки и преимущества должны быть очевидны из следующего описания конкретных вариантов реализации настоящего изобретения, проиллюстрированных на сопроводительных чертежах. Чертежи не обязательно определяют масштаб, но вместо этого сделан упор на иллюстрировании принципов различных вариантов реализации настоящего изобретения.

[0022] На **фиг. 1** представлено схематическое изобретение одного варианта реализации вирусного генома согласно настоящему описанию.

[0023] На **фиг. 2** показан процент охвата скорлупы, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, который представлен средним охватом левой и правой скорлупы по объему (суммарному и постериорному). Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0024] На **фиг. 3** представлены соотношения поглощения ^{18}F-ДОФА, соответствующие некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, для субъектов через 2 - 7 месяцев после инфузии по сравнению с контрольными субъектами с умеренной БП и здоровыми субъектами без БП. Значения отношения стандартизированного показателя накопления (СПН) рассчитывали, используя усредненные для двух сторон значения на кривой активность-время (кБк/мл) для затылочной зоны интереса у каждого субъекта.

[0025] На **фиг. 4** представлена экспрессия и активность AADC в скорлупе (снизу) и эквивалентные леводопе дозы (ЭЛД) через 6 месяцев в виде процента по сравнению с исходным уровнем (снизу), соответствующие некоторым вариантам реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0026] На **фиг. 5** представлен процент изменения эквивалентных леводопе доз по сравнению с исходным уровнем, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0027] На **фиг. 6** представлено изменение зарегистрированного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0028] На **фиг. 7** показано улучшение (уменьшение) баллов у пациентов по III части Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) для пациентов в состоянии «включения» действия лекарственного средства, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0029] На **фиг. 8** показано улучшение (уменьшение) баллов у пациентов по III части Унифицированной рейтинговой шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) для пациентов в состоянии «выключения» действия лекарственного средства, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0030] На **фиг. 9** показано улучшение (уменьшение) стадий пациентов по модифицированной оценочной шкале Хена-Яра (mH&Y) с момента включения в исследование, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0031] На **фиг. 10** показано улучшение (уменьшение) балла у пациентов при оценке качества жизни (опросник по болезни Паркинсона (PDQ-39)), в соответствии с некоторыми

вариантами реализации настоящего изобретения. Планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки.

[0032] На **фиг. 11a** показано улучшение качества жизни пациентов, которое оценивали по шкале оценки врачом общего впечатления об изменении состояния (CGI-C), в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0033] На **фиг. 11b** показано улучшение качества жизни пациентов, которое оценивали по шкале оценки пациентом общего впечатления об изменении состояния (PGI-C), в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0034] На **фиг. 12a** представлены результаты площади под кривой (AUC) для UPDRS III после внутривенного (в/в) введения леводопы до $7,5 \times 10^{11}$ гв, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0035] На **фиг. 12b** представлены результаты AUC для UPDRS III после в/в введения леводопы до $1,5 \times 10^{12}$ гв, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0036] На **фиг. 12c** представлены результаты AUC для UPDRS III после в/в введения леводопы до $4,7 \times 10^{12}$ гв, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0037] На **фиг. 13** представлено время (мин) до ответа по UPDRS III (≥30% изменения относительно уровней перед введением дозы) после в/в введения леводопы, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0038] На **фиг. 14** представлена продолжительность (мин) ответа по UPDRS III (≥30% изменения относительно уровней перед введением дозы) после в/в введения леводопы, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0039] На **фиг. 15** представлены временные шкалы для доставки AAV2-hAADC в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

[0040] На **фиг. 16** представлена корреляция между поглощением ^{18}F-ДОФА и соответствующим охватом скорлупы присутствием вектора у пациента, в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. КОМПОЗИЦИИ СОГЛАСНО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Аденоассоциированные вирусы (AAV) и частицы AAV.

[0041] Вирусы семейства парвовирусов (Parvoviridae) представляют собой малые не имеющие оболочки вирусы с икосаэдрическим капсидом, для которых характерен геном в виде одноцепочечной ДНК. Семейство вирусов Parvoviridae состоит из двух подсемейств: Parvovirinae, которые инфицируют позвоночных, и Densovirinae, которые инфицируют беспозвоночных. Благодаря относительно простой структуре, простоте обращения с применением стандартных методик молекулярной биологии, данное семейство вирусов пригодно в качестве биологического инструмента. Геном вируса можно модифицировать, чтобы он содержал минимум компонентов, необходимых для сборки функционального рекомбинантного вируса, или вирусной частицы, который(-ую) нагружают или конструируют для экспрессии или доставки желательной полезной нагрузки, которую можно доставлять в целевую клетку, ткань, орган или организм.

[0042] Парвовирусы и другие представители семейства Parvoviridae в общих чертах описаны в Kenneth I. Berns, «Parvoviridae: The Viruses and Their Replication», глава 69 в FIELDS VIROLOGY (3е изд. 1996), полное содержание которого включено в данную заявку посредством ссылки.

[0043] Семейство Parvoviridae включает род Dependovirus, который включает аденоассоциированные вирусы (AAV), способные реплицироваться в позвоночных хозяевах, включая, но не ограничиваясь перечисленными: человека, примата, виды бычьих, псовых, лошадиных и овечьих.

[0044] Геном вектора представляет собой линейную одноцепочечную молекулу ДНК (оцДНК) длиной приблизительно 5000 нуклеотидов (нт). Геном вируса AAV может содержать участок полезной нагрузки и по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR), или участок ITR. ITR обычно фланкируют последовательности нуклеотидов, кодирующие неструктурные белки (которые кодируются генами Rep) и структурные белки (которые кодируются генами капсида, или генами Cap). Без привязки к какой-либо конкретной теории полагают, что геном вируса AAV обычно содержит две последовательности ITR. Геном вектора содержит характерную шпилечную структуру в форме буквы T, ограниченную самокомплементарными 145 концевыми нт на 5’- и 3’-концах оцДНК, которые образуют энергетически стабильный двухцепочечный участок. Двухцепочечные шпилечные структуры заключают в себе множество функций, включая, но не ограничиваясь действием в качестве точки начала репликации ДНК путем

осуществления функции праймеров для эндогенного комплекса ДНК-полимеразы клетки-хозяина репликации вируса.

[0045] Дополнительно к кодируемой гетерологичной полезной нагрузке, частицы AAV могут содержать последовательность нуклеотидов, или ее вариант, генома вируса, полноразмерную или ее часть, любого встречающегося в природе и/или рекомбинантного серотипа AAV. Варианты AAV могут иметь последовательности со значительной гомологией на уровнях нуклеиновых кислот (геном или капсид) и аминокислот (капсиды) для получения конструкций, которые в целом представляют собой физические и функциональные эквиваленты, реплицируются сходными механизмами и собираются сходными механизмами. Chiorini и др., J. Vir, 71: 6823-33(1997); Srivastava и др., J. Vir, 45:555 - 64 (1983); Chiorini и др., J. Vir, 73:1309-1319 (1999); Rutledge и др., J. Vir, 72:309-319 (1998); и Wu и др., J. Vir, 74: 8635 - 47 (2000), содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0046] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению представляют собой рекомбинантные частицы AAV, которые не способны реплицироваться, у которых отсутствуют последовательности, кодирующие функциональные белки Rep и Cap в геноме вируса. В данных дефектных частицах AAV может отсутствовать большинство или все исходные кодирующие последовательности, и они могут по существу нести только одну или две последовательности ITR AAV и интересующую нуклеиновую кислоту для доставки в клетку, ткань, орган или организм.

[0047] В некоторых вариантах реализации вирусный геном частиц AAV согласно настоящему описанию содержит по меньшей мере один контролирующий элемент, который обеспечивает репликацию, транскрипцию и трансляцию кодирующей последовательности, закодированной в нем. Не все из контролирующих элементов должны всегда присутствовать, при условии, что кодирующая последовательность способна реплицироваться, транскрибироваться и/или транслироваться в подходящей клетке-хозяине. Неограничивающие примеры контролирующих экспрессию элементов включают последовательности инициации и/или терминации транскрипции, последовательности промотора и/или энхансера, эффективные сигналы процессинга РНК, такие как сигналы сплайсинга и полиаденилирования, последовательности, которые стабилизируют цитоплазматическую мРНК, последовательности, которые повышают эффективность трансляции (например, консенсусная последовательность Козак), последовательности, которые повышают стабильность белка, и/или последовательности, которые улучшают процессинг и/или секрецию белка.

[0048] В соответствии с настоящим изобретением, частицы AAV для применения в терапевтических и/или диагностических средствах содержат вирус, который очистили или уменьшили до минимальных компонентов, необходимых для трансдукции полезной нагрузки нуклеиновой кислоты или интересующего груза. Следовательно, частицы AAV сконструированы как носители для специфической доставки, при этом у них нет вредных способностей к репликации и/или встраиванию, которые встречаются у вирусов дикого типа.

[0049] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут быть получены рекомбинантным способом и могут быть получены на основе исходных или эталонных последовательностей аденоассоциированного вируса (AAV). В данной заявке «вектор» представляет собой любую молекулу или частицу, которая переносит, трансдуцирует или другим образом действует как носитель гетерологичной молекулы, такой как нуклеиновые кислоты, описанные в данной заявке.

[0050] Дополнительно к одноцепочечным частицам AAV (например, оцAAV), в настоящем изобретении также предложены самокомплементарные частицы AAV (скAAV). Частицы оцAAV содержат цепи ДНК, которые гибридизуются с образованием двухцепочечной ДНК. Пропуская синтез второй цепи, скAAV позволяют быструю экспрессию в клетке.

[0051] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой скAAV.

[0052] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой оцAAV.

[0053] Способы получения и/или модификации частиц AAV описаны в данной области техники, например, псевдотипированных частиц AAV (публикации заявок на патент PCT № WO200028004; WO200123001; WO2004112727; WO 2005005610 и WO 2005072364, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0054] Частицы AAV можно модифицировать, чтобы повысить эффективность доставки. Такие модифицированные частицы AAV можно эффективно упаковать и применять для успешного инфицирования клеток-мишеней с высокой частотой и при минимальной токсичности. В некоторых вариантах реализации капсиды частиц AAV сконструированы в соответствии со способами, описанными в публикации заявки на патент США № US 20130195801, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0055] В некоторых вариантах реализации частицы AAV, содержащие участок полезной нагрузки, кодирующий полипептиды согласно настоящему изобретению, можно внедрить в клетки млекопитающих.

Серотипы AAV

[0056] Частицы AAV согласно настоящему изобретению могут включать или быть получены из любого природного или рекомбинантного серотипа AAV. В соответствии с настоящим изобретением, частицы AAV можно получать с использованием или на основе серотипа, выбранного 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.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 A586R AAVrh8R, мутант R533A AAVrh8R, 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-пре-микроРНК-101 (AAV-2-pre-miRNA-101), AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2 , перетасованный (shuffle) AAV 100-1 , перетасованный AAV 100-3, перетасованный AAV 100-7, перетасованный AAV 10-2, перетасованный AAV 10-6, перетасованный AAV 10-8, перетасованный AAV 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, AAV подлинного типа (true type AAV, ttAAV), UPENN AAV 10, 10 серотипов японского AAV, 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.

[0057] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать модификацию, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US 20160361439, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F и Y720F AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 дикого типа, и их гибриды.

[0058] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9546112,

содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере двумя, но не всеми из F129L, D418E, K531E, L584F, V598A и H642N мутаций 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. В еще одном варианте реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность AAV6, содержащую мутацию K531E (SEQ ID NO: 5 из US 9546112).

[0059] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV1, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US 20130224836, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере одним из выставленных на поверхность остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 273, 445, 701, 705 и 731 AAV1 (SEQ ID NO: 2 из US 20130224836), замененных на другую аминокислоту, предпочтительно на остаток фенилаланина. В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV9, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере одним из выставленных на поверхность остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 272, 444, 500, 700, 704 и 730 AAV2 (SEQ ID NO: 4 из US 20130224836), замененных на другую аминокислоту, предпочтительно на остаток фенилаланина. В некоторых вариантах реализации остаток тирозина в положении 446 AAV9 (SEQ ID NO: 6 US 20130224836) заменен на остаток фенилаланина.

[0060] В некоторых вариантах реализации серотип может представлять собой AAV2 или его вариант, описанный в международной публикации заявки на патент № WO2016130589, полностью включенной в данную заявку посредством ссылки. Последовательность аминокислот AAV2 может содержать мутации N587A, E548A или N708A. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот любого AAV может содержать мутацию V708K.

[0061] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20030138772, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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 последовательности 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.

[0062] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20150159173, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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 перечисленными 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.

[0063] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 7198951, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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).

[0064] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV9, описанную у N Pulicherla и др. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), полностью включен в данную заявку посредством ссылки), такой как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV9.9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84.

[0065] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 6156303,

содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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 из US 6156303) или их производные.

[0066] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20140359799, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV8 (SEQ ID NO: 1 из US20140359799), AAVDJ (SEQ ID NO: 2 и 3 из US20140359799), или их варианты.

[0067] В некоторых вариантах реализации серотип может представлять собой AAVDJ или его вариант, такой как AAVDJ8 (или AAV-DJ8), описанный у Grimm и др. (Journal of Virology 82(12): 5887-5911 (2008), полностью включен в данную заявку посредством ссылки). Последовательность аминокислот AAVDJ8 может содержать две или более мутаций, чтобы удалить гепарин-связывающий домен (HBD). В некоторых вариантах реализации последовательность AAV-DJ, описанная как SEQ ID NO: 1 в патенте США № 7588772, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, может содержать две мутации: (1) R587Q, где аргинин (R; Arg) в положении аминокислоты 587 заменен на глутамин (Q; Gln), и (2) R590T, где аргинин (R; Arg) в положении аминокислоты 590 заменен на треонин (T; Thr). В некоторых вариантах реализации она может содержать три мутации: (1) K406R, где лизин (K; Lys) в положении аминокислоты 406 заменен на аргинин (R; Arg), (2) R587Q, где аргинин (R; Arg) в положении аминокислоты 587 заменен на глутамин (Q; Gln), и (3) R590T, где аргинин (R; Arg) в положении аминокислоты 590 заменен на треонин (T; Thr).

[0068] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность AAV4, описанную в международной публикации заявки на патент № WO1998011244, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь AAV4 (SEQ ID NO: 1 - 20 из WO1998011244).

[0069] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV2 с образованием AAV2G9, описанного в международной публикации заявки на патент № WO2014144229, полностью включенной в данную заявку посредством ссылки.

[0070] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент

№ WO2005033321, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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 (последовательности 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 перечисленными: 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 которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0071] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент № WO2015168666, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAVrh8R (SEQ ID NO: 9 из WO2015168666), мутант A586R AAVrh8R (SEQ ID NO: 10 из WO2015168666), мутант R533A AAVrh8R (SEQ ID NO: 11 из WO2015168666), или их варианты.

[0072] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US9233131, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0073] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20150376607, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0074] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US9163261, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь AAV-2-пре-микроРНК-101 (SEQ ID NO: 1 US9163261), или ее варианты.

[0075] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20150376240, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0076] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20160017295, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV SM 10-2 (SEQ ID NO: 22 из US20160017295), перетасованный AAV 100-1 (SEQ ID NO: 23 из US20160017295), перетасованный AAV 100-3 (SEQ ID NO: 24 из US20160017295), перетасованный AAV 100-7 (SEQ ID NO: 25 из US20160017295), перетасованный AAV 10-2 (SEQ ID NO: 34 из US20160017295), перетасованный AAV 10-6 (SEQ ID NO: 35 из US20160017295), перетасованный AAV 10-8 (SEQ ID NO: 36 из US20160017295), перетасованный AAV 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.

[0077] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20150238550, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0078] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20150315612, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0079] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент № WO2015121501, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV подлинного типа (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.

[0080] В соответствии с настоящим изобретением, можно выбрать или использовать серотип капсида AAV из различных видов. В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой птичий AAV (AAAV). Серотип AAAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9238800, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь AAAV (SEQ ID NO: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 14 из US 9238800), или их варианты.

[0081] В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой бычий AAV (BAAV). Серотип BAAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9193769, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь BAAV (SEQ ID NO: 1 и 6 из US 9193769), или их вариантами. Серотип BAAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US7427396, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь BAAV (SEQ ID NO: 5 и 6 из US7427396), или их варианты.

[0082] В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой козий AAV. Козий серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US7427396, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь козьим AAV (SEQ ID NO: 3 из US7427396), или ее варианты.

[0083] В других вариантах реализации AAV можно сконструировать в виде гибридного AAV из двух или более исходных серотипов. В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой AAV2G9, который содержит последовательности из AAV2 и AAV9. Серотип AAV2G9 AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US20160017005, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0084] В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой серотип, полученный с помощью библиотеки капсидов AAV9, с мутациями в положениях аминокислот 390 - 627 (нумерация VP1), описанный у Pulicherla и др. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Серотип и соответствующие замены нуклеотидов и аминокислот могут представлять собой, но не ограничены следующими: 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).

[0085] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент № WO2016049230, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0086] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 8734809, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0087] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент № WO2016065001, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0088] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или содержать модификацию, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US 20160361439, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F и Y720F

в AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 дикого типа и их гибридами.

[0089] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9546112, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере двумя, но не всеми из мутаций 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. В еще одном варианте реализации серотип AAV может представлять собой или содержать последовательность AAV6, содержащую мутацию K531E (SEQ ID NO: 5 из US 9546112).

[0090] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV1, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US 20130224836, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере одним из выставленных на поверхность остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 273, 445, 701, 705 и 731 AAV1 (SEQ ID NO: 2 из US 20130224836), замененных на другую аминокислоту, предпочтительно на остаток фенилаланина. В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать мутацию в последовательности AAV9, такую как, но не ограничиваясь по меньшей мере одним из выставленных на поверхность остатков тирозина, предпочтительно в положениях 252, 272, 444, 500, 700, 704 и 730 AAV2 (SEQ ID NO: 4 из US 20130224836), замененных на другую аминокислоту, предпочтительно на остаток фенилаланина. В некоторых вариантах реализации остаток тирозина в положении 446 AAV9 (SEQ ID NO: 6 US 20130224836) заменен на остаток фенилаланина.

[0091] В некоторых вариантах реализации серотип может представлять собой AAV2 или его вариант, описанный в международной публикации заявки на патент № WO2016130589, полностью включенной в данную заявку посредством ссылки. Последовательность аминокислот AAV2 может содержать мутации N587A, E548A или N708A. В некоторых вариантах реализации последовательность аминокислот любого AAV может содержать мутацию V708K.

[0092] В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой серотип, выбранный из любого из находящихся в таблице 1.

[0093] В некоторых вариантах реализации AAV может содержать последовательность, ее фрагмент или вариант, из последовательностей, представленных в таблице 1.

[0094] В некоторых вариантах реализации AAV может кодироваться последовательностью, фрагментом или вариантом, описанными в таблице 1.

Таблица 1. Серотипы AAV

Серотип	**SEQ ID NO**	**Информация о ссылочных материалах**
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: 1US20030138772 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 и др. 2008
AAVDJ-8	164	US7588772; Grimm и др. 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
AAVrh.8R, мутант A586R	514	WO2015168666 SEQ ID NO: 10
AAVrh.8R, мутант 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
AAV подлинного типа (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
Перетасованный AAV 100-1	551	US20160017295 SEQ ID NO: 23
Перетасованный AAV 100-1	552	US20160017295 SEQ ID NO: 11
Перетасованный AAV 100-2	553	US20160017295 SEQ ID NO: 37
Перетасованный AAV 100-2	554	US20160017295 SEQ ID NO: 29
Перетасованный AAV 100-3	555	US20160017295 SEQ ID NO: 24
Перетасованный AAV 100-3	556	US20160017295 SEQ ID NO: 12
Перетасованный AAV 100-7	557	US20160017295 SEQ ID NO: 25
Перетасованный AAV 100-7	558	US20160017295 SEQ ID NO: 13
Перетасованный AAV 10-2	559	US20160017295 SEQ ID NO: 34
Перетасованный AAV 10-2	560	US20160017295 SEQ ID NO: 26
Перетасованный AAV 10-6	561	US20160017295 SEQ ID NO: 35

Перетасованный AAV 10-6	562	US20160017295 SEQ ID NO: 27
Перетасованный AAV 10-8	563	US20160017295 SEQ ID NO: 36
Перетасованный AAV 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 (содержащий специфический для легких полипептид)	1023	US20160175389A1 SEQ ID NO: 9
AAV2 (содержащий специфический для легких полипептид)	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
AAVrh8VP2-ангиопеп (Angiopep)-2 VP2	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
AAV9.47VP2-ангиопеп-2	1082	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 17
AAV9.47VP2A-тракт (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
AAVrh8VP2-ангиопеп-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
AAV9.47VP2-ангиопеп-2 VP2	1091	WO2016054554A1 SEQ ID NO: 26
AAV9.47VP2A-тракт 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
Предковый AAV, вариант C4	1274	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 13
Предковый AAV, вариант C7	1275	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 14
Предковый AAV, вариант G4	1276	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 15
Консенсусная последовательность аминокислот предковых вариантов AAV - C4, C7 и G4	1277	WO2016154344A1 SEQ ID NO: 16
Консенсусная последовательность аминокислот предковых вариантов AAV - C4 и C7	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
Mut A (LK03/AAV8)	1304	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 1
Mut B (LK03/AAV5)	1305	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 2
Mut C (AAV8/AAV3B)	1306	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 3
Mut D (AAV5/AAV3B)	1307	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 4
Mut E (AAV8/AAV3B)	1308	WO2016181123A1 SEQ ID NO: 5
Mut 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

[0095] В любой из последовательностей ДНК и РНК, на которые ссылаются в данной заявке и/или которые описаны в данной заявке, однобуквенный символ означает следующее: A - аденин; C - цитозин; G - гуанин; T - тимин; U - урацил; W - слабые основания, такие как аденин или тимин; S - сильные нуклеотиды, такие как цитозин и гуанин; M - аминонуклеотиды, такие как аденин и цитозин; K - кетонуклеотиды, такие как гуанин и тимин; R - пурины аденин и гуанин; Y - пиримидины цитозин и тимин; B - любое основание, отличное от A (например, цитозин, гуанин и тимин); D - любое основание, отличное от C (например, аденин, гуанин и тимин); H - любое основание, отличное от G (например, аденин, цитозин и тимин); V - любое основание, отличное от T (например, аденин, цитозин и гуанин); N - любой нуклеотид (не являющийся гэпом); и Z - пусто.

[0096] В любой из последовательностей аминокислот, на которые ссылаются в данной заявке и/или которые описаны в данной заявке, однобуквенный символ означает следующее: G (Gly) - глицин; A (Ala) - аланин; L (Leu) - лейцин; M (Met) - метионин; F (Phe) - фенилаланин; W (Trp) - триптофан; K (Lys) - лизин; Q (Gln) - глутамин; E (Glu) - глутаминовая кислота; S (Ser) - серин; P (Pro) - пролин; V (Val) - валин; I (Ile) - изолейцин; C (Cys) - цистеин; Y (Tyr) - тирозин; H (His) - гистидин; R (Arg) - аргинин; N (Asn) - аспарагин; D (Asp) - аспарагиновая кислота; T (Thr) - треонин; B (Asx) - аспарагиновая кислота или аспарагин; J (Xle) - лейцин или изолейцин; O (Pyl) - пирролизин; U (Sec) -

селеноцистеин; X (Xaa) - любая аминокислота; и Z (Glx) - глутамин или глутаминовая кислота.

[0097] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент WO2015038958, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV9 (SEQ ID NO: 2 и 11 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 132 и 131, соответственно, в данной заявке), PHP.B (SEQ ID NO: 8 и 9 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 1 и 2 в данной заявке), G2B-13 (SEQ ID NO: 12 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 3 в данной заявке), G2B-26 (SEQ ID NO: 13 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 1 в данной заявке), TH1.1-32 (SEQ ID NO: 14 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 4 в данной заявке), TH1.1-35 (SEQ ID NO: 15 из WO2015038958 или SEQ ID NO: 5 в данной заявке) или их варианты. Кроме того, любые из нацеливающих пептидов или вставок аминокислот, описанных в WO2015038958, можно встроить в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV9 (SEQ ID NO: 131 для последовательности ДНК и SEQ ID NO: 132 для последовательности аминокислот). В некоторых вариантах реализации аминокислотную вставку вставляют между аминокислотами 586 - 592 исходного AAV (например, AAV9). В другом варианте реализации аминокислотную вставку вставляют между аминокислотами 588 - 589 исходной последовательности AAV. Аминокислотная вставка может представлять собой, но не ограничена любой из следующих последовательностей аминокислот: TLAVPFK (SEQ ID NO: 1 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 876), KFPVALT (SEQ ID NO: 3 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 877), LAVPFK (SEQ ID NO: 31 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 878), AVPFK (SEQ ID NO: 32 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 879), VPFK (SEQ ID NO: 33 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 880), TLAVPF (SEQ ID NO: 34 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 881), TLAVP (SEQ ID NO: 35 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 882), TLAV (SEQ ID NO: 36 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 883), SVSKPFL (SEQ ID NO: 28 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 884), FTLTTPK (SEQ ID NO: 29 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 885), MNATKNV (SEQ ID NO: 30 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 886), QSSQTPR (SEQ ID NO: 54 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 887), ILGTGTS (SEQ ID NO: 55 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 888), TRTNPEA (SEQ ID NO: 56 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 889), NGGTSSS (SEQ ID NO: 58 из

WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 890), или YTLSQGW (SEQ ID NO: 60 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 891). Неограничивающие примеры последовательностей нуклеотидов, которые могут кодировать указанные аминокислотные вставки, включают следующие: AAGTTTCCTGTGGCGTTGACT (для SEQ ID NO: 3 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 892), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID NO: 24 и 49 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID NO: 25 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID NO: 26 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 895), ATGAATGCTACGAAGAATGTG (SEQ ID NO: 27 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 896), CAGTCGTCGCAGACGCCTAGG (SEQ ID NO: 48 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 897), ATTCTGGGGACTGGTACTTCG (SEQ ID NO: 50 и 52 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 898), ACGCGGACTAATCCTGAGGCT (SEQ ID NO: 51 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 899), AATGGGGGGACTAGTAGTTCT (SEQ ID NO: 53 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 900), или TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ ID NO: 59 из WO2015038958; в данной заявке SEQ ID NO: 901).

[0098] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент WO2017100671, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV9 (SEQ ID NO: 45 из WO2017100671, в данной заявке SEQ ID NO: 875), PHP.N (SEQ ID NO: 46 из WO2017100671, в данной заявке SEQ ID NO: 873), PHP.S (SEQ ID NO: 47 из WO2017100671, в данной заявке SEQ ID NO: 874), или их варианты. Кроме того, любые из нацеливающих пептидов или вставок аминокислот, описанных в WO2017100671, можно встроить в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь перечисленными: AAV9 (SEQ ID NO: 127 или SEQ ID NO: 875). В некоторых вариантах реализации аминокислотную вставку вставляют между аминокислотами 586 - 592 исходного AAV (например, AAV9). В другом варианте реализации аминокислотную вставку вставляют между аминокислотами 588 - 589 исходной последовательности AAV. Аминокислотная вставка может представлять собой, но не ограничена любой из следующих последовательностей аминокислот: AQTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 1 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 902), AQSVSKPFLAQ (SEQ ID NO: 2 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 903), AQFTLTTPKAQ (SEQ ID NO: 3 в перечне последовательностей из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 904),

DGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 4 в перечне последовательностей из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 905), ESTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 5 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 906), GGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 6 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 907), AQTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 7 и 33 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 908), ATTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 8 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 909), DGTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 9 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 910), GGTLATPFKAQ (SEQ ID NO: 10 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 911), SGSLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 11 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 912), AQTLAQPFKAQ (SEQ ID NO: 12 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 913), AQTLQQPFKAQ (SEQ ID NO: 13 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 914), AQTLSNPFKAQ (SEQ ID NO: 14 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 915), AQTLAVPFSNP (SEQ ID NO: 15 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 916), QGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 16 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 917), NQTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 17 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 918), EGSLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 18 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 919), SGNLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 19 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 920), EGTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 20 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 921), DSTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 21 в таблице 1 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 922), AVTLAVPFKAQ (SEQ ID NO: 22 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 923), AQTLSTPFKAQ (SEQ ID NO: 23 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 924), AQTLPQPFKAQ (SEQ ID NO: 24 и 32 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 925), AQTLSQPFKAQ (SEQ ID NO: 25 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 926), AQTLQLPFKAQ (SEQ ID NO: 26 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 927), AQTLTMPFKAQ (SEQ ID NO: 27 и 34 из WO2017100671 и SEQ ID NO: 35 в перечне последовательностей из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 928), AQTLTTPFKAQ (SEQ ID NO: 28 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 929), AQYTLSQGWAQ (SEQ ID NO: 29 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 930), AQMNATKNVAQ (SEQ ID NO: 30 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 931), AQVSGGHHSAQ (SEQ ID NO: 31 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 932), AQTLTAPFKAQ (SEQ ID NO: 35 в таблице 1 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 933), AQTLSKPFKAQ (SEQ ID NO: 36 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 934), QAVRTSL (SEQ ID NO: 37 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 935), YTLSQGW (SEQ ID NO: 38 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 891), LAKERLS (SEQ ID NO: 39 из

WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 936), TLAVPFK (SEQ ID NO: 40 в перечне последовательностей из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 876), SVSKPFL (SEQ ID NO: 41 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 884), FTLTTPK (SEQ ID NO: 42 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 885), MNSTKNV (SEQ ID NO: 43 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 937), VSGGHHS (SEQ ID NO: 44 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 938), SAQTLAVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 48 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 939), SXXXLAVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 49 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 940), SAQXXXVPFKAQAQ (SEQ ID NO: 50 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 941), SAQTLXXXFKAQAQ (SEQ ID NO: 51 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 942), SAQTLAVXXXAQAQ (SEQ ID NO: 52 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 943), SAQTLAVPFXXXAQ (SEQ ID NO: 53 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 944), TNHQSAQ (SEQ ID NO: 65 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 945), AQAQTGW (SEQ ID NO: 66 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 946), DGTLATPFK (SEQ ID NO: 67 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 947), DGTLATPFKXX (SEQ ID NO: 68 из WO2017100671, где X может представлять собой любую аминокислоту; в данной заявке SEQ ID NO: 948), LAVPFKAQ (SEQ ID NO: 80 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 949), VPFKAQ (SEQ ID NO: 81 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 950), FKAQ (SEQ ID NO: 82 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 951), AQTLAV (SEQ ID NO: 83 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 952), AQTLAVPF (SEQ ID NO: 84 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 953), QAVR (SEQ ID NO: 85 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 954), AVRT (SEQ ID NO: 86 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 955), VRTS (SEQ ID NO: 87 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 956), RTSL (SEQ ID NO: 88 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 957), QAVRT (SEQ ID NO: 89 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 958), AVRTS (SEQ ID NO: 90 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 959), VRTSL (SEQ ID NO: 91 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 960), QAVRTS (SEQ ID NO: 92 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 961) или AVRTSL (SEQ ID NO: 93 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 962).

[0099] Неограничивающие примеры последовательностей нуклеотидов, которые могут кодировать указанные аминокислотные вставки, включают следующие: GATGGGACTTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID NO: 54 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 963), GATGGGACGTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID NO: 55 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 964), CAGGCGGTTAGGACGTCTTTG (SEQ ID NO: 56 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 965), CAGGTCTTCACGGACTCAGACTATCAG (SEQ ID NO: 57 и 78 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 966), CAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATCG (SEQ ID NO: 58 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 967), ACTCATCGACCAATACTTGTACTATCTCTCTAGAAC (SEQ ID NO: 59 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 968), GGAAGTATTCCTTGGTTTTGAACCCA (SEQ ID NO: 60 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 969), GGTCGCGGTTCTTGTTTGTGGAT (SEQ ID NO: 61 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 970), CGACCTTGAAGCGCATGAACTCCT (SEQ ID NO: 62 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 971), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNMNNMNN MNNMNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTC (SEQ ID NO: 63 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в данной заявке SEQ ID NO: 972), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCMNNMNNMNNAAAAGGCACCGCC AAAGTTTG (SEQ ID NO: 69 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в данной заявке SEQ ID NO: 973), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNCACCGCC AAAGTTTGGGCACT (SEQ ID NO: 70 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в данной заявке SEQ ID NO: 974), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAAAMNNMNNMNNC AAAGTTTGGGCACTCTGGTGG (SEQ ID NO: 71 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в данной заявке SEQ ID NO: 975), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAAAAGGCACMNNM NNMNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTG (SEQ ID NO: 72 из WO2017100671, где N может представлять собой A, C, T или G; в данной заявке SEQ ID NO: 976), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID NO: 74 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID NO: 75 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID NO: 76 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 895), TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ

ID NO: 77 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 901), или CTTGCGAAGGAGCGGCTTTCG (SEQ ID NO: 79 из WO2017100671; в данной заявке SEQ ID NO: 977).

[0100] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9624274, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: 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 данной заявке SEQ ID NO: 992), B19 (SEQ ID NO: 193 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 993), MVM (SEQ ID NO: 194 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 994), FPV (SEQ ID NO: 195 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 995), CPV (SEQ ID NO: 196 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 996), или их варианты. Кроме того, любые из вставок структурных белков, описанных в US 9624274, можно встроить, без ограничения, в I-453 и I-587 любого исходного серотипа AAV, такого как, но не ограничиваясь AAV2 (SEQ ID NO: 183 из US9624274). Аминокислотная вставка может представлять собой, но не ограничена любой из следующих последовательностей аминокислот: VNLTWSRASG (SEQ ID NO: 50 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1375), EFCINHRGYWVCGD (SEQ ID NO: 55 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1376), EDGQVMDVDLS (SEQ ID NO: 85 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1377), EKQRNGTLT (SEQ ID NO: 86 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1378), TYQCRVTHPHLPRALMR (SEQ ID NO: 87 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1379), RHSTTQPRKTKGSG (SEQ ID NO: 88 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1380), DSNPRGVSAYLSR (SEQ ID NO: 89 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1381), TITCLWDLAPSK (SEQ ID NO: 90 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1382), KTKGSGFFVF (SEQ ID NO: 91 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1383), THPHLPRALMRS (SEQ ID NO: 92 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1384), GETYQCRVTHPHLPRALMRSTTK (SEQ ID NO: 93 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1385), LPRALMRS (SEQ ID NO: 94 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1386), INHRGYWV (SEQ ID NO: 95 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1387), CDAGSVRTNAPD (SEQ ID NO: 60 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1388), AKAVSNLTESRSESLQS (SEQ ID NO: 96

из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1389), SLTGDEFKKVLET (SEQ ID NO: 97 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1390), REAVAYRFEED (SEQ ID NO: 98 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1391), INPEIITLDG (SEQ ID NO: 99 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1392), DISVTGAPVITATYL (SEQ ID NO: 100 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1393), DISVTGAPVITA (SEQ ID NO: 101 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1394), PKTVSNLTESSSESVQS (SEQ ID NO: 102 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1395), SLMGDEFKAVLET (SEQ ID NO: 103 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1396), QHSVAYTFEED (SEQ ID NO: 104 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1397), INPEIITRDG (SEQ ID NO: 105 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1398), DISLTGDPVITASYL (SEQ ID NO: 106 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1399), DISLTGDPVITA (SEQ ID NO: 107 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1400), DQSIDFEIDSA (SEQ ID NO: 108 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1401), KNVSEDLPLPTFSPTLLGDS (SEQ ID NO: 109 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1402), KNVSEDLPLPT (SEQ ID NO: 110 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1403), CDSGRVRTDAPD (SEQ ID NO: 111 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1404), FPEHLLVDFLQSLS (SEQ ID NO: 112 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1405), DAEFRHDSG (SEQ ID NO: 65 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1406), HYAAAQWDFGNTMCQL (SEQ ID NO: 113 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1407), YAAQWDFGNTMCQ (SEQ ID NO: 114 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1408), RSQKEGLHYT (SEQ ID NO: 115 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1409), SSRTPSDKPVAHWANPQAE (SEQ ID NO: 116 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1410), SRTPSDKPVAHWANP (SEQ ID NO: 117 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1411), SSRTPSDKP (SEQ ID NO: 118 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1412), NADGNVDYHMNSVP (SEQ ID NO: 119 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1413), DGNVDYHMNSV (SEQ ID NO: 120 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1414), RSFKEFLQSSLRALRQ (SEQ ID NO: 121 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1415); FKEFLQSSLRA (SEQ ID NO: 122 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1416), или QMWAPQWGPD (SEQ ID NO: 123 из US9624274; в данной заявке SEQ ID NO: 1417).

[0101] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в патенте Соединенных Штатов № US 9475845, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь капсидными белками AAV, содержащими модификацию одной или более аминокислот в положениях аминокислот с 585 по 590 нативного капсидного белка AAV2. Дополнительно, модификация может привести к получению, без

ограничения, последовательности аминокислот RGNRQA (SEQ ID NO: 3 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1418), SSSTDP (SEQ ID NO: 4 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1419), SSNTAP (SEQ ID NO: 5 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1420), SNSNLP (SEQ ID NO: 6 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1421), SSTTAP (SEQ ID NO: 7 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1422), AANTAA (SEQ ID NO: 8 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1423), QQNTAP (SEQ ID NO: 9 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1424), SAQAQA (SEQ ID NO: 10 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1425), QANTGP (SEQ ID NO: 11 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1426), NATTAP (SEQ ID NO: 12 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1427), SSTAGP (SEQ ID NO: 13 и 20 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1428), QQNTAA (SEQ ID NO: 14 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1429), PSTAGP (SEQ ID NO: 15 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1430), NQNTAP (SEQ ID NO: 16 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1431), QAANAP (SEQ ID NO: 17 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1432), SIVGLP (SEQ ID NO: 18 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1433), AASTAA (SEQ ID NO: 19, и 27 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1434), SQNTTA (SEQ ID NO: 21 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1435), QQDTAP (SEQ ID NO: 22 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1436), QTNTGP (SEQ ID NO: 23 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1437), QTNGAP (SEQ ID NO: 24 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1438), QQNAAP (SEQ ID NO: 25 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1439), или AANTQA (SEQ ID NO: 26 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1440). В некоторых вариантах реализации модификация аминокислоты 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 ограничена любой из последовательностей аминокислот: NGRAHA (SEQ ID NO: 38 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1441), QPEHSST (SEQ ID NO: 39 и 50 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1442), VNTANST (SEQ ID NO: 40 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1443), HGPMQKS (SEQ ID NO: 41 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1444), PHKPPLA (SEQ ID NO: 42 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1445), IKNNEMW (SEQ ID NO: 43 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1446), RNLDTPM (SEQ ID NO: 44 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1447), VDSHRQS (SEQ ID NO: 45 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1448), YDSKTKT (SEQ ID NO: 46 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1449), SQLPHQK (SEQ ID NO: 47 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1450), STMQQNT (SEQ ID NO: 48 из US9475845;

в данной заявке SEQ ID NO: 1451), TERYMTQ (SEQ ID NO: 49 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1452), DASLSTS (SEQ ID NO: 51 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1453), DLPNKKT (SEQ ID NO: 52 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1454), DLTAARL (SEQ ID NO: 53 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1455), EPHQFNY (SEQ ID NO: 54 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1456), EPQSNHT (SEQ ID NO: 55 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1457), MSSWPSQ (SEQ ID NO: 56 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1458), NPKHNAT (SEQ ID NO: 57 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1459), PDGMRTT (SEQ ID NO: 58 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1460), PNNNKTT (SEQ ID NO: 59 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1461), QSTTHDS (SEQ ID NO: 60 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1462), TGSKQKQ (SEQ ID NO: 61 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1463), SLKHQAL (SEQ ID NO: 62 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1464), SPIDGEQ (SEQ ID NO: 63 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1465), WIFPWIQL (SEQ ID NO: 64 и 112 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1466), CDCRGDCFC (SEQ ID NO: 65 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1467), CNGRC (SEQ ID NO: 66 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1468), CPRECES (SEQ ID NO: 67 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1469), CTTHWGFXTC (SEQ ID NO: 68 и 123 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1470), CGRRAGGSC (SEQ ID NO: 69 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1471), CKGGRAKDC (SEQ ID NO: 70 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1472), CVPELGHEC (SEQ ID NO: 71 и 115 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1473), CRRETAWAK (SEQ ID NO: 72 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1474), VSWFSHRYSPFAVS (SEQ ID NO: 73 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1475), GYRDGYAGPILYN (SEQ ID NO: 74 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1476), XXXYXXX (SEQ ID NO: 75 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1477), YXNW (SEQ ID NO: 76 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1478), RPLPPLP (SEQ ID NO: 77 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1479), APPLPPR (SEQ ID NO: 78 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1480), DVFYPYPYASGS (SEQ ID NO: 79 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1481), MYWYPY (SEQ ID NO: 80 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1482), DITWDQLWDLMK (SEQ ID NO: 81 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1483), CWDDXWLC (SEQ ID NO: 82 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1484), EWCEYLGGYLRCYA (SEQ ID NO: 83 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1485), YXCXXGPXTWXCXP (SEQ ID NO: 84 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1486), IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 85 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1487), LWXXX (SEQ ID NO: 86 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1488),

XFXXYLW (SEQ ID NO: 87 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1489), SSIISHFRWGLCD (SEQ ID NO: 88 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1490), MSRPACPPNDKYE (SEQ ID NO: 89 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1491), CLRSGRGC (SEQ ID NO: 90 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1492), CHWMFSPWC (SEQ ID NO: 91 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1493), WXXF (SEQ ID NO: 92 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1494), CSSRLDAC (SEQ ID NO: 93 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1495), CLPVASC (SEQ ID NO: 94 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1496), CGFECVRQCPERC (SEQ ID NO: 95 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1497), CVALCREACGEGC (SEQ ID NO: 96 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1498), SWCEPGWCR (SEQ ID NO: 97 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1499), YSGKWGW (SEQ ID NO: 98 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1500), GLSGGRS (SEQ ID NO: 99 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1501), LMLPRAD (SEQ ID NO: 100 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1502), CSCFRDVCC (SEQ ID NO: 101 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1503), CRDVVSVIC (SEQ ID NO: 102 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1504), MARSGL (SEQ ID NO: 103 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1505), MARAKE (SEQ ID NO: 104 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1506), MSRTMS (SEQ ID NO: 105 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1507), KCCYSL (SEQ ID NO: 106 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1508), MYWGDSHWLQYWYE (SEQ ID NO: 107 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1509), MQLPLAT (SEQ ID NO: 108 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1510), EWLS (SEQ ID NO: 109 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1511), SNEW (SEQ ID NO: 110 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1512), TNYL (SEQ ID NO: 111 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1513), WDLAWMFRLPVG (SEQ ID NO: 113 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1514), CTVALPGGYVRVC (SEQ ID NO: 114 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1515), CVAYCIEHHCWTC (SEQ ID NO: 116 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1516), CVFAHNYDYLVC (SEQ ID NO: 117 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1517), CVFTSNYAFC (SEQ ID NO: 118 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1518), VHSPNKK (SEQ ID NO: 119 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1519), CRGDGWC (SEQ ID NO: 120 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1520), XRGCDX (SEQ ID NO: 121 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1521), PXXX (SEQ ID NO: 122 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1522), SGKGPRQITAL (SEQ ID NO: 124 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1523), AAAAAAAAAXXXXX (SEQ ID NO: 125 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1524), VYMSPF (SEQ ID NO: 126 из US9475845;

в данной заявке SEQ ID NO: 1525), ATWLPPR (SEQ ID NO: 127 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1526), HTMYYHHYQHHL (SEQ ID NO: 128 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1527), SEVGCRAGPLQWLCEKYFG (SEQ ID NO: 129 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1528), CGLLPVGRPDRNVWRWLC (SEQ ID NO: 130 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1529), CKGQCDRFKGLPWEC (SEQ ID NO: 131 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1530), SGRSA (SEQ ID NO: 132 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1531), WGFP (SEQ ID NO: 133 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1532), AEPMPHSLNFSQYLWYT (SEQ ID NO: 134 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1533), WAYXSP (SEQ ID NO: 135 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1534), IELLQAR (SEQ ID NO: 136 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1535), AYTKCSRQWRTCMTTH (SEQ ID NO: 137 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1536), PQNSKIPGPTFLDPH (SEQ ID NO: 138 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1537), SMEPALPDWWWKMFK (SEQ ID NO: 139 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1538), ANTPCGPYTHDCPVKR (SEQ ID NO: 140 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1539), TACHQHVRMVRP (SEQ ID NO: 141 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1540), VPWMEPAYQRFL (SEQ ID NO: 142 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1541), DPRATPGS (SEQ ID NO: 143 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1542), FRPNRAQDYNTN (SEQ ID NO: 144 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1543), CTKNSYLMC (SEQ ID NO: 145 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1544), CXXTXXXGXGC (SEQ ID NO: 146 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1545), CPIEDRPMC (SEQ ID NO: 147 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1546), HEWSYLAPYPWF (SEQ ID NO: 148 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1547), MCPKHPLGC (SEQ ID NO: 149 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1548), RMWPSSTVNLSAGRR (SEQ ID NO: 150 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1549), SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP (SEQ ID NO: 151 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1550), KSREHVNNSACPSKRITAAL (SEQ ID NO: 152 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1551), EGFR (SEQ ID NO: 153 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1552), AGLGVR (SEQ ID NO: 154 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1553), GTRQGHTMRLGVSDG (SEQ ID NO: 155 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1554), IAGLATPGWSHWLAL (SEQ ID NO: 156 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1555), SMSIARL (SEQ ID NO: 157 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1556), HTFEPGV (SEQ ID NO: 158 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1557), NTSLKRISNKRIRRK (SEQ ID NO: 159 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1558), LRIKRKRRKRKKTRK

(SEQ ID NO: 160 из US9475845; в данной заявке SEQ ID NO: 1559), GGG, GFS, LWS, EGG, LLV, LSP, LBS, AGG, GRR, GGH и GTV.

[0102] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в публикации заявки на патент Соединенных Штатов № US 20160369298, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь последовательностью мутированного путем сайт-специфического мутагенеза капсидного белка AAV2 (SEQ ID NO: 97 из US 20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1560) или ее вариантами, где специфический сайт представляет собой по меньшей мере один сайт, выбранный из сайтов R447, G453, S578, N587, N587+1, S662 в VP1 или его фрагменте.

[0103] Кроме того, любая из мутированных последовательностей, описанных в US 20160369298, может представлять собой или может содержать, без ограничения, любую из следующих последовательностей SDSGASN (SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 231 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1561), SPSGASN (SEQ ID NO: 2 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1562), SHSGASN (SEQ ID NO: 3 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1563), SRSGASN (SEQ ID NO: 4 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1564), SKSGASN (SEQ ID NO: 5 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1565), SNSGASN (SEQ ID NO: 6 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1566), SGSGASN (SEQ ID NO: 7 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1567), SASGASN (SEQ ID NO: 8, 175 и 221 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1568), SESGTSN (SEQ ID NO: 9 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1569), STTGGSN (SEQ ID NO: 10 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1570), SSAGSTN (SEQ ID NO: 11 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1571), NNDSQA (SEQ ID NO: 12 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1572), NNRNQA (SEQ ID NO: 13 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1573), NNNKQA (SEQ ID NO: 14 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1574), NAKRQA (SEQ ID NO: 15 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1575), NDEHQA (SEQ ID NO: 16 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1576), NTSQKA (SEQ ID NO: 17 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1577), YYLSRTNTPSGTDTQSRLVFSQAGA (SEQ ID NO: 18 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1578), YYLSRTNTDSGTETQSGLDFSQAGA (SEQ ID NO: 19 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1579), YYLSRTNTESGTPTQSALEFSQAGA (SEQ ID NO: 20 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1580), YYLSRTNTHSGTHTQSPLHFSQAGA

(SEQ ID NO: 21 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1581), YYLSRTNTSSGTITISHLIFSQAGA (SEQ ID NO: 22 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1582), YYLSRTNTRSGIMTKSSLMFSQAGA (SEQ ID NO: 23 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1583), YYLSRTNTKSGRKTLSNLSFSQAGA (SEQ ID NO: 24 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1584), YYLSRTNDGSGPVTPSKLRFSQRGA (SEQ ID NO: 25 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1585), YYLSRTNAASGHATHSDLKFSQPGA (SEQ ID NO: 26 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1586), YYLSRTNGQAGSLTMSELGFSQVGA (SEQ ID NO: 27 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1587), YYLSRTNSTGGNQTTSQLLFSQLSA (SEQ ID NO: 28 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1588), YFLSRTNNNTGLNTNSTLNFSQGRA (SEQ ID NO: 29 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1589), SKTGADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 30 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1590), SKTDADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 31 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1591), SKTEADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 32 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1592), SKTPADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 33 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1593), SKTHADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 34 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1594), SKTQADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 35 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1595), SKTIADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 36 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1596), SKTMADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 37 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1597), SKTRADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 38 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1598), SKTNADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 39 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1599), SKTVGRNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 40 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1600), SKTADRNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 41 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1601), SKKLSQNNNSKYSWQG (SEQ ID NO: 42 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1602), SKPTTGNNNSDYSWPG (SEQ ID NO: 43 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1603), STQKNENNNSNYSWPG (SEQ ID NO: 44 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1604), HKDDEGKF (SEQ ID NO: 45 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1605), HKDDNRKF (SEQ ID NO: 46 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1606), HKDDTNKF (SEQ ID NO: 47 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1607), HEDSDKNF (SEQ ID NO: 48 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1608), HRDGADSF (SEQ ID NO: 49 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1609), HGDNKSRF (SEQ ID NO: 50 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1610),

KQGSEKTNVDFEEV (SEQ ID NO: 51 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1611), KQGSEKTNVDSEEV (SEQ ID NO: 52 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1612), KQGSEKTNVDVEEV (SEQ ID NO: 53 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1613), KQGSDKTNVDDAGV (SEQ ID NO: 54 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1614), KQGSSKTNVDPREV (SEQ ID NO: 55 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1615), KQGSRKTNVDHKQV (SEQ ID NO: 56 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1616), KQGSKGGNVDTNRV (SEQ ID NO: 57 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1617), KQGSGEANVDNGDV (SEQ ID NO: 58 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1618), KQDAAADNIDYDHV (SEQ ID NO: 59 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1619), KQSGTRSNAAASSV (SEQ ID NO: 60 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1620), KENTNTNDTELTNV (SEQ ID NO: 61 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1621), QRGNNVAATADVNT (SEQ ID NO: 62 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1622), QRGNNEAATADVNT (SEQ ID NO: 63 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1623), QRGNNPAATADVNT (SEQ ID NO: 64 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1624), QRGNNHAATADVNT (SEQ ID NO: 65 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1625), QEENNIAATPGVNT (SEQ ID NO: 66 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1626), QPPNNMAATHEVNT (SEQ ID NO: 67 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1627), QHHNNSAATTIVNT (SEQ ID NO: 68 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1628), QTTNNRAAFNMVET (SEQ ID NO: 69 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1629), QKKNNNAASKKVAT (SEQ ID NO: 70 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1630), QGGNNKAADDAVKT (SEQ ID NO: 71 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1631), QAAKGGAADDAVKT (SEQ ID NO: 72 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1632), QDDRAAAANESVDT (SEQ ID NO: 73 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1633), QQQHDDAAYQRVHT (SEQ ID NO: 74 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1634), QSSSSLAAVSTVQT (SEQ ID NO: 75 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1635), QNNQTTAAIRNVTT (SEQ ID NO: 76 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1636), NYNKKSDNVDFT (SEQ ID NO: 77 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1637), NYNKKSENVDFT (SEQ ID NO: 78 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1638), NYNKKSLNVDFT (SEQ ID NO: 79 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1639), NYNKKSPNVDFT (SEQ ID NO: 80 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1640), NYSKKSHCVDFT (SEQ ID NO: 81 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1641), NYRKTIYVDFT (SEQ ID NO: 82 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO:

1642), NYKEKKDVHFT (SEQ ID NO: 83 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1643), NYGHRAIVQFT (SEQ ID NO: 84 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1644), NYANHQFVVCT (SEQ ID NO: 85 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1645), NYDDDPTGVLLT (SEQ ID NO: 86 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1646), NYDDPTGVLLT (SEQ ID NO: 87 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1647), NFEQQNSVEWT (SEQ ID NO: 88 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1648), SQSGASN (SEQ ID NO: 89 и SEQ ID NO: 241 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1649), NNGSQA (SEQ ID NO: 90 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1650), YYLSRTNTPSGTTTWSRLQFSQAGA (SEQ ID NO: 91 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1651), SKTSADNNNSEYSWTG (SEQ ID NO: 92 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1652), HKDDEEKF (SEQ ID NO: 93, 209, 214, 219, 224, 234, 239, и 244 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1653), KQGSEKTNVDIEEV (SEQ ID NO: 94 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1654), QRGNNQAATADVNT (SEQ ID NO: 95 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1655), NYNKKSVNVDFT (SEQ ID NO: 96 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1656), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEYSWTGATKYH (SEQ ID NO: 106 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1657), SASGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 107 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1658), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 108 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1659), SASGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID NO: 109 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1660), SQSGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 110 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1661), SASGASNYNTPSGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 111 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1662), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 112 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1663), SGAGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 113 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1664), SGAGASN (SEQ ID NO: 176 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1665), NSEGGSLTQSSLGFS (SEQ ID NO: 177, 185, 193 и 202 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1666), TDGENNNSDFS (SEQ ID NO: 178 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1667), SEFSWPGATT (SEQ ID

NO: 179 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1668), TSADNNNSDFSWT (SEQ ID NO: 180 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1669), SQSGASNY (SEQ ID NO: 181, 187 и 198 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1670), NTPSGTTTQSRLQFS (SEQ ID NO: 182, 188, 191 и 199 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1671), TSADNNNSEYSWTGATKYH (SEQ ID NO: 183 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1672), SASGASNF (SEQ ID NO: 184 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1673), TDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 186, 189, 194, 197 и 203 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1674), SASGASNY (SEQ ID NO: 190 и SEQ ID NO: 195 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1675), TSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID NO: 192 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1676), NTPSGSLTQSSLGFS (SEQ ID NO: 196 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1677), TSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID NO: 200 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1678), SGAGASNF (SEQ ID NO: 201 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1679), CTCCAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACACAA (SEQ ID NO: 204 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1680), CTCCAGAGAGGCAACAGACAAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAA (SEQ ID NO: 205 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1681), SAAGASN (SEQ ID NO: 206 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1682), YFLSRTNTESGSTTQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 207 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1683), SKTSADNNNSDFS (SEQ ID NO: 208, 228 и 253 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1684), KQGSEKTDVDIDKV (SEQ ID NO: 210 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1685), STAGASN (SEQ ID NO: 211 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1686), YFLSRTNTTSGIETQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 212 и SEQ ID NO: 247 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1687), SKTDGENNNSDFS (SEQ ID NO: 213 и SEQ ID NO: 248 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1688), KQGAAADDVEIDGV (SEQ ID NO: 215 и SEQ ID NO: 250 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1689), SEAGASN (SEQ ID NO: 216 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1690), YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG (SEQ ID NO: 217, 232 и 242 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1691), SKTSADNNNSEYS (SEQ ID NO: 218, 233, 238, и 243 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1692), KQGSEKTNVDIEKV (SEQ ID NO: 220, 225 и 245 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1693), YFLSRTNDASGSDTKSTLLFSQAG (SEQ ID NO: 222 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1694), STTPSENNNSEYS (SEQ ID NO: 223 из US20160369298; в данной заявке

SEQ ID NO: 1695), SAAGATN (SEQ ID NO: 226 и SEQ ID NO: 251 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1696), YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQAG (SEQ ID NO: 227 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1697), HGDDADRF (SEQ ID NO: 229 и SEQ ID NO: 254 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1698), KQGAEKSDVEVDRV (SEQ ID NO: 230 и SEQ ID NO: 255 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1699), KQDSGGDNIDIDQV (SEQ ID NO: 235 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1700), SDAGASN (SEQ ID NO: 236 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1701), YFLSRTNTEGGHDTQSTLRFSQAG (SEQ ID NO: 237 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1702), KEDGGGSDVAIDEV (SEQ ID NO: 240 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1703), SNAGASN (SEQ ID NO: 246 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1704), и YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQPG (SEQ ID NO: 252 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1705). Неограничивающие примеры последовательностей нуклеотидов, которые могут кодировать сайты с мутированной аминокислотой, включают следующие: AGCVVMDCAGGARSCASCAAC (SEQ ID NO: 97 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1706), AACRACRRSMRSMAGGCA (SEQ ID NO: 98 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1707), CACRRGGACRRCRMSRRSARSTTT (SEQ ID NO: 99 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1708), TATTTCTTGAGCAGAACAAACRVCVVSRSCGGAMNCVHSACGMHSTCAVVSCTTVDS TTTTCTCAGSBCRGSGCG (SEQ ID NO: 100 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1709), TCAAMAMMAVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCGTGGMMAGGA (SEQ ID NO: 101 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1710), AAGSAARRCRSCRVSRVARVCRATRYCGMSNHCRVMVRSGTC (SEQ ID NO: 102 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1711), CAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACA (SEQ ID NO: 103 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1712), AACTWCRVSVASMVSVHSDDTGTGSWSTKSACT (SEQ ID NO: 104 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1713), TTGTTGAACATCACCACGTGACGCACGTTC (SEQ ID NO: 256 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1714), TCCCCGTGGTTCTACTACATAATGTGGCCG (SEQ ID NO: 257 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1715), TTCCACACTCCGTTTTGGATAATGTTGAAC (SEQ ID NO: 258 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1716), AGGGACATCCCCAGCTCCATGCTGTGGTCG (SEQ ID NO: 259 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1717), AGGGACAACCCCTCCGACTCGCCCTAATCC (SEQ ID

NO: 260 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1718), TCCTAGTAGAAGACACCCTCTCACTGCCCG (SEQ ID NO: 261 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1719), AGTACCATGTACACCCACTCTCCCAGTGCC (SEQ ID NO: 262 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1720), ATATGGACGTTCATGCTGATCACCATACCG (SEQ ID NO: 263 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1721), AGCAGGAGCTCCTTGGCCTCAGCGTGCGAG (SEQ ID NO: 264 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1722), ACAAGCAGCTTCACTATGACAACCACTGAC (SEQ ID NO: 265 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1723), CAGCCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCAGAGAGTCTCAAMAMM AVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCCTGGMMAGGAGCTACCAAGTACCACC TCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGACCAGCTATGGCAAGCCACRRGGAC RRCRMSRRSARSTTTTTTCCTCAGAGCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGSAARRCRSCR VSRVARVCRATRYCGMSNHCRVMVRSGTCATGATTACAGACGAAGAGGAGATCTGG AC (SEQ ID NO: 266 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1724), TGGGACAATGGCGGTCGTCTCTCAGAGTTKTKKT (SEQ ID NO: 267 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1725), AGAGGACCKKTCCTCGATGGTTCATGGTGGAGTTA (SEQ ID NO: 268 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1726), CCACTTAGGGCCTGGTCGATACCGTTCGGTG (SEQ ID NO: 269 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1727), и TCTCGCCCCAAGAGTAGAAACCCTTCSTTYYG (SEQ ID NO: 270 из US20160369298; в данной заявке SEQ ID NO: 1728).

[0104] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может содержать нацеленный на клетку глаза пептид, описанный в международной публикации заявки на патент WO2016134375, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такой как, но не ограничиваясь SEQ ID NO: 9 и SEQ ID NO: 10 из WO2016134375. Кроме того, любые из нацеленных на клетку глаза пептидов или аминокислот, описанных в WO2016134375, можно встроить в любой исходный серотип AAV, такой как, но не ограничиваясь AAV2 (SEQ ID NO: 8 из WO2016134375; в данной заявке SEQ ID NO: 1729) или AAV9 (SEQ ID NO: 11 из WO2016134375; в данной заявке SEQ ID NO: 1730). В некоторых вариантах реализации модификации, такие как вставки, вводят в белки AAV2 в P34 - A35, T138 - A139, A139 - P140, G453 - T454, N587 - R588 и/или R588 - Q589. В некоторых вариантах реализации вставки вводят в D384, G385, 1560, T561, N562, E563, E564, E565, N704 и/или Y705 AAV9. Нацеленный на клетку глаза пептид может представлять собой, но не ограничен любой из следующих последовательностей

аминокислот: GSTPPPM (SEQ ID NO: 1 из WO2016134375; в данной заявке SEQ ID NO: 1731) или GETRAPL (SEQ ID NO: 4 из WO2016134375; в данной заявке SEQ ID NO: 1732).

[0105] В некоторых вариантах реализации серотип AAV можно модифицировать, как описано в публикации заявки на патент Соединенных Штатов US 20170145405, содержание которой полностью включено в данную 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).

[0106] В некоторых вариантах реализации серотип AAV можно модифицировать, как описано в международной публикации заявки на патент WO2017083722, содержание которой полностью включено в данную 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 VP3 Y705F/Y731F/T492V), AAV8 (Y733F), AAV9, AAV9 (вариант VP3 Y731F) и AAV10 (Y733F).

[0107] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может содержать, как описано в международной публикации заявки на патент WO2017015102, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, сконструированный эпитоп, содержащий аминокислоты SPAKFA (SEQ ID NO: 24 из WO2017015102; в данной заявке SEQ ID NO: 1733) или NKDKLN (SEQ ID NO: 2 из WO2017015102; в данной заявке SEQ ID NO: 1734). Указанный эпитоп можно встроить в участок аминокислот 665 - 670 в соответствии с нумерацией белка капсида VP1 AAV8 (SEQ ID NO: 3 из WO2017015102) и/или в остатки 664 - 668 AAV3B (SEQ ID NO: 3).

[0108] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может представлять собой или может содержать последовательность, описанную в международной публикации заявки на патент WO2017058892, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки, такую как, но не ограничиваясь перечисленными: варианты AAV с белками капсида, которые могут содержать замену в одном или более (например, в 2, 3, 4, 5, 6 или 7) аминокислотных остатках 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 аминокислотных остатках 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 ограничена любой из последовательностей аминокислот, описанных в WO2017058892. В некоторых вариантах реализации 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, 541 T, 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 WO2017058892) в любой комбинации, 457T, 459N, 496G, 499N, 500N, 589Q, 590N и/или 592A AAV8 (SEQ ID NO: 8 WO2017058892) в любой комбинации,451I, 452N, 453G, 454S, 455G, 456Q, 457N и/или 458Q AAV9 (SEQ ID NO: 9 WO2017058892) в любой комбинации.

[0109] В некоторых вариантах реализации AAV может содержать некоторую последовательность аминокислот в положениях 155, 156 и 157 VP1 или в положениях 17, 18, 19 и 20 VP2, как описано в международной публикации заявки на патент № WO 2017066764, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Указанные последовательности аминокислот могут представлять собой, но не ограничены перечисленными: 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 представляют собой, но не ограничены независимо отличными от серина или отличными от треонина аминокислотами, причем AAV может представлять собой, но не ограничен перечисленными: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 и AAV12. В некоторых вариантах реализации 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 ограничен перечисленными: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 и AAV12.

[0110] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может быть таким, как описано в Jackson и др. (Frontiers in Molecular Neuroscience 9:154 (2016)), содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой PHP.B или AAV9. В некоторых вариантах реализации серотип AAV соединен с промотором синапсина, чтобы улучшить трансдукцию нервных клеток по сравнению с применением более распространенных промоторов (т.е., CBA или CMV).

[0111] В некоторых вариантах реализации AAV может представлять собой серотип, полученный путем направленной эволюции AAV, основанной на Cre-рекомбинации (CREATE), описанной у Deverman и др. (Nature Biotechnology 34(2):204-209 (2016)), Chan и др. (Nature Neuroscience 20(8):1172-1179 (2017)) и в международных публикациях заявок на патент № WO2015038958 и WO2017100671, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации серотипы AAV, полученные таким образом, обладают улучшенной трансдукцией ЦНС и/или тропизмом к нервным клеткам и к астроцитам, по сравнению с другими серотипами AAV. В качестве неограничивающих примеров, серотип AAV может содержать нацеливающий пептид, такой как, но не ограничиваясь перечисленными: PHP.B, PHP.B2, PHP.B3, PHP.A, PHP.S, PHP.N, G2A12, G2A15, G2A3, G2B4 и G2B5.

[0112] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может быть таким, как описано в Jackson и др. (Frontiers in Molecular Neuroscience 9:154 (2016)), содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0113] В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой PHP.B. В некоторых вариантах реализации серотип AAV соединен с промотором синапсина, чтобы улучшить трансдукцию нервных клеток по сравнению с использованием более распространенных промоторов (т.е., CBA или CMV).

[0114] В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой PHP.N. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид AAVPHP.N (PHP.N), или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид AAVPHP.B (PHP.B), или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид AAVPHP.A (PHP.A), или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид PHP.S, или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид PHP.B2, или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид PHP.B3, или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид G2B4, или его вариант. В некоторых вариантах реализации серотип AAV представляет собой серотип, содержащий пептид G2B5, или его вариант. В некоторых вариантах реализации капсид AAV представляет собой капсид, который позволяет проникновение через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения.

[0115] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может содержать последовательность аминокислот капсида с идентичностью 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% или 100% любой из описанных выше последовательностей.

[0116] В некоторых вариантах реализации серотип AAV может содержать последовательность нуклеиновой кислоты капсида с идентичностью 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% или 100% любой из описанных выше последовательностей.

[0117] В некоторых вариантах реализации инициирующий кодон для трансляции белка капсида VP1 AAV может представлять собой CTG, TTG или GTG, как описано в патенте США № US8163543, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0118] В настоящем изобретении предложены структурные белки капсида (включая VP1, VP2 и VP3), которые кодируются генами капсида (Cap). Данные белки капсида образуют наружную белковую структурную оболочку (т.е., капсид) вирусного вектора, такого как AAV. Белки капсида VP, синтезированные с полинуклеотидов Cap, как правило, содержат метионин в качестве первой аминокислоты в последовательности пептида (Met1), который синтезируется с инициирующего кодона (AUG или ATG) в соответствующей последовательности нуклеотидов Cap. Тем не менее, обычно первый остаток метионина (Met1) или, как правило, любая первая аминокислота (АК1), будет отщеплена после или в процессе синтеза полипептида ферментами процессинга белка, такими как Met-аминопептидазы. Данный процесс «отщепления Met/АК» часто коррелирует с соответствующим ацетилированием второй аминокислоты в последовательности полипептида (например, аланина, валина, серина, треонина и т.д.). Отщепление Met обычно происходит в белках капсида VP1 и VP3, но также может происходить в белке капсида VP2.

[0119] Если отщепление Met/АК прошло не полностью, то можно получить смесь одного или более (одного, двух или трех) белков капсида VP, составляющих вирусный капсид, некоторые из которых могут содержать аминокислоту Met1/АК1 (Met+/АК+), и в некоторых из которых может отсутствовать аминокислота Met1/АК1 в результате отщепления Met/АК (Met-/АК-). Дополнительное обсуждение, касающееся отщепления

Met/АК в белках капсида, см. в Jin и др. Direct Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Analysis for Complete Characterization of Recombinant Adeno-Associated Virus Capsid Proteins. *Hum Gene Ther Methods*., 28 октября 2017 г., (5):255-267; Hwang и др. N-Terminal Acetylation of Cellular Proteins Creates Specific Degradation Signals. *Science*. 19 февраля 2010 г. 327(5968): 973–977; содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0120] В соответствии с настоящим изобретением, упоминание белков капсида не ограничено белками либо с отщепленным (Met-/АК-), либо с неотщепленным (Met+/АК+), и может, с учетом контекста, относиться к независимым белкам капсида, вирусным капсидам, состоящим из смеси белков капсида, и/или полинуклеотидным последовательностям (или их фрагментам), которые кодируют, описывают, продуцируют или приводят к получению белков капсида согласно настоящему описанию. Непосредственная ссылка на «капсидный белок» или «капсидный полипептид» (такой как VP1, VP2 или VP2) также может включать белки капсида VP, которые содержат аминокислоту Met1/АК1 (Met+/АК+), а также соответствующие белки капсида VP, в которых отсутствует аминокислота Met1/АК1 в результате отщепления Met/АК (Met-/АК-).

[0121] Дополнительно, в соответствии с настоящим изобретением, упоминание конкретного SEQ ID NO: последовательности (либо белка, либо нуклеиновой кислоты), которая содержит или кодирует, соответственно, один или более белков капсида, которые содержат аминокислоту Met1/АК1 (Met+/АК+), следует понимать как описывающее белки капсида VP, в которых отсутствует аминокислота Met1/АК1 при рассмотрении последовательности, очевидно, что в любой последовательности отсутствует только первая перечисленная аминокислота (либо являющаяся, либо на являющаяся Met1/АК1).

[0122] В некоторых вариантах реализации упоминание полипептидной последовательности VP1, длина которой составляет 736 аминокислот и которая содержит аминокислоту «Met1» (Met+), кодируемую инициирующим кодоном AUG/ATG, также можно понимать как описывающее полипептидную последовательность VP1, длина которой составляет 735 аминокислот, и которая не содержит аминокислоту «Met1» (Met-) из последовательности Met+ длиной 736 аминокислот. В качестве второго неограничивающего примера, упоминание полипептидной последовательности VP1, длина которой составляет 736 аминокислот, и которая содержит аминокислоту «АК1» (АК1+), кодируемую любым инициирующим кодоном NNN, также можно понимать как описывающее полипептидную последовательность VP1, длина которой составляет 735

аминокислот и которая не содержит аминокислоту «АК1» (АК1-) из последовательности АК1+ длиной 736 аминокислот.

[0123] Упоминание вирусных капсидов, образованных из белков капсида VP (например, упоминание конкретных серотипов капсида AAV), может включать белки капсида VP, которые содержат аминокислоту Met1/АК1 (Met+/АК1+), соответствующие белки капсида VP, в которых отсутствует аминокислота Met1/АК1 в результате отщепления Met/АК1 (Met-/АК1-), и их комбинации (Met+/АК1+ и Met-/АК1-).

[0124] В некоторых вариантах реализации серотип капсида AAV может содержать VP1 (Met+/АК1+), VP1 (Met-/АК1-) или комбинацию VP1 (Met+/АК1+) и VP1 (Met-/АК1-). Серотип капсида AAV также может содержать VP3 (Met+/АК1+), VP3 (Met-/АК1-) или комбинацию VP3 (Met+/АК1+) и VP3 (Met-/АК1-); и также может содержать сходные необязательные комбинации VP2 (Met+/АК1+) и VP2 (Met-/АК1-).

Компонент генома вируса: инвертированные концевые повторы (ITR).

[0125] Частицы AAV согласно настоящему изобретению содержат геном вируса с по меньшей мере одним участком ITR и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит два ITR. Данные два ITR фланкируют участок полезной нагрузки с 5'- и 3'-концов. ITR выполняют функции точек начала репликации, содержащие сайты распознавания для аппарата репликации. ITR содержат участки последовательности, которые могут быть комплементарно и симметрично расположены. ITR, встроенные в геномы вирусов согласно настоящему изобретению, могут состоять из встречающихся в природе полинуклеотидных последовательностей или полученных рекомбинантным способом полинуклеотидных последовательностей.

[0126] ITR могут быть получены из того же серотипа, что и капсид, выбранного из любого из серотипов, перечисленных в таблице 1, или их производного. ITR могут быть получены из серотипа, отличного от такового у капсида. В некоторых вариантах реализации частица AAV содержит более чем один ITR. В неограничивающем примере, частица AAV содержит геном вируса, содержащий два ITR. В некоторых вариантах реализации оба ITR принадлежат к одному серотипу. В другом варианте реализации ITR принадлежат к различным серотипам. Неограничивающие примеры включают ноль, один или оба ITR того же серотипа, что и капсид. В некоторых вариантах реализации оба ITR вирусного генома частицы AAV представляют собой ITR AAV2.

[0127] Независимо, длина каждого ITR может составлять от приблизительно 100 до приблизительно 150 нуклеотидов. Длина ITR может составлять приблизительно 100 - 105 нуклеотидов, 106 - 110 нуклеотидов, 111 - 115 нуклеотидов, 116 - 120 нуклеотидов, 121 -

125 нуклеотидов, 126 - 130 нуклеотидов, 131 - 135 нуклеотидов, 136 - 140 нуклеотидов, 141 - 145 нуклеотидов или 146 - 150 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации длина ITR составляет 140 - 142 нуклеотида. Неограничивающие примеры длины ITR составляют 102, 130, 140, 141, 142, 145 нуклеотидов, и последовательностей, идентичных им по меньшей мере на 95%.

Компонент генома вируса: промоторы.

[0128] В некоторых вариантах реализации участок полезной нагрузки генома вируса содержит по меньшей мере один элемент для повышения специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена (см., например, Powell и др. Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy, 2015; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры элементов для повышения специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена включают промоторы, эндогенные микроРНК, посттранскрипционные регуляторные элементы (PRE), сигнальные последовательности полиаденилирования (поли(A)) и энхансеры, расположенные против хода транскрипции (USE), энхансеры CMV и интроны.

[0129] Специалист в данной области поймет, что для экспрессии полипептидов согласно настоящему изобретению в целевой клетке может потребоваться определенный промотор, включая, но не ограничиваясь промотором, который является видоспецифичным, индуцируемым, тканеспецифичным или специфичным для стадии клеточного цикла (Parr и др., *Nat. Med, 3*:1145-9 (1997); содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0130] В некоторых вариантах реализации промотор считают эффективным, когда он запускает экспрессию полипептида(-ов), кодируемого(-ых) участком полезной нагрузки вирусного генома частицы AAV. В некоторых вариантах реализации указанный полипептид представляет собой AADC.

[0131] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор, который считают эффективным, когда он запускает экспрессию в клетке, которая является мишенью.

[0132] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор, обладающий тропизмом к клетке, которая является мишенью.

[0133] В некоторых вариантах реализации промотор запускает экспрессию полезной нагрузки в течение некоторого периода времени в целевых тканях. Экспрессия, запускаемая промотором, может продолжаться в течение периода, составляющего 1 час, 2 часа, 3 часа,

4 часа, 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 час, 22 часа, 23 часа, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 1 неделю, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 2 недели, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 3 недели, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 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, 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. Экспрессия может продолжаться в течение 1 - 5 часов, 1 - 12 часов, 1 - 2 дней, 1 - 5 дней, 1 - 2 недель, 1 - 3 недель, 1 - 4 недель, 1 - 2 месяцев, 1 - 4 месяцев, 1 - 6 месяцев, 2 - 6 месяцев, 3 - 6 месяцев, 3 - 9 месяцев, 4 - 8 месяцев, 6 - 12 месяцев, 1 - 2 лет, 1 - 5 лет, 2 - 5 лет, 3 - 6 лет, 3 - 8 лет, 4 - 8 лет или 5 - 10 лет. В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой слабый промотор для продолжительной экспрессии полезной нагрузки в нервных тканях.

[0134] В некоторых вариантах реализации промотор запускает экспрессию 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.

[0135] Промоторы могут быть встречающимися в природе или не встречающимися в природе. Неограничивающие примеры промоторов включают вирусные промоторы, промоторы растений и промоторы млекопитающих. В некоторых вариантах реализации промоторы могут представлять собой промоторы человека. В некоторых вариантах реализации промотор можно укоротить.

[0136] Промоторы, которые запускают или вызывают экспрессию в большинстве тканей, включают, но не ограничены промоторами субъединицы 1α фактора элонгации человек (EF1α), немедленно-ранним энхансером и/или промотором цитомегаловируса (CMV), β-актина цыпленка (CBA) и его производным CAG, β-глюкуронидазы (GUSB) или убиквитина C (UBC). Можно использовать элементы тканеспецифической экспрессии для экспрессии, ограниченной некоторыми типами клеток, такие как, но не ограничиваясь перечисленными: специфические для мышцы

промоторы, промоторы В-клеток, промоторы моноцитов, промоторы лейкоцитов, промоторы макрофагов, промоторы ацинарных клеток поджелудочной железы, промоторы эндотелиальных клеток, промоторы ткани легкого, промоторы астроцитов или промоторы нервной системы, которые можно применять для экспрессии, ограниченной нейронами, астроцитами или олигодендроцитами.

[0137] Неограничивающие примеры специфических для мышцы промоторов включают промотор креатинкиназы мышцы млекопитающего (MCK), промотор десмина млекопитающего (DES), промотор тропонина I млекопитающего (TNNI2) и промотор скелетного альфа-актина млекопитающего (ASKA) (см., например, публикацию заявки на патент США US 20110212529, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0138] Неограничивающие примеры элементов тканеспецифической экспрессии для нейронов включают промоторы нейрон-специфической енолазы (NSE), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), В-цепи тромбоцитарного фактора роста (PDGF-β), синапсина (Syn), метил-CpG-связывающего белка 2 (MeCP2), Ca^{2+}/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII), метаботропного рецептора глутамата 2 (mGluR2), легкой (NFL) или тяжелой (NFH) цепи нейрофиламентов, минигена β-глобина nβ2, препроэнкефалина (PPE), энкефалина (Enk) и транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2). Неограничивающие примеры элементов тканеспецифической экспрессии для астроцитов включают промоторы глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и EAAT2. Неограничивающий пример элемента тканеспецифической экспрессии для олигодендроцитов включает промотор основного белка миелина (MBP).

[0139] В некоторых вариантах реализации промотор может быть меньше 1 т.п.н. Длина промотора может составлять 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. Длина промотора может находиться в диапазоне 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 нт.

[0140] В некоторых вариантах реализации промотор может представлять собой комбинацию двух или более компонентов одного или различных первоначальных или исходных промоторов, таких как, но не ограничиваясь CMV и CBA. Длина каждого компонента может составлять 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 нт. Длина каждого компонента может находиться в диапазоне 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 нт. В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой комбинацию последовательности из 382 нуклеотидов энхансера CMV и последовательности из 260 нуклеотидов промотора CBA.

[0141] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит универсальный промотор. Неограничивающие примеры универсальных промоторов включают CMV, CBA (включая производные CAG, CBh и т.д.), EF-1α, PGK, UBC, GUSB (hGBp) и UCOE (промотор HNRPA2B1-CBX3).

[0142] Yu и др. (Molecular Pain 2011, 7:63; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки) оценивали экспрессию eGFP под контролем промоторов CAG, EFIα, PGK и UBC в клетках ганглиев дорсальных корешков (DRG) крысы и первичных клетках DRG, используя лентивирусные векторы, и выявили для UBC более слабую экспрессию, чем для других 3 промоторов, и лишь 10 - 12% глиальной экспрессии наблюдали для всех промоторов. Soderblom и др. (E. Neuro 2015; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки) оценивали экспрессию eGFP в AAV8 с промоторов CMV и UBC и AAV2 с промотора CMV после инъекции в двигательную кору. Интраназальное введение плазмиды, содержащей промотор UBC или EFIα, привело к продолжительной экспрессии в дыхательных путях, большей чем экспрессия с промотора CMV (см., например, Gill и др., Gene Therapy, 2001, том 8, 1539-1546; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки). Husain и др. (Gene Therapy, 2009; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки) оценивали конструкцию HβH с промотором hGUSB, промотором HSV-1LAT и промотором NSE и обнаружили у конструкции HβH более слабую экспрессию, чем у NSE в головном мозге мыши. Passini и Wolfe (J. Virol. 2001, 12382-12392, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки) оценивали длительность действия вектора HβH после интравентрикулярной инъекции новорожденным мышам и обнаружили продолжительную экспрессию в течение по меньшей мере 1 года. Низкий уровень экспрессии во всех участках головного мозга обнаружили Xu и др. (Gene Therapy, 2001, 8, 1323-1332; содержание которого полностью

включено в данную заявку посредством ссылки), когда использовали промоторы NFL и NFH, по сравнению с CMV-lacZ, CMV-luc, EF, GFAP, hENK, nAChR, PPE, PPE + wpre, NSE (0,3 т.п.н.), NSE (1,8 т.п.н.) и NSE (1,8 т.п.н. + wpre). Xu и др. обнаружили убывание активности промоторов в следующем порядке: NSE (1,8 т.п.н.), EF, NSE (0,3 т.п.н.), GFAP, CMV, hENK, PPE, NFL и NFH. NFL представляет собой промотор длиной 650 нуклеотидов и NFH представляет собой промотор длиной 920 нуклеотидов, оба из которых отсутствуют в печени, но NFH широко распространен в сенсорных проприоцептивных нейронах, головном мозге и спинном мозге и NFH присутствует в сердце. SCN8A представляет собой промотор длиной 470 нуклеотидов, который осуществляет экспрессию повсюду в DRG, спинном мозге и головном мозге, при этом особенно высокая экспрессия наблюдается в гиппокампальных нейронах и клетках Пуркинье мозжечка, коре головного мозга, таламусе и гипоталамусе (см., например, Drews и др. *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 и др. *Expression of Alternatively Spliced Sodium Channel α-subunit genes,* Journal of Biological Chemistry (2004) 279(44) 46234-46241; содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0143] Любые промоторы, описанные у упомянутых выше Yu, Soderblom, Gill, Husain, Passini, Xu, Drews или Raymond, можно применять в настоящем изобретении.

[0144] В некоторых вариантах реализации промотор не является клеточно-специфическим.

[0145] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор убиквитина C (UBC). Размер промотора UBC может составлять 300 - 350 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации размер промотора UBC составляет 332 нуклеотида.

[0146] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор β-глюкуронидазы (GUSB). Размер промотора GUSB может составлять 350 - 400 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации размер промотора GUSB составляет 378 нуклеотидов.

[0147] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор легкой цепи нейрофиламента (NFL). Размер промотора NFL может составлять 600 - 700 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации размер промотора NFL составляет 650 нуклеотидов.

[0148] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор тяжелой цепи нейрофиламента (NFH). Размер промотора NFH может составлять 900 - 950 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации размер промотора NFH составляет 920 нуклеотидов.

[0149] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор SCN8A. Размер промотора SCN8A может составлять 450 - 500 нуклеотидов. В некоторых вариантах реализации размер промотора SCN8A составляет 470 нуклеотидов.

[0150] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор фратаксина (FXN). Промотор FXN также могут называть промотором FRDA.

[0151] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор фосфоглицераткиназы 1 (PGK).

[0152] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор β-актина цыпленка (CBA).

[0153] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор цитомегаловируса (CMV).

[0154] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор H1.

[0155] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой сконструированный промотор.

[0156] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор печени или скелетной мышцы. Неограничивающие примеры промоторов печени включают промотор α-1-антитрипсина человека (hAAT) и промотор тироксинсвязывающего глобулина (TBG). Неограничивающие примеры промоторов скелетной мышцы включают промотор десмина, MCK или синтетический C5-12.

[0157] В некоторых вариантах реализации промотор представляет собой промотор РНК-полимеразы III. В некоторых вариантах реализации промотор РНК-полимеразы III представляет собой U6. В некоторых вариантах реализации промотор РНК-полимеразы III представляет собой H1.

[0158] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит два промотора. В некоторых вариантах реализации указанные промоторы представляют собой промотор EF1α и промотор CMV.

[0159] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит элемент энхансера, промотор и/или интрон в 5'-НТО. Элемент энхансера, также называемый в данной заявке «энхансером», может представлять собой, но не ограничен энхансером CMV, промотор может представлять собой, но не ограничен промотором CMV, CBA, UBC, GUSB, NSE, синапсина, MeCP2 и GFAP, и 5'-НТО/интрон может представлять собой, но не ограничен таковым из SV40 и CBA-MVM. В некоторых вариантах реализации энхансер, промотор и/или интрон, используемые в комбинации, могут представлять собой: (1) энхансер CMV, промотор CMV, интрон в 5'-НТО SV40; (2) энхансер CMV, промотор CBA, интрон в 5'-

НТО SV40; (3) энхансер CMV, промотор CBA, интрон в 5'-НТО CBA-MVM; (4) промотор UBC; (5) промотор GUSB; (6) промотор NSE; (7) промотор синапсина; (8) промотор MeCP2 и (9) промотор GFAP.

[0160] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит сконструированный промотор.

[0161] В другом варианте реализации геном вируса содержит промотор из экспрессируемого в природе белка.

[0162] В некоторых вариантах реализации промоторная область расположена приблизительно в ~5 т.п.н. против хода транскрипции от первого экзона полезной нагрузки, чтобы позволить экспрессию полезной нагрузки с указанного промотора (см., например, Puspasari и др. *Long Range Regulation of Human FXN Gene Expression*, PLOS ONE, 2011; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки; область размером 17 п.о., расположенная приблизительно в 4,9 т.п.н. против хода транскрипции от первого экзона гена фратаксина, чтобы позволить экспрессию с промотора FRDA).

[0163] В некоторых вариантах реализации геном вектора может содержать промотор, такой как, но не ограничиваясь CMV или U6. В некоторых вариантах реализации промотор для частиц AAV, содержащих полезную нагрузку согласно настоящему описанию, представляет собой промотор CMV. В некоторых вариантах реализации промотор для частиц AAV, содержащих полезную нагрузку согласно настоящему описанию, представляет собой промотор U6.

[0164] В некоторых вариантах реализации геном вектора может содержать промотор CMV и U6.

[0165] В некоторых вариантах реализации геном вектора может содержать промотор CBA.

Компонент генома вируса: нетранслируемые области (НТО).

[0166] По определению, нетранслируемые области гена дикого типа (НТО) транскрибируются, но не транслируются. Как правило, 5'-НТО начинается в сайте инициации транскрипции и заканчивается непосредственно перед инициирующим кодоном и 3'-НТО начинается сразу после стоп-кодона и продолжается до сигнала терминации транскрипции.

[0167] Характерные элементы, обычно обнаруживаемые в экспрессируемых в большом количестве генах определенных целевых органов, можно внедрить в конструкцию НТО, чтобы повысить стабильность и продукцию белка. В некоторых вариантах реализации 5'-НТО из мРНК, обычно экспрессируемой в печени (например, альбумина, сывороточного

амилоида А, аполипопротеина А/В/Е, трансферрина, альфафетопротеина, эритропоэтина или фактора VIII), можно использовать в геномах вирусных частиц AAV согласно настоящему изобретению, чтобы повысить экспрессию в линиях клеток печени или в печени.

[0168] Без привязки к какой-либо конкретной теории, 5′-нетранслируемые области (НТО) дикого типа содержат элементы, которые играют роль в инициации трансляции. Последовательности Козак, которые, как широко известно, вовлечены в процесс, посредством которого рибосома инициирует трансляцию множества генов, обычно содержатся в 5’-НТО. Последовательности Козак содержат консенсус CCR(A/G)CCAUGG, в котором R представляет собой пурин (аденин или гуанин), на три основания против хода транскрипции отстоящий от инициирующего кодона (ATG), за которым следует другой «G».

[0169] В некоторых вариантах реализации 5’-НТО в геноме вируса содержит последовательность Козак.

[0170] В некоторых вариантах реализации 5’-НТО в геноме вируса не содержит последовательность Козак.

[0171] Без привязки к какой-либо конкретной теории, известно, что 3′-НТО дикого типа содержат в себе участки аденозинов и уридинов. Данные AU-богатые сигнатуры особенно распространены в генах с высокими скоростями метаболизма. На основании особенностей последовательности и функциональных свойств AU-богатые элементы (ARE) можно подразделить на три класса (Chen и др., 1995, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки): ARE I класса, такие как, но не ограничиваясь c-Myc и MyoD, содержат несколько рассредоточенных копий мотива AUUUA в пределах U-богатых участков. ARE II класса, такие как, но не ограничиваясь ГМ-КСФ и TNF-a, содержат два или более перекрывающихся полимеров из девяти мономерных звеньев UUAUUUA(U/A)(U/A). ARE III класса, такие как, но не ограничиваясь c-Jun и миогенином, менее четко определяются. Данные U-богатые участки не содержат мотив AUUUA. Известно, что большинство белков, связывающихся с ARE, дестабилизируют матричную РНК, тогда как показали, что представители семейства ELAV, главным образом, HuR, повышают стабильность мРНК. HuR связывается с ARE из всех трех классов. Конструирование специфических сайтов связывания HuR внутри 3′-НТО молекул нуклеиновых кислот будет приводить к связыванию HuR и, следовательно, стабилизации матричной РНК *in vivo*.

[0172] Введение, удаление или модификацию AU-богатых элементов (ARE) 3′-НТО можно использовать, чтобы модулировать стабильность полинуклеотидов. При конструировании определенных полинуклеотидов, например, участков полезной нагрузки геномов вирусов, можно ввести одну или более копий ARE, чтобы сделать полинуклеотиды менее стабильными и, тем самым, сократить трансляцию и снизить продукцию полученного белка. Аналогичным образом, ARE можно обнаружить и удалить или мутировать, чтобы повысить внутриклеточную стабильность и, таким образом, повысить трансляцию и продукцию полученного белка.

[0173] В некоторых вариантах реализации 3'-НТО генома вируса может содержать последовательность олиго(dT) в качестве матрицы для добавления поли(A)-хвоста.

[0174] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать по меньшей мере одну затравку, сайт связывания или полноразмерную последовательность микроРНК. МикроРНК (или миРНК, или miR) представляют собой некодирующие молекулы РНК длиной 19 - 25 нуклеотидов, которые связываются с сайтами целевых нуклеиновых кислот и снижают экспрессию генов либо путем снижения стабильности молекулы нуклеиновой кислоты, либо путем ингибирования трансляции. Последовательность микроРНК содержит участок «затравки», т.е., последовательность в районе положений 2 - 8 в зрелой микроРНК, указанная последовательность идеально комплементарна по Уотсону-Крику целевой для микроРНК последовательности в нуклеиновой кислоте.

[0175] В некоторых вариантах реализации геном вируса можно сконструировать так, чтобы ввести, изменить или удалить по меньшей мере один сайт связывания, последовательность или участок затравки микроРНК.

[0176] Любую НТО из любого гена, известного в данной области техники, можно ввести в вирусный геном частицы AAV. Данные НТО, или их части, можно расположить в той же ориентации, как в гене, из которого их выбрали, или их ориентацию или расположение можно изменить. В некоторых вариантах реализации НТО, используемую в вирусном геноме частицы AAV, можно инвертировать, укоротить, удлинить, соединить с одной или более другими 5′-НТО или 3′-НТО, известными в данной области. В данной заявке термин «измененный» по отношению к НТО означает, что НТО была изменена некоторым образом относительно эталонной последовательности. Например, 3′- или 5′-НТО можно изменить по сравнению с НТО дикого типа или нативной НТО путем изменения ориентации или расположения, как объяснено выше, или можно изменить путем включения дополнительных нуклеотидов, делеции нуклеотидов, перемены местами или перестановки нуклеотидов.

[0177] В некоторых вариантах реализации вирусный геном частицы AAV содержит по меньшей мере одну искусственную НТО, которая не является вариантом НТО дикого типа.

[0178] В некоторых вариантах реализации вирусный геном частицы AAV содержит НТО, которую выбрали из семейства транскриптов, белки которого имеют общую функцию, структуру, признак или свойство.

Компонент генома вируса: последовательность полиаденилирования.

[0179] В некоторых вариантах реализации вирусный геном частиц AAV согласно настоящему описанию содержит по меньшей мере одну последовательность полиаденилирования. Вирусный геном частицы AAV может содержать последовательность полиаденилирования между 3'-концом кодирующей полезную нагрузку последовательности и 5'-концом 3'-ITR.

[0180] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования или «последовательности поли(А)» может находится в диапазоне от нуля до приблизительно 500 нуклеотидов. Длина последовательности полиаденилирования может составлять, но не ограничена 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 нуклеотидами.

[0181] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 50 - 100 нуклеотидов.

[0182] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 50 - 150 нуклеотидов.

[0183] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 50 - 160 нуклеотидов.

[0184] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 50 - 200 нуклеотидов.

[0185] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 60 - 100 нуклеотидов.

[0186] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 60 - 150 нуклеотидов.

[0187] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 60 - 160 нуклеотидов.

[0188] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 60 - 200 нуклеотидов.

[0189] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 70 - 100 нуклеотидов.

[0190] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 70 - 150 нуклеотидов.

[0191] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 70 - 160 нуклеотидов.

[0192] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 70 - 200 нуклеотидов.

[0193] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 80 - 100 нуклеотидов.

[0194] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 80 - 150 нуклеотидов.

[0195] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 80 - 160 нуклеотидов.

[0196] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 80 - 200 нуклеотидов.

[0197] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 90 - 100 нуклеотидов.

[0198] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 90 - 150 нуклеотидов.

[0199] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 90 - 160 нуклеотидов.

[0200] В некоторых вариантах реализации длина последовательности полиаденилирования составляет 90 - 200 нуклеотидов.

Компонент генома вируса: интроны.

[0201] В некоторых вариантах реализации участок полезной нагрузки 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 1 F.IX (300 п.о.), SD β-глобина/акцепторный сайт сплайсинга тяжелой цепи иммуноглобулина (250 п.о.), донорный сайт сплайсинга аденовируса/акцепторный сайт сплайсинга иммуноглобина (500 п.о.), донорный сайт сплайсинга/акцепторный сайт сплайсинга поздних генов SV40 (19S/16S) (180 п.о.) и гибридный донорный сайт сплайсинга аденовируса/акцепторный сайт сплайсинга IgG (230 п.о.).

[0202] В некоторых вариантах реализации длина интрона или части интрона может составлять 100 - 500 нуклеотидов. Длина интрона может составлять 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 нт. Длина интрона может находиться в диапазоне 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 нт.

[0203] В некоторых вариантах реализации геном вектора содержит по меньшей мере один элемент для повышения специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена (см., например, Powell и др. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки), такой как интрон. Неограничивающие примеры

интронов включают MVM (67 - 97 п.о.), укороченный интрон 1 F.IX (300 п.о.), SD β-глобина/акцепторный сайт сплайсинга тяжелой цепи иммуноглобулина (250 п.о.), донорный сайт сплайсинга аденовируса/акцепторный сайт сплайсинга иммуноглобина (500 п.о.), донорный сайт сплайсинга/акцепторный сайт сплайсинга поздних генов SV40 (19S/16S) (180 п.о.) и гибридный донорный сайт сплайсинга аденовируса/акцепторный сайт сплайсинга IgG (230 п.о.)

[0204] В некоторых вариантах реализации длина интрона может составлять100 - 500 нуклеотидов. Длина интрона может составлять 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 нт. Длина интрона может находиться в диапазоне 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 нт.

Компонент генома вируса: заполняющая последовательность.

[0205] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит одну или более заполняющих последовательностей.

[0206] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит одну или более заполняющих последовательностей, чтобы длина генома вируса была оптимального размера для упаковки. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, чтобы длина генома вируса составляла приблизительно 2,3 т.п.н. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, чтобы длина генома вируса составляла приблизительно 4,6 т.п.н.

[0207] В некоторых вариантах реализации геном вируса представляет собой одноцепочечный (оц) геном вируса и содержит одну или более заполняющих последовательностей, длина которых находится в диапазоне приблизительно 0,1 т.п.н. - 3,8 т.п.н., например, составляет, но не ограничивается: 0,1 т.п.н., 0,2 т.п.н., 0,3 т.п.н., 0,4 т.п.н., 0,5 т.п.н., 0,6 т.п.н., 0,7 т.п.н., 0,8 т.п.н., 0,9 т.п.н., 1 т.п.н., 1,1 т.п.н., 1,2 т.п.н., 1,3 т.п.н., 1,4 т.п.н., 1,5 т.п.н., 1,6 т.п.н., 1,7 т.п.н., 1,8 т.п.н., 1,9 т.п.н., 2 т.п.н., 2,1 т.п.н., 2,2 т.п.н., 2,3 т.п.н., 2,4 т.п.н., 2,5 т.п.н., 2,6 т.п.н., 2,7 т.п.н., 2,8 т.п.н., 2,9 т.п.н., 3 т.п.н., 3,1 т.п.н., 3,2 т.п.н., 3,3 т.п.н., 3,4 т.п.н., 3,5 т.п.н., 3,6 т.п.н., 3,7 т.п.н. или 3,8 т.п.н. В некоторых вариантах реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 3,1 т.п.н. В некоторых вариантах реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 2,7 т.п.н. В некоторых вариантах

реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 0,8 т.п.н. В некоторых вариантах реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 0,4 т.п.н. В некоторых вариантах реализации длина каждой заполняющей последовательности в геноме вектора составляет 0,8 т.п.н. В некоторых вариантах реализации длина каждой заполняющей последовательности в геноме вектора составляет 0,4 т.п.н.

[0208] В некоторых вариантах реализации геном вируса представляет собой самокомплементарный (ск) геном вируса и содержит одну или более заполняющих последовательностей, длина которых находится в диапазоне приблизительно 0,1 т.п.н. – 1,5 т.п.н., например, составляет, но не ограничивается: 0,1 т.п.н., 0,2 т.п.н., 0,3 т.п.н., 0,4 т.п.н., 0,5 т.п.н., 0,6 т.п.н., 0,7 т.п.н., 0,8 т.п.н., 0,9 т.п.н., 1 т.п.н., 1,1 т.п.н., 1,2 т.п.н., 1,3 т.п.н., 1,4 т.п.н. или 1,5 т.п.н. В некоторых вариантах реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 0,8 т.п.н. В некоторых вариантах реализации общая длина заполняющих последовательностей в геноме вектора составляет 0,4 т.п.н. В некоторых вариантах реализации длина каждой заполняющей последовательности в геноме вектора составляет 0,8 т.п.н. В некоторых вариантах реализации длина каждой заполняющей последовательности в геноме вектора составляет 0,4 т.п.н.

[0209] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит любую часть заполняющей последовательности. Геном вируса 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% заполняющей последовательности.

[0210] В некоторых вариантах реализации геном вируса представляет собой одноцепочечный (оц) геном вируса и содержит одну или более заполняющих последовательностей, чтобы длина генома вируса составляла приблизительно 4,6 т.п.н. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 3’-стороны от последовательности 5’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 5’-стороны от последовательности промотора. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 3’-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит

по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена между двумя последовательностями интронов. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена внутри последовательности интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности 5'-ITR, и вторая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности промотора, и вторая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности 5'-ITR, и вторая заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности 5'-ITR.

[0211] В некоторых вариантах реализации геном вируса представляет собой самокомплементарный (ск) геном вируса и содержит одну или более заполняющих последовательностей, чтобы длина генома вируса составляла приблизительно 2,3 т.п.н. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности 5'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности промотора. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую

последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена между двумя последовательностями интронов. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит по меньшей мере одну заполняющую последовательность, и указанная заполняющая последовательность расположена внутри последовательности интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности 5'-ITR, и вторая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности промотора, и вторая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит две заполняющие последовательности, и первая заполняющая последовательность расположена с 3'-стороны от последовательности 5'-ITR, и вторая заполняющая последовательность расположена с 5'-стороны от последовательности 5'-ITR.

[0212] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать одну или более заполняющих последовательностей между одним или более участками генома вируса. В некоторых вариантах реализации заполняющий участок может быть расположен перед таким участком как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки, инвертированный концевой повтор (ITR), участок промотора, участок интрона, участок энхансера, участок последовательности сигнала полиаденилирования, участок сайта множественного клонирования (MCS) и/или участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющий участок может быть расположен после такого участка как, не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки, инвертированный концевой повтор (ITR), участок промотора, участок интрона, участок энхансера, участок последовательности сигнала полиаденилирования, участок сайта множественного клонирования (MCS) и/или участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющий участок может быть расположен перед и после такого участка как, не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки, инвертированный концевой повтор (ITR), участок промотора, участок интрона, участок энхансера, участок последовательности сигнала полиаденилирования, участок сайта множественного клонирования (MCS) и/или участок экзона.

[0213] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать одну или более заполняющих последовательностей который разделяет на две части по меньшей мере один участок генома вируса. Разделенный на две части участок генома вируса 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% участка с 5'-стороны от участка заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 10% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 90% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 20% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 80% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 30% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 70% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 40% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 60% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 50% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 50% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 60% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 40% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 70% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 30% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 80% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 20% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности. В некоторых вариантах

реализации заполняющая последовательность может разделять на две части по меньшей мере один участок так, что 90% участка расположено с 5'-стороны от заполняющей последовательности и 10% участка расположено с 3'-стороны от заполняющей последовательности.

[0214] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после 5'-ITR.

[0215] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка промотора. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность после участка экзона.

[0216] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком промотора. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед участком экзона.

[0217] В некоторых вариантах реализации геном вируса содержит заполняющую последовательность перед 3'-ITR.

[0218] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5'-ITR и участок промотора. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками,

такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок интрона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок энхансера. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок MCS.

[0219] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: 5’-ITR и участок экзона.

[0220] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок интрона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок энхансера. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок MCS. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок промотора и 3’-ITR.

[0221] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь

перечисленными: участок полезной нагрузки и участок интрона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки и участок энхансера. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки и участок последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки и участок MCS. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки и участок экзона.

[0222] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок полезной нагрузки и 3'-ITR.

[0223] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок интрона и участок энхансера. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок интрона и участок последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок интрона и участок MCS. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок интрона и участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок энхансера и участок последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок энхансера и участок MCS. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть

расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок энхансера и участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок энхансера и 3'-ITR.

[0224] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок последовательности сигнала полиаденилирования и участок MCS. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок последовательности сигнала полиаденилирования и участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR.

[0225] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок MCS и участок экзона. В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок MCS и 3'-ITR.

[0226] В некоторых вариантах реализации заполняющая последовательность может быть расположена между двумя участками, такими как, но не ограничиваясь перечисленными: участок экзона и 3'-ITR.

[0227] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две

заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком промотора, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0228] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две

заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие

последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть

расположена между 5’-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0229] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая

заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации

геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть

расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0230] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть

расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах

реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала

полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0231] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может

содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала

полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса

может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0232] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5’-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие

последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса

может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0233] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между

участком промотора и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть

расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между 5'-ITR и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0234] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала

полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие

последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие

последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком полезной нагрузки, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0235] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком

интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах

реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0236] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две

заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая

заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0237] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть

расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком

энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком промотора и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0238] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком

экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В

некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0239] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах

реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых

вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0240] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и

3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком промотора и 3’-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0241] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых

вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком интрона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0242] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0243] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В

некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0244] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации

геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком полезной нагрузки и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0245] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть

расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0246] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком

энхансера. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком полезной нагрузки и участком 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0247] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая

последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком энхансера, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0248] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала

полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса

может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0249] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых

вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0250] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена

между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0251] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть

расположена между участком энхансера и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком интрона и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0252] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие

последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком последовательности сигнала полиаденилирования, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0253] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3’-ITR.

[0254] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3’-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3’-ITR. В некоторых

вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0255] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком энхансера и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0256] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность

может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком MCS, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0257] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0258] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и 3'-ITR. В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком последовательности сигнала полиаденилирования и 3'-ITR, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0259] В некоторых вариантах реализации геном вируса может содержать две заполняющие последовательности: первая заполняющая последовательность может быть расположена между участком MCS и участком экзона, и вторая заполняющая последовательность может быть расположена между участком экзона и 3'-ITR.

[0260] *Получение AAV.*

[0261] В настоящем изобретении предложены способы получения парвовирусных частиц, например, частиц AAV, путем репликации генома вируса в реплицирующей вирус клетке.

[0262] В соответствии с настоящим описанием, геном вируса, содержащий участок полезной нагрузки, будет встроен в частицу AAV, созданную в реплицирующей вирус клетке. Способы получения частиц AAV хорошо известны в данной области и описаны, например, в патентах Соединенных Штатов № US6204059, US5756283, US6258595, US6261551, US6270996, US6281010, US6365394, US6475769, US6482634, US6485966, US6943019, US6953690, US7022519, US7238526, US7291498 и US7491508, US5064764, US6194191, US6566118, US8137948; или в международных публикациях патентов № WO1996039530, WO1998010088, WO1999014354, WO1999015685, WO1999047691, WO2000055342, WO2000075353 и WO2001023597; Methods In Molecular Biology, ред. Richard, Humana Press, Нью-Джерси (1995); O'Reilly и др., Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, *Oxford Univ. Press* (1994); Samulski и др., *J. Vir,63*:3822-8 (1989); Kajigaya и др., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing и др., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kimbauer и др., *Vir.*, 219:37-44 (1996); Zhao и др., *Vir,272*:382-93 (2000); содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации частицы AAV получают, применяя способы, описанные в WO2015191508, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0263] Реплицирующие вирус клетки, которые обычно используют для получения рекомбинантных частиц AAV, включают но не ограничены перечисленными: клетки 293, клетки COS, клетки HeLa, клетки KB и другие линии клеток млекопитающих, описанные в патентах США № US6156303, US5387484, US5741683, US5691176 и US5688676; публикации заявки на патент США № 2002/0081721 и международных публикациях заявок на патент № WO 00/47757, WO 00/24916 и WO 96/17947, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0264] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ получения частицы AAV с повышенной (увеличенной, улучшенной) эффективностью

трансдукции, включающий следующие этапы: 1) котрансфекцию компетентных бактериальных клеток бакмидным вектором и вектором с конструкцией вируса и/или вектором с конструкцией полезной нагрузки AAV, 2) выделение полученного вектора экспрессии конструкции вируса и вектора экспрессии конструкции полезной нагрузки AAV и трансфекцию ими по отдельности реплицирующих вирус клеток, 3) выделение и очистку полученных частиц с конструкциями полезной нагрузки и вируса, содержащих вектор экспрессии конструкции вируса или вектор экспрессии конструкции полезной нагрузки AAV, 4) коинфекцию реплицирующей вирус клетки обеими частицами с конструкциями полезной нагрузки AAV и вируса, содержащими вектор экспрессии конструкции вируса или вектор экспрессии конструкции полезной нагрузки AAV, и 5) сбор и очистку частицы AAV, содержащей геном вируса.

[0265] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ получения частицы AAV, включающий следующие этапы: 1) одновременную котрансфекцию клеток млекопитающих, таких как, но не ограниченных клетками HEK293, участком полезной нагрузки, конструкцией, экспрессирующей гены rep и cap, и конструкцией помощника, 2) сбор и очистку частицы AAV, содержащей геном вируса. В некоторых вариантах реализации частицу AAV получают путем временной трансфекции линии прикрепленных к субстрату клеток HEK293, используя три или более полученных в бактериях плазмид. В некоторых вариантах реализации полученные в результате этого частицы AAV можно очистить с помощью ионообменной хроматографии, ультрацентрифугирования или комбинации перечисленных способов.

[0266] В некоторых вариантах реализации вирусный геном частицы AAV согласно настоящему изобретению необязательно кодирует селектируемый маркер. Селектируемый маркер может включать маркер на поверхности клетки, такой как любой белок, экспрессированный на поверхности клетки, включая, но не ограничиваясь перечисленными: рецепторы, CD-маркеры, лектины, интегрины или их укороченные варианты.

[0267] В некоторых вариантах реализации репортерные гены селектируемых маркеров являются такими, как описано в международных заявках на патент № WO 96/23810; Heim и др., Current Biology 2:178-182 (1996); Heim и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995); или Heim и др., Science 373:663-664 (1995); WO 96/30540, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

Размер генома.

[0268] В некоторых вариантах реализации частица AAV, которая содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может содержать одноцепочечный или двухцепочечный геном вектора. Размер генома вектора может представлять собой малый, средний, большой или максимальный размер. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0269] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой малый одноцепочечный геном вектора. Размер малого одноцепочечного генома вектора может составлять от 2,7 до 3,5 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4 и 3,5 т.п.н. В некоторых вариантах реализации размер малого одноцепочечного генома вектора может составлять 3,2 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0270] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой малый двухцепочечный геном вектора. Размер малого двухцепочечного генома вектора может составлять от 1,3 до 1,7 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 1,3, 1,4, 1,5, 1,6 и 1,7 т.п.н.. В некоторых вариантах реализации размер малого двухцепочечного генома вектора может составлять 1,6 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0271] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой средний одноцепочечный геном вектора. Размер среднего одноцепочечного генома вектора может составлять от 3,6 до 4,3 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2 и 4,3 т.п.н. В некоторых вариантах реализации размер среднего одноцепочечного генома вектора может составлять 4,0 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0272] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой средний двухцепочечный геном вектора. Размер среднего двухцепочечного генома вектора может составлять от 1,8 до 2,1 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 1,8, 1,9, 2,0 и 2,1 т.п.н. В некоторых вариантах реализации размер среднего двухцепочечного генома вектора может составлять 2,0 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0273] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой большой одноцепочечный

геном вектора. Размер большого одноцепочечного генома вектора может составлять от 4,4 до 6,0 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 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.н. В некоторых вариантах реализации размер большого одноцепочечного генома вектора может составлять 4,7 т.п.н. В некоторых вариантах реализации размер большого одноцепочечного генома вектора может составлять 4,8 т.п.н. В качестве еще одного неограничивающего примера, размер большого одноцепочечного генома вектора может составлять 6,0 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

[0274] В некоторых вариантах реализации геном вектора, который содержит полезную нагрузку, описанную в данной заявке, может представлять собой большой двухцепочечный геном вектора. Размер большого двухцепочечного генома вектора может составлять от 2,2 до 3,0 т.п.н., например, размер может составлять приблизительно 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 и 3,0 т.п.н. В некоторых вариантах реализации размер большого двухцепочечного генома вектора может составлять 2,4 т.п.н. Кроме того, геном вектора может содержать промотор и поли(А)-хвост.

Полезные нагрузки согласно настоящему изобретению.

[0275] Частицы AAV согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один участок полезной нагрузки. В данной заявке «полезная нагрузка» или «участок полезной нагрузки» относится к одному или более полинуклеотидам или участкам полинуклеотидов, кодируемым или находящимся внутри генома вируса, или к продукту экспрессии такого полинуклеотида или участка полинуклеотида, например, к трансгену, полинуклеотиду, кодирующему полипептид или мультиполипептид, или модулирующей нуклеиновой кислоте или регуляторной нуклеиновой кислоте. Полезные нагрузки согласно настоящему описанию обычно кодируют полипептиды или их фрагменты или варианты.

[0276] Участок полезной нагрузки можно сконструировать таким образом, чтобы он воспроизводил участок, сходный или дублирующий природную организацию мРНК.

[0277] Участок полезной нагрузки может содержать комбинацию кодирующих и некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот.

[0278] В некоторых вариантах реализации участок полезной нагрузки AAV может кодировать кодирующую или некодирующую РНК.

[0279] В некоторых вариантах реализации частица AAV содержит геном вируса с участком полезной нагрузки, содержащим последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие более чем один интересующий полипептид. В таком варианте реализации геном вируса, кодирующий более чем один полипептид, можно реплицировать и упаковать

в вирусную частицу. Целевая клетка, трансдуцированная вирусной частицей, содержащей более чем один полипептид, может экспрессировать каждый из полипептидов в одной клетке.

[0280] В некоторых вариантах реализации участок полезной нагрузки может содержать один или более компонентов, показанных на фиг. 1. Участок полезной нагрузки **110** расположен внутри генома вируса **100**. На 5'- и/или 3'-конце участка полезной нагрузки **110** может находиться по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR) **120**. Внутри участка полезной нагрузки находится участок промотора **130**, участок интрона **140** и кодирующий участок **150**.

[0281] Если участок полезной нагрузки частицы AAV кодирует полипептид, то указанный полипептид может представлять собой пептид или белок. Геномы вирусов, кодирующие полипептиды, описанные в данной заявке, могут быть пригодны в областях заболеваний человека, вирусов, инфекций, ветеринарных применений и в различных условиях *in vivo* и *in vitro*.

[0282] В некоторых вариантах реализации частицы AAV пригодны в области медицины для лечения, профилактики, временного облегчения или снижения выраженности неврологических заболеваний и/или расстройств.

[0283] В некоторых вариантах реализации частицы AAV пригодны в области медицины для лечения, профилактики, временного облегчения или снижения выраженности болезни Паркинсона.

[0284] В некоторых вариантах реализации частицы AAV пригодны в области медицины для лечения, профилактики, временного облегчения или снижения выраженности заболеваний центральной нервной системы.

Природа полипептидов и их вариантов.

[0285] Последовательности аминокислот, кодируемые участками полезной нагрузки геномов вирусов согласно настоящему изобретению, могут транслироваться в виде целого полипептида, множества полипептидов или фрагментов полипептидов, которые независимо могут кодироваться одной или более нуклеиновыми кислотами, фрагментами нуклеиновых кислот или вариантами любых из упомянутых выше. В данной заявке «полипептид» означает полимер из аминокислотных остатков (природный или неприродный), связанных друг с другом, чаще всего, пептидными связями. Термин, используемый в данной заявке, относится к белкам, полипептидам и пептидам любого размера, структуры или с любой функцией. В некоторых случаях кодируемый полипептид меньше, чем приблизительно 50 аминокислот, и тогда указанный полипептид называют

пептидом. Если полипептид представляет собой пептид, то его длина будет составлять по меньшей мере приблизительно 2, 3, 4 или по меньшей мере 5 аминокислотных остатков. Таким образом, полипептиды включают продукты генов, встречающиеся в природе полипептиды, синтетические полипептиды, гомологи, ортологи, паралоги, фрагменты и другие эквиваленты, варианты и аналоги перечисленных выше. Полипептид может представлять собой одну молекулу или может представлять собой мультимолекулярный комплекс, такой как димер, тример или тетрамер. Они также могут включать одноцепочечные или многоцепочечные полипептиды и могут быть соединены или связаны. Термин полипептид также применяться по отношению к полимерам аминокислот, в которых один или более аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический аналог соответствующей встречающейся в природе аминокислоты.

[0286] Термин «вариант полипептида» относится к молекулам, которые отличаются по последовательности аминокислот от нативной или эталонной последовательности. Варианты последовательности аминокислот могут содержать замены, делеции и/или вставки в некоторых положениях в последовательности аминокислот, по сравнению с нативной или эталонной последовательностью. Как правило, варианты будут по меньшей мере приблизительно на 50% идентичны (гомологичны) нативной или эталонной последовательности, и предпочтительно они будут по меньшей мере приблизительно на 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 90% идентичны (гомологичны) нативной или эталонной последовательности.

[0287] В некоторых вариантах реализации предложены «мимики (имитаторы) вариантов». В данной заявке термин «мимик варианта» представляет собой такой мимик, который содержит одну или более аминокислот, которые будут имитировать активированную последовательность. Например, глутамат может служить мимиком для фосфотреонина и/или фосфосерина. В качестве альтернативы, мимики вариантов могут приводить к деактивации или к инактивированному продукту, содержащему мимик, например, фенилаланин может действовать как инактивирующая замена для тирозина; или аланин может действовать как инактивирующая замена для серина.

[0288] Термин «вариант последовательности аминокислот» относится к молекулам с некоторыми различиями в их последовательностях аминокислот по сравнению с нативной или исходной последовательностью. Варианты последовательности аминокислот могут содержать замены, делеции и/или вставки в некоторых положениях в последовательности аминокислот. «Нативную» или «исходную» последовательность не следует путать с последовательностью дикого типа. В данной заявке «нативная или исходная

последовательность» является относительным термином, относящимся к исходной молекуле, с которой можно провести сравнение. «Нативные» или «исходные» последовательности или молекулы могут представлять собой последовательности дикого типа (последовательность, встречающуюся в природе), но не обязательно должны представлять собой последовательности дикого типа.

[0289] Как правило, варианты будут по меньшей мере приблизительно на 70% гомологичны нативной последовательности, и предпочтительно они будут по меньшей мере приблизительно на 80%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 90% гомологичны нативной последовательности. «Гомологию» применительно к последовательностям аминокислот определяют как процент остатков в кандидатной последовательности аминокислот, которые идентичны остаткам в последовательности аминокислот второй последовательности после выравнивания указанных последовательностей и введения гэпов, при необходимости, чтобы добиться максимального процента гомологии. Способы и компьютерные программы для выравнивания хорошо известны в данной области. Очевидно, что гомология зависит от расчета процента идентичности, но может отличаться по значению вследствие введенных в расчет гэпов и штрафов.

[0290] Под «гомологами» применительно к последовательностям аминокислот подразумевают соответствующую последовательность из другого вида, обладающую существенной идентичностью со второй последовательностью из второго вида.

[0291] Подразумевают, что термин «аналоги» включает варианты полипептида, которые отличаются одним или более изменениями в аминокислотах, например, заменами, вставками или делециями аминокислотных остатков, у которых все еще сохраняются свойства исходного полипептида.

[0292] К пептидным последовательностям согласно настоящему изобретению можно добавить последовательности меток или аминокислоты, такие как один или более лизинов (например, к N-концу или С-концу). Последовательности меток можно применять для очистки или нахождения пептида. Лизины можно использовать для повышения растворимости пептида, или чтобы позволить биотинилирование. В качестве альтернативы, аминокислотные остатки, расположенные на карбокси- и аминоконцевых участках последовательности аминокислот пептида или белка, необязательно можно удалить с получением укороченных последовательностей. Некоторые аминокислоты (например, С-концевые или N-концевые остатки), в качестве альтернативы, можно удалить в зависимости

от применения последовательности, например, для экспрессии последовательности в виде части большей последовательности, которая растворима или связана с твердой подложкой.

[0293] «Варианты с заменой» по отношению к белкам представляют собой варианты, в которых по меньшей мере один аминокислотный остаток в нативной или исходной последовательности удалили и отличную аминокислоту вставили вместо него в том же положении. Замены могут быть одиночными, при которых только одна аминокислота в молекуле была заменена, или они могут быть множественными, при которых две или более аминокислот были заменены в одной молекуле.

[0294] В данной заявке термин «консервативная замена аминокислоты» относится к замене аминокислоты, которая обычно присутствует в последовательности, на отличную аминокислоту сходного размера, заряда или полярности. Примеры консервативных замен включают замену неполярного (гидрофобного) остатка, такого как изолейцин, валин и лейцин, на другой неполярный остаток. Аналогичным образом, примеры консервативных замен включают замену одного полярного (гидрофильного) остатка на другой, например, замену между аргинином и лизином, между глутамином и аспарагином и между глицином и серином. Кроме того, замена основного остатка, такого как лизин, аргинин или гистидин, на другой, или замена одного кислого остатка, такого как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, на другой кислый остаток являются дополнительными примерами консервативных замен. Примеры неконсервативных замен включают замену неполярного (гидрофобного) аминокислотного остатка, такого как изолейцин, валин, лейцин, аланин, метионин, на полярный (гидрофильный) остаток, такой как цистеин, глутамин, глутаминовая кислота или лизин, и/или полярного остатка на неполярный остаток.

[0295] «Варианты со вставкой» по отношению к белкам представляют собой варианты, в которых одну или более аминокислот вставили непосредственно рядом с аминокислотой в определенном положении в нативной или исходной последовательности. «Непосредственно рядом» с аминокислотой означает соединенный с функциональной альфа-карбоксильной или альфа-аминогруппой аминокислоты.

[0296] «Варианты с делецией» по отношению к белкам представляют собой варианты, в которых одну или более аминокислот в нативной или исходной последовательности удалили. Обычно, в вариантах с делецией будет удалена одна или более аминокислот на определенном участке молекулы.

[0297] В данной заявке термин «производное» используют синонимично с термином «вариант», и он относится к молекуле, которую модифицировали или изменили любым способом по сравнению с эталонной молекулой или исходной молекулой. В некоторых

вариантах реализации производные включают нативные или исходные белки, которые были модифицированы органическим белковым или небелковым дериватизирующим агентом, и с помощью посттрансляционных модификаций. Ковалентные модификации обычно вводят путем приведения во взаимодействие целевых аминокислотных остатков белка с органическим дериватизирующим агентом, который способен вступать в реакцию с выбранными боковыми цепями или концевыми остатками, или путем использования механизмов посттрансляционной модификации, которые действуют в выбранных рекомбинантных клетках-хозяевах. Полученные ковалентные производные пригодны для задач, направленных на идентификацию остатков, важных для биологической активности, для иммуноанализа или для получения направленных против белка антител для иммуноаффинной очистки рекомбинантного гликопротеина. Такие модификации находятся в рамках средней квалификации в данной области техники, и их осуществляют без проведения лишних экспериментов.

[0298] Некоторые посттрансляционные модификации являются результатом действия рекомбинантных клеток-хозяев на экспрессированный полипептид. Остатки глутаминил и аспарагинил часто посттрансляционно дезамидируют с получением соответствующих остатков глутамила и аспартила. В качестве альтернативы, данные остатки дезамидируют в слабокислых условиях. Любая форма данных остатков может присутствовать в белках, используемых в соответствии с настоящим изобретением.

[0299] 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., Сан-Франциско, стр. 79 - 86 (1983)).

[0300] «Особенности» по отношению к белкам определяют как отдельные компоненты молекулы на основании последовательности аминокислот. Особенности белков согласно настоящему описанию включают поверхностные проявления, локальную конформационную форму, изгибы, петли, полупетли, домены, полудомены, сайты, концы или любую их комбинацию.

[0301] В данной заявке по отношению к белкам термин «поверхностные проявления» относится к белковому компоненту на основе полипептида, появившемуся на наиболее внешней поверхности.

[0302] В данной заявке по отношению к белкам термин «локальная конформационная форма» означает структурное проявление белка на основе полипептида, которое расположено внутри определенного пространства белка.

[0303] В данной заявке по отношению к белкам термин «укладка» означает результирующую конформацию последовательности аминокислот после минимизации энергии. Укладка может возникать на вторичном или третичном уровне процесса укладки. Примеры укладок вторичного уровня включают бета-складки и альфа-спирали. Примеры укладок третичного уровня включают домены и участки, образованные в результате объединения или разделения энергетических сил. Области, образованные таким образом, включают гидрофобные и гидрофильные карманы и тому подобные области.

[0304] В данной заявке термин «изгиб» по отношению к конформации белка означает перегиб, который изменяет направление остова пептида или полипептида и может содержать один, два, три или более аминокислотных остатков.

[0305] В данной заявке по отношению к белкам термин «петля» относится к структурной особенности пептида или полипептида, которая изменяет на противоположное направление остова пептида или полипептида и содержит четыре или более аминокислотных остатков. Oliva и др. обнаружили по меньшей мере 5 классов петель белков (J. Mol Biol 266 (4): 814-830; 1997).

[0306] В данной заявке по отношению к белкам термин «полупетля» относится к части обнаруженной петли, содержащей по меньшей мере половину количества аминокислотных остатков от такового в петле, из которой она получена. Должно быть очевидно, что петли могут не всегда содержать четное количество аминокислотных остатков. Следовательно, в тех случаях, в которых петля содержит или идентифицирована как содержащая нечетное количество аминокислот, полупетля из петли с нечетным количеством аминокислот будет содержать целочисленную часть или следующую целочисленную часть петли (количество аминокислот петли/2+/-0,5 аминокислот). Например, из петли, идентифицированной как петля из 7 аминокислот, можно получить полупетли из 3 аминокислот или 4 аминокислот (7/2=3,5+/-0,5 равно 3 или 4).

[0307] В данной заявке по отношению к белкам термин «домен» относится к мотиву полипептида, обладающему одной или более различимыми структурными или функциональными особенностями или свойствами (например, способностью к связыванию, служит сайтом для белок-белковых взаимодействий).

[0308] В данной заявке по отношению к белкам термин «полудомен» означает часть идентифицированного домена, содержащую по меньшей мере половину количества

аминокислотных остатков от такового в домене, из которой она получена. Должно быть очевидно, что домены могут не всегда содержать четное количество аминокислотных остатков. Следовательно, в тех случаях, в которых домен содержит или идентифицирован как содержащий нечетное количество аминокислот, полудомен из домена с нечетным количеством аминокислот будет содержать целочисленную часть или следующую целочисленную часть домена (количество аминокислот домена/2+/-0,5 аминокислот). Например, из домена, идентифицированного как домен из 7 аминокислот, можно получить полудомены из 3 аминокислот или 4 аминокислот (7/2=3,5+/-0,5 равно 3 или 4). Также понятно, что внутри доменов или полудоменов можно обнаружить поддомены, данные поддомены обладают менее чем всеми структурными или функциональными свойствами, обнаруженными в доменах или полудоменах, из которых они получены. Также понятно, что аминокислоты, которые составляют любой из типов доменов, описанных в данной заявке, не обязательно должны быть смежными на протяжении остова полипептида (т.е., несмежные аминокислоты могут принять структурную укладку с образованием домена, полудомена или поддомена).

[0309] В данной заявке по отношению к белкам термин «сайт», касающийся вариантов реализации на основе аминокислот, используют синонимично с терминами «аминокислотный остаток» и «боковая цепь аминокислоты». Сайт представляет собой положение внутри пептида или полипептида, которое можно модифицировать, совершить манипуляции, изменить, дериватизировать или варьировать внутри молекул на основе полипептида согласно настоящему описанию.

[0310] В данной заявке термины «концы или конец» по отношению к белкам относятся к концевой части пептида или полипептида. Такая концевая часть не ограничена только первым или последним сайтом пептида или полипептида, но может содержать дополнительные аминокислоты в концевых участках. Молекулы на основе полипептидов согласно настоящему описанию можно охарактеризовать как содержащие 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, соединенных дисульфидными связями или нековалентными силами (мультимеры, олигомеры). Данные разновидности белков будут содержать множество N- и С-концов. В качестве альтернативы, концы полипептидов можно модифицировать таким образом, что они начинаются или заканчиваются, в соответствующих случаях, группой не на основе полипептидов, например, как в органическом конъюгате.

[0311] После того как любая из особенностей была обнаружена или определена как компонент молекулы в соответствии с настоящим изобретением, можно осуществить любую из нескольких манипуляций и/или модификаций данных особенностей путем перемещения, перемены местами, инверсии, делеции, рандомизации или дупликации. Более того, должно быть очевидно, что манипуляция над особенностями может приводить к тому же результату, что и модификация молекул согласно настоящему изобретению. Например, манипуляция, которая включает делецию домена, будет приводить к изменению длины молекулы, точно так же, как и модификация нуклеиновой кислоты таким образом, чтобы она кодировала менее чем полноразмерную молекулу.

[0312] Модификации и манипуляции можно осуществить с помощью способов, известных в данной области, таких как сайт-специфический мутагенез. Затем можно исследовать активность полученных в результате этого модифицированных молекул, применяя способы анализа *in vitro* или *in vivo*, такие как способы, описанные в данной заявке, или любой другой подходящий скрининговый анализ, известный в данной области.

Полезная нагрузка: конструкции полинуклеотида AADC.

[0313] В соответствии с настоящим изобретением предложены полинуклеотиды декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC; также известной как декарбоксилаза ДОФА и DDC), которые действуют отдельно или в комбинации с дополнительными(-ой) последовательностями(-ью) нуклеиновых(-ой) кислот(ы), чтобы кодировать белок AADC. В данной заявке «полинуклеотид AADC» представляет собой любой полимер нуклеиновой кислоты, который кодирует белок AADC, и когда он присутствует в векторе, плазмиде или транслируемой конструкции, экспрессирует такой белок AADC в клетке, ткани, органе или организме.

[0314] Полинуклеотиды AADC включают молекулы-предшественники, которые подвергаются процессингу внутри клетки. Полинуклеотиды AADC или их процессированные формы могут кодироваться плазмидой, вектором, геномом или другим вектором экспрессии нуклеиновой кислоты для доставки в клетку.

[0315] В некоторых вариантах реализации полинуклеотиды AADC разработаны как компоненты геномов вирусов AAV и упакованы в частицы AAV, которые обрабатываются внутри клетки для получения белка AADC дикого типа.

[0316] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC может представлять собой полезную нагрузку частицы AAV.

[0317] В данной заявке белок AADC дикого типа может представлять собой любую из встречающихся в природе изоформ или вариантов гена DDC. Было обнаружено множество

вариантов альтернативного сплайсинга транскриптов, кодирующих различные изоформы AADC. В частности, для гена DDC выявлено семь вариантов транскриптов, которые кодируют шесть отдельных изоформ. Оба варианта транскриптов DDC 1 и 2 кодируют изоформу 1 AADC. В некоторых вариантах реализации полинуклеотиды AADC кодируют вариант 2 транскрипта DDC, тем самым кодируя нативную изоформу 1 AADC (эталонная последовательность в NCBI: NP_000781.1). Данная последовательность приведена далее: MNASEFRRRGKEMVDYVANYMEGIEGRQVYPDVEPGYLRPLIPAAAPQEPDTFEDIIND VEKIIMPGVTHWHSPYFFAYFPTASSYPAMLADMLCGAIGCIGFSWAASPACTELETVM MDWLGKMLELPKAFLNEKAGEGGGVIQGSASEATLVALLAARTKVIHRLQAASPELTQ AAIMEKLVAYSSDQAHSSVERAGLIGGVKLKAIPSDGNFAMRASALQEALERDKAAGLI PFFMVATLGTTTCCSFDNLLEVGPICNKEDIWLHVDAAYAGSAFICPEFRHLLNGVEFAD SFNFNPHKWLLVNFDCSAMWVKKRTDLTGAFRLDPTYLKHSHQDSGLITDYRHWQIPL GRRFRSLKMWFVFRMYGVKGLQAYIRKHVQLSHEFESLVRQDPRFEICVEVILGLVCFR LKGSNKVNEALLQRINSAKKIHLVPCHLRDKFVLRFAICSRTVESAHVQRAWEHIKELA ADVLRAERE (SEQ ID NO: 978)

[0318] Полинуклеотиды AADC в соответствии с настоящим изобретением можно сконструировать так, чтобы они содержали блочные элементы и/или мотивы последовательностей, соединенные с получением конструкций полинуклеотида AADC.

[0319] В соответствии с настоящим изобретением предложены полинуклеотиды AADC. Такие полинуклеотиды содержат полимеры нуклеиновых кислот, которые содержат участок связанных нуклеозидов, кодирующих одну или более изоформ или вариантов белка AADC.

[0320] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит кодон-оптимизированный транскрипт, кодирующий белок AADC.

[0321] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит участок последовательности, кодирующий одну или более изоформ дикого типа или вариантов белка AADC. Такие полинуклеотиды также могут содержать участок последовательности, кодирующий любой один или более из следующих элементов: 5'-ITR, энхансер цитомегаловируса (CMV), промотор CMV, экзон 1 ie1, интрон 1 ie1, интрон 2 hbB-глобина, экзон 3 hB-глобина, 5'-HTO, 3'-HTO, поли(A) сигнал hGH и/или 3'-ITR. Такие участки последовательности описаны в данной заявке или могут представлять собой любые из известных в данной области техники участков.

[0322] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент или вариант. Полинуклеотидная последовательность AADC приведена далее:

[0323] 5’cctgcaggcagctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgc
ccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgattaacccgccatgct
acttatctacgtagccatgcgtcgacataacgcgtatatctagacgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgac
ccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaa
ctgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgccc
agtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctagtattagtcatcgctattaccatggtgatgcggttttggcagtacatcaatgg
gcgtggatagcggtttgactcacggggatttccaagtctccaccccattgacgtcaatgggagtttgttttggcaccaaaatcaacgggacttt
ccaaaatgtcgtaacaactccgccccattgacgcaaatgggcggtaggcgtgtacggtgggaggtctatataagcagagctcgtttagtga
accgtcagatcgcctggagacgccatccacgctgttttgacctccatagaagacaccgggaccgatccagcctccgcggattcgaatcccg
gccgggaacggtgcattggaacgcggattccccgtgccaagagtgacgtaagtaccgcctatagagtctataggcccacaaaaaatgcttt
cttcttttaatatacttttttgtttatcttatttctaatactttccctaatctctttctttcagggcaataatgatacaatgtatcatgcctctttgcaccattc
taaagaataacagtgataatttctgggttaaggcaatagcaatatttctgcatataaatatttctgcatataaattgtaactgatgtaagaggtttca
tattgctaatagcagctacaatccagctaccattctgcttttatttttatggttgggataaggctggattattctgagtccaagctaggccctttgct
aatcatgttcatacctcttatcttcctcccacagctcctgggcaacgtgctggtctgtgtgctggcccatcactttggcaaagaattgggattcga
acatcgattgaattccccggggatccaccatgaacgcaagtgaattccgaaggagagggaaggagatggtggattacgtggccaactaca
tggaaggcattgagggacgccaggtctaccctgacgtggagcccgggtacctgcggccgctgatccctgccgctgcccctcaggagcca
gacacgtttgaggacatcatcaacgacgttgagaagataatcatgcctggggtgacgcactggcacagcccctacttcttcgcctacttcccc
actgccagctcgtacccggccatgcttgcggacatgctgtgcggggccattggctgcatcggcttctcctgggcggcaagcccagcatgc
acagagctggagactgtgatgatggactggctcgggaagatgctggaactaccaaaggcatttttgaatgagaaagctggagaaggggg
aggagtgatccagggaagtgccagtgaagccaccctggtggccctgctggccgctcggaccaaagtgatccatcggctgcaggcagcgt
ccccagagctcacacaggccgctatcatggagaagctggtggcttactcatccgatcaggcacactcctcagtggaaagagctgggttaat
tggtggagtgaaattaaaagccatcccctcagatggcaacttcgccatgcgtgcgtctgccctgcaggaagccctggagagagacaaagc
ggctggcctgattcctttctttatggttgccaccctggggaccacaacatgctgctcctttgacaatctcttagaagtcggtcctatctgcaacaa
ggaagacatatggctgcacgttgatgcagcctacgcaggcagtgcattcatctgccctgagttccggcaccttctgaatggagtggagtttg
cagattcattcaactttaatccccacaaatggctattggtgaattttgactgttctgccatgtgggtgaaaaagagaacagacttaacgggagc
ctttagactggaccccacttacctgaagcacagccatcaggattcagggcttatcactgactaccggcattggcagataccactgggcagaa
gatttcgctctttgaaaatgtggtttgtatttaggatgtatggagtcaaaggactgcaggcttatatccgcaagcatgtccagctgtcccatgagt
ttgagtcactggtgcgccaggatccccgctttgaaatctgtgtggaagtcattctggggcttgtctgctttcggctaaagggttccaacaaagt
gaatgaagctcttctgcaaagaataaacagtgccaaaaaaatccacttggttccatgtcacctcagggacaagtttgtcctgcgctttgccatc
tgttctcgcacggtggaatctgcccatgtgcagcgggcctgggaacacatcaaagagctggcggccgacgtgctgcgagcagagaggg
agtaggagtgaagccaggacctgcagaagcttgcctcgagcagcgctgctcgagagatctacgggtggcatccctgtgacccctcccca

gtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttct
ataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaacca
agctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttggga
ttccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagagacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatct
caggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttactagatttaaatatgtcgt
gcatcgatgctacgtagataagtagcatggcgggttaatcattaactacagaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgc
gctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgc
agctgcctgcagg3’ (SEQ ID NO: 979)

[0324] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC, который содержит SEQ ID NO: 979 или ее фрагмент или вариант, является частью частицы AAV, содержащей капсид серотипа AAV2.

[0325] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит рибонуклеотидную форму последовательности SEQ ID NO: 979.

[0326] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая идентична на некоторый процент любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. Полинуклеотид AADC может быть на 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% идентичен любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. Полинуклеотид AADC может быть на 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% идентичен любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 80% идентична любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 85% идентична любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 90% идентична любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит последовательность, которая на 95% идентична любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта. В некоторых вариантах реализации полинуклеотид

AADC содержит последовательность, которая на 99% идентична любой из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта.

[0327] В некоторых вариантах реализации длина кодирующего участка полинуклеотида AADC составляет 1440 нуклеотидов. Такой полинуклеотид AADC, например, может быть кодон-оптимизирован на протяжении всего или части полинуклеотида.

[0328] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC содержит любую из последовательности SEQ ID NO: 979 или ее фрагмента или варианта, но не содержит 5'- и/или 3'-ITR. Такой полинуклеотид можно встроить в плазмиду или вектор и использовать для экспрессии кодируемого белка AADC.

[0329] В некоторых вариантах реализации полинуклеотиды AADC можно получить в клетках насекомого (например, в клетках Sf9).

[0330] В некоторых вариантах реализации полинуклеотиды AADC можно получить, применяя тройную трансфекцию.

[0331] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC может содержать открытую рамку считывания мРНК AADC, например, кодон-оптимизированную открытую рамку считывания мРНК AADC, по меньшей мере один 5'-ITR и по меньшей мере один 3'-ITR, где один или более из 5'-ITR могут быть расположены на 5'-конце участка промотора и один или более 3'-ITR могут быть расположены на 3'-конце поли(А)- сигнала. мРНК AADC может содержать участок промотора, 5'-нетранслируемую область (НТО), 3'-НТО и поли(А)-сигнал. Участок промотора может содержать, без ограничения, элемент энхансера, элемент промотора, участок первого экзона, участок первого интрона, участок второго интрона и участок второго экзона. В некоторых вариантах реализации элемент энхансера и элемент промотора получены из CMV. В некоторых вариантах реализации участок первого экзона представляет собой экзон 1 ie1 или его фрагменты, участок первого интрона представляет собой интрон 1 ie1 или его фрагменты, участок второго интрона представляет собой интрон 2 hbB-глобина или его фрагменты и участок второго экзона представляет собой экзон 3 hbB-глобина или его фрагменты. В качестве еще одного неограничивающего примера, поли(А)-сигнал получен из гормона роста человека.

[0332] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один элемент можно применять с полинуклеотидами AADC, описанными в данной заявке, для повышения специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена (см., например, Powell и др. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры элементов для повышения

специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена включают промоторы, эндогенные микроРНК, посттранскрипционные регуляторные элементы (PRE), сигнальные последовательности полиаденилирования (поли(A)) и энхансеры, расположенные против хода транскрипции (USE), энхансеры CMV и интроны.

[0333] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один элемент можно применять с полинуклеотидами AADC, описанными в данной заявке, для повышения специфичности к мишени у трансгена и экспрессии трансгена (см., например, Powell и др. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки), такой как промоторы.

[0334] В некоторых вариантах реализации полинуклеотид AADC кодируется плазмидой или вектором, который можно получить из аденоассоциированного вируса (AAV).

[0335] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению содержит рекомбинантный AAV2 с геномом вируса, кодирующим AADC человека.

[0336] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой VY-AADC01.

[0337] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению представляет собой VY-AADC02.

[0338] В некоторых вариантах реализации частица AAV согласно настоящему изобретению имеет регистрационный номер CAS (Химической реферативной службы) 2226647-27-2.

II. СОСТАВ И ДОСТАВКА.

Фармацевтические композиции.

[0339] В соответствии с настоящим описанием частицы AAV можно получить в виде фармацевтических композиций (например, составов). Очевидно, что такие композиции обязательно содержат один или более активных ингредиентов и, чаще всего, фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0340] Относительные количества активного ингредиента (например, частицы AAV), фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества и/или любых дополнительных ингредиентов в фармацевтической композиции в соответствии с настоящим описанием могут изменяться в зависимости от конкретного субъекта, размера и/или состояния субъекта, которого лечат, и дополнительно в зависимости от пути, которым должны будут вводить композицию. Например, композиция может содержать от 0,0001% до 99% (по массе) активного ингредиента. В качестве примера, композиция может содержать от 0,0001% до 100%, например, от 5 до 50%, 1 - 30%, 5 - 80%, по меньшей мере 80% (по массе) активного ингредиента.

[0341] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции частиц AAV, описанные в данной заявке, могут содержать по меньшей мере одну полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут содержать частицу AAV с 1, 2, 3, 4 или 5 полезными нагрузками.

[0342] Хотя описание фармацевтических композиций, предложенных в данной заявке, преимущественно ориентировано на фармацевтические композиции, которые подходят для введения людям, для квалифицированного специалиста будет очевидно, что такие композиции, как правило, подходят для введения любому другому животному, например, отличным от человека животным, например, отличным от человека млекопитающим. Модификация фармацевтических композиций, подходящих для введения людям, чтобы сделать композиции подходящими для введения различным животным, хорошо известна, и ветеринарный фармаколог средней квалификации может разработать и/или осуществить такую модификацию, проводя лишь обычные эксперименты, если потребуется. Субъекты, которым предполагается вводить фармацевтические композиции, включают, но не ограничены перечисленными: людей 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 домашние птицы, куры, утки, гуси и/или индейки.

[0343] В некоторых вариантах реализации композиции вводят людям, пациентам-людям или субъектам-людям.

Составы.

[0344] Составы согласно настоящему изобретению могут содержать, без ограничения, солевой раствор, липосомы, липидные наночастицы, полимеры, пептиды, белки, клетки, трансфицированные частицами AAV (например, для пересадки или трансплантации субъекту), и их комбинации.

[0345] Составы фармацевтических композиций, описанных в данной заявке, можно получить с помощью любого способа, известного или разработанного в будущем в области фармакологии. В данной заявке термин «фармацевтическая композиция» относится к композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент и необязательно одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0346] Обычно, такие способы получения включают этап соединения активного ингредиента с наполнителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами. В данной заявке формулировка «активный ингредиент» в общем смысле относится либо к частице AAV, несущей участок полезной нагрузки, кодирующий полипептиды согласно настоящему изобретению, либо к конечному продукту, кодируемому геномом вируса или частицей AAV, описанной в данной заявке.

[0347] Составы с частицами AAV и фармацевтические композиции, описанные в данной заявке, можно получить с помощью любого способа, известного или разработанного в будущем в области фармакологии. Обычно, такие способы получения включают этап объединения активного ингредиента с наполнителем и/или одним или более другими вспомогательными ингредиентами, а затем, при необходимости и/или желании, разделения, формовки и/или упаковки продукта в желательный одно- или многодозовый контейнер.

[0348] Фармацевтическую композицию в соответствии с настоящим описанием можно получить, упаковать и/или реализовывать в нерасфасованном виде, в виде единичной стандартной дозы и/или в виде множества единичных стандартных доз. В данной заявке «стандартная доза» относится к отдельному количеству фармацевтической композиции, содержащему заранее определенное количество активного ингредиента. Количество активного ингредиента, как правило, равно дозировке активного ингредиента, которую будут вводить субъекту, и/или удобной части такой дозировки, такой как, например, половина или треть такой дозировки.

[0349] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав с ФБР в комбинации с сополимером оксида этилена/оксида пропилена (также известным как плюроник или полоксамер).

[0350] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав с ФБР с 0,001% (масса/объем) плюрониловой кислотой (F-68) (полоксамером 188) при pH, приблизительно равном 7,0.

[0351] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав с ФБР с 0,001% (масса/объем) плюрониловой кислотой (F-68) (полоксамером 188) при pH, приблизительно равном 7,3.

[0352] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав с ФБР с 0,001% (масса/объем) плюрониловой кислотой (F-68) (полоксамером 188) при pH, приблизительно равном 7,4.

[0353] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав раствора, содержащего хлорид натрия, фосфат натрия и сополимер оксида этилена/оксида пропилена.

[0354] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав раствора, содержащего хлорид натрия, фосфат натрия двухосновный, фосфат натрия одноосновный и полоксамер 188/плюрониловую кислоту (F-68).

[0355] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав раствора, содержащего приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188 (т.е. плюрониловой кислоты F-68), при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей $\geq 3,0 \times 10^{12}$ гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей $3,5 - 5,5 \times 10^{12}$ гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей $4,5 - 5,5 \times 10^{12}$ гв/мл, в растворе,

содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей 4,9 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей 2,0 - 3,5 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей 2,4 - 2,8 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав при целевой концентрации, составляющей 2,6 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3.

[0356] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить в целевой концентрации, составляющей 2,0 - 3,5 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить в целевой концентрации, составляющей 2,4-2,8 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить в целевой концентрации, составляющей 2,6 x 10^{12} гв/мл, в растворе, содержащем приблизительно 180 мМ хлорид натрия, приблизительно 10 мМ фосфат натрия и приблизительно 0,001% (масса/объем) полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,3.

[0357] Концентрация хлорида натрия в конечном растворе может составлять 150 мМ - 200 мМ. В качестве неограничивающих примеров, концентрация хлорида натрия в конечном растворе может составлять 150 мМ, 160 мМ, 170 мМ, 180 мМ, 190 мМ или 200 мМ. Концентрация фосфата натрия в конечном растворе может составлять 1 мМ - 50 мМ. В качестве неограничивающих примеров, концентрация фосфата натрия в конечном растворе может составлять 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 40 мМ или 50 мМ. Концентрация полоксамера 188 (плюрониловой кислоты (F-68)) может составлять 0,0001% - 1%. В качестве неограничивающих примеров, концентрация полоксамера 188 (плюрониловой кислоты (F-68)) может составлять 0,0001%, 0,0005%, 0,001%, 0,005%, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5% или 1% (масса/объем). pH конечного раствора может составлять 6,8 - 7,7. Неограничивающие примеры pH конечного раствора включают pH, равный 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6 или 7,7.

[0358] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав раствора, содержащего приблизительно 1,05% хлорида натрия, приблизительно 0,212% фосфата натрия двухосновного, гептагидрата, приблизительно 0,025% фосфата натрия одноосновного, моногидрата, и 0,001% полоксамера 188, при pH, приблизительно равном 7,4. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в данном составленном растворе может составлять приблизительно 0,001%. Концентрация хлорида натрия в конечном растворе может составлять 0,1 - 2,0%, причем неограничивающие примеры представляют собой 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75%, 0,95%, 0,96%, 0,97%, 0,98%, 0,99%, 1,00%, 1,01%, 1,02%, 1,03%, 1,04%, 1,05%, 1,06%, 1,07%, 1,08%, 1,09%, 1,10%, 1,25%, 1,5%, 1,75% или 2%. Концентрация фосфата натрия двухосновного в конечном растворе может составлять 0,100 - 0,300%, причем неограничивающие примеры включают 0,100%, 0,125%, 0,150%, 0,175%, 0,200%, 0,210%, 0,211%, 0,212%, 0,213%, 0,214%, 0,215%, 0,225%, 0,250%, 0,275%, 0,300%. Концентрация фосфата натрия одноосновного в конечном растворе может составлять 0,010 - 0,050%, причем неограничивающие примеры представляют собой 0,010%, 0,015%, 0,020%, 0,021%, 0,022%, 0,023%, 0,024%, 0,025%, 0,026%, 0,027%, 0,028%, 0,029%, 0,030%, 0,035%, 0,040%, 0,045% или 0,050%. Концентрация полоксамера 188 (плюрониловой кислоты (F-68)) может составлять 0,0001% - 1%. В качестве неограничивающих примеров, концентрация полоксамера 188 (плюрониловой кислоты (F-68)) может составлять 0,0001%, 0,0005%, 0,001%, 0,005%, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,5% или 1%. pH конечного раствора может

составлять 6,8 - 7,7. Неограничивающие примеры pH конечного раствора включают pH, равный 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6 или 7,7.

[0359] В некоторых вариантах реализации состав содержит компоненты со следующими регистрационными номерами CAS (Химической реферативной службы): 7647-14-15 (хлорид натрия), 7782-85-6 (фосфат натрия двухосновный, гептагидрат), 10049-21-5 (фосфат натрия одноосновный, моногидрат), 9003-11-6 (полоксамер 188) и 2226647-27-2 (вектор VY-AADC02 на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса 2, кодирующий декарбоксилазу ароматических аминокислот человека).

[0360] В некоторых вариантах реализации составы AAV, описанные в данной заявке, могут содержать достаточное количество частиц AAV для экспрессии по меньшей мере одной экспрессируемой функциональной полезной нагрузки. В некоторых вариантах реализации частицы AAV могут содержать геномы вирусов, кодирующие 1, 2, 3, 4 или 5 функциональных полезных нагрузок.

[0361] В некоторых вариантах реализации составы AAV согласно настоящему изобретению могут входить в состав в целевой концентрации AAV-векторов (гв/мл) и вводиться при отличной целевой концентрации AAV-векторов. В некоторых вариантах реализации составы AAV могут входить в состав в целевой концентрации AAV-векторов (гв/мл), а затем их можно концентрировать, чтобы вводить при более высокой целевой концентрации AAV-векторов. В некоторых вариантах реализации составы AAV могут входить в состав в целевой концентрации AAV-векторов (гв/мл), а затем их можно разбавить, чтобы вводить при более низкой целевой концентрации AAV-векторов.

[0362] В соответствии с настоящим описанием частицы AAV могут входить в состав для доставки в ЦНС. Можно применять агенты, которые пересекают гематоэнцефалический барьер. Например, можно применять в составе некоторые проникающие в клетку пептиды, которые могут нацеливать молекулы на эндотелий гематоэнцефалического барьера (например, Mathupala, *Expert Opin Ther Pat*., 2009, 19, 137-140; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

Вспомогательные вещества и разбавители.

[0363] Частицы AAV согласно настоящему изобретению можно включить в состав с применением одного или более вспомогательных веществ или разбавителей, чтобы (1) повысить стабильность; (2) повысить трансфекцию или трансдукцию клеток; (3) позволить замедленное или отсроченное высвобождение полезной нагрузки; (4) изменить биораспределение (например, нацелить вирусную частицу на определенные ткани или типы клеток); (5) повысить трансляцию кодируемого белка; (6) изменить профиль

высвобождения кодируемого белка и/или (7) позволить регулируемую экспрессию полезной нагрузки согласно настоящему изобретению.

[0364] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может быть по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или на 100% чистым. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество одобрено для применения у людей и для применения в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может быть одобрено Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами Соединенных Штатов. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может быть фармацевтической степени чистоты. В некоторых вариантах реализации вспомогательное вещество может удовлетворять стандартам Фармакопеи Соединенных Штатов (USP), Европейской фармакопеи (EP), Британской фармакопеи и/или Международной фармакопеи.

[0365] Вспомогательные вещества, используемые в данной заявке, включают, но не ограничены любым и всеми растворителями, дисперсионными средами, разбавителями или другими жидкими носителями, диспергирующими или суспендирующими вспомогательными средствами, поверхностно-активными агентами, изотоническими агентами, загущающими или эмульгирующими агентами, консервантами и тому подобными агентами, подходящими для конкретной желательной лекарственной формы. Различные вспомогательные вещества для составления фармацевтических композиций и методики получения указанной композиции известны в данной области (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ое издание, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Балтимор, Мэриленд, 2006; полностью включен в данную заявку посредством ссылки). Применение обычной вспомогательной среды может предполагаться в рамках объема настоящего изобретения, за исключением случаев, когда любая обычная вспомогательная среда может быть несовместима с веществом или его производными, например, вызывает какой-либо нежелательный биологический эффект или другим образом взаимодействует вредным образом с любым(-и) другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции.

[0366] Примеры разбавителей включают, но не ограничены перечисленными: карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, вторичный кислый фосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозит, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, измельченный в порошок сахар и т.д., и/или их комбинации.

[0367] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно включить в состав с гидрогелем перед введением. Гидрогели обладают степенью гибкости, которая сходна с таковой у природной ткани, в результате значительного содержания в них воды.

[0368] В другом варианте реализации гидрогель можно вводить субъекту перед введением состава с частицами AAV. В некоторых вариантах реализации 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 чем 0,1 дюйма) от места введения состава с частицами AAV.

Неактивные ингредиенты.

[0369] В некоторых вариантах реализации составы с частицами AAV могут содержать по меньшей мере один неактивный ингредиент. В данной заявке термин «неактивный ингредиент» относится к одному или более агентам, которые не вносят вклад в активность активного ингредиента фармацевтической композиции, входящей в составы. В некоторых вариантах реализации все, ни один или некоторые неактивные ингредиенты, которые можно использовать в составах согласно настоящему изобретению, могут быть одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA).

[0370] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции частиц AAV содержат по меньшей мере один неактивный ингредиент, такой как, но не ограничиваясь перечисленными: 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-толилбигуанид; 2-этил-1,6-гександиол; уксусная кислота; ледяная уксусная кислота; уксусный ангидрид; ацетон; ацетон-бисульфит натрия; ацетилированные ланолиновые спирты; ацетилированные моноглицериды; ацетилцистеин; ацетилтриптофан, DL-; сополимер акрилатов; сополимер акриловой кислоты/изооктилакрилата; акриловый клей 788; активированный уголь; Adcote 72A103; клейкая лента; адипиновая кислота; смола Aerotex 3730; аланин; альбумин агрегированный; альбумин коллоидный; альбумин человека; спирт; спирт дегидратированный; спирт денатурированный; спирт разбавленный; альфадекс; альгиновая кислота; алкиламмония сульфокислоты бетаин; алкиларилсульфонат натрия; аллантоин; аллил-альфа-ионон; миндальное масло; альфа-терпинеол; альфа-токоферол; альфа-токоферола ацетат, DL-; альфа-токоферол, DL-; ацетат алюминия; хлоргидроксиаллантоинат алюминия; гидроксид алюминия; гидроксид

алюминия - сахароза, гидратированный; гидроксид алюминия, гель; гидроксид алюминия, гель F 500; гидроксид алюминия, гель F 5000; моностеарат алюминия; оксид алюминия; полиэфир алюминия; силикат алюминия; крахмала алюминия октенилсукцинат; стеарат алюминия; основный уксуснокислый алюминий; сульфат алюминия безводный; амерхол С; амерхол-САВ; аминометилпропанол; аммиак; раствор аммиака; раствор аммиака, концентрированный; ацетат аммония; гидроксид аммония; лаурилсульфат аммония; аммония ноноксинол-4 сульфат; аммониевая соль этоксилата линейного первичного спирта С-12-С-15; сульфат аммония; аммоникс; амфотерик-2; амфотерик-9; анетол; безводная лимонная кислота; безводная декстроза; безводная лактоза; безводный трехзамещенный цитрат натрия; анисовое масло; аноксид SBN; пеногаситель; антипирин; апафлуран; масло из косточек абрикоса, эфиры ПЭГ-6; аквафор; аргинин; арлацель; аскорбиновая кислота; аскорбилпальмитат; аспарагиновая кислота; перуанский бальзам; сульфат бария; пчелиный воск; пчелиный воск синтетический; бегенет-10; бентонит; хлорид бензалкония; бензолсульфоновая кислота; хлорид бензетония; бромид бензододециния; бензойная кислота; бензиловый спирт; бензилбензоат; бензилхлорид; бетадекс; бибапцитид; основный галловокислый висмут; борная кислота; брокринат; бутан; бутиловый спирт; бутиловый эфир сополимера винилметилового эфира/малеинового ангидрида (молекулярная масса 125000); бутилстеарат; бутилированный гидроксианизол; бутилированный гидрокситолуол; бутиленгликоль; бутилпарабен; масляная кислота; С20 - 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; триглицерид каприловой/каприновой кислот; триглицерид каприловой/каприновой/стеариновой кислот; каптан; каптизол; карамель; карбомер 1342; карбомер 1382; карбомер 934; карбомер 934р; карбомер 940; карбомер 941; карбомер 980; карбомер 981; карбомерный гомополимер типа В (аллилпентаэритрит перекрестно сшитый); карбомерный гомополимер типа С (аллилпентаэритрит перекрестно сшитый); диоксид углерода; карбоксивиниловый сополимер; карбоксиметилцеллюлоза; карбоксиметилцеллюлоза натрия; карбоксиполиметилен; каррагенан; соль каррагенана; касторовое масло; масло хвои кедра; целлюлоза; целлюлоза микрокристаллическая; церазинт-Se (cerasynt-Se); церезин; цетеарет-12; цетеарет-15; цетеарет-30; цетиариловый спирт/цетеарет-20; цетиариловый этилгексаноат; цетет-10; цетет-2; цетет-20; цетет-23; цетостеариловый спирт; цетримония хлорид; цетиловый спирт; воск цетиловых эфиров; цетилпальмитат; цетилпиридиния хлорид; хлорбутанол; хлорбутанола гемигидрат; хлорбутанол безводный; хлоркрезол;

хлорксиленол; холестерин; холет; холет-24; цитрат; лимонная кислота; моногидрат лимонной кислоты; лимонная кислота водная; сульфат эфира кокамида; оксид кокамина; кокобетаин; кокодиэтаноламид; кокомоноэтаноламид; масло какао; кокоглицериды; кокосовое масло; кокосовое масло гидрогенизированное; глицериды кокосового масла/пальмоядрового масла, гидрогенизированные; кокоилкаприлокапрат; экстракт семян колы блестящей; коллаген; красящая суспензия; кукурузное масло; хлопковое масло; основа для крема; креатин; креатинин; крезол; кроскармеллоза натрия; кросповидон; сульфат меди; сульфат меди безводный; циклометикон; сополиол циклометикона/диметикона; цистеин; цистеина гидрохлорид; цистеина гидрохлорид безводный; цистеин, DL-; D&C красный № 28; D&C красный № 33; D&C красный № 36; D&C красный № 39; D&C желтый № 10; дальфампридин; Daubert 1-5 Pestr (Matte) 164z; децилметилсульфоксид; воск Dehydag Wax SX; дегидроуксусная кислота; дегимульс E; денатония бензоат; дезоксихолевая кислота; декстран; декстран 40; декстрин; декстроза; моногидрат декстрозы; раствор декстрозы; диатризоевая кислота; диазолидинилмочевина; дихлорбензиловый спирт; дихлордифторметан; дихлортетрафторэтан; диэтаноламин; диэтилпирокарбонат; диэтилсебацинат; моноэтиловый эфир диэтиленгликоля; диэтилгексилфталат; дигидроксиалюминия аминоацетат; диизопропаноламин; диизопропиладипат; диизопропилдилинолеат; диметикон 350; сополиол диметикона; диметикон Mdx4-4210; диметиконовая медицинская жидкость 360; диметилизосорбид; диметилсульфоксид; сополимер диметиламиноэтилметакрилата/бутилметакрилата/метилметакрилата; диметилдиоктадециламмония бентонит; сополимер диметилсилоксана/метилвинилсилоксана; аммониевая соль диносеба; дипальмитоилфосфатидилглицерин, DL-; дипропиленгликоль; кокоамфодиацетат динатрия; лауретсульфосукцинат динатрия; лаурилсульфосукцинат динатрия; сульфосалицилат динатрия; дизофенин; сополимер дивинилбензола/стирола; DMDM гидантоин; докозанол; 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; динатрия кальция эдетат; динатрия эдетат; динатрия эдетат безводный; натрия эдетат; эдетовая кислота; фосфолипиды яйца; энтсуфон; энтсуфон натрия; эпилактоза; эпитетрациклина гидрохлорид; букет отдушки 9200; этаноламина гидрохлорид; этилацетат; этилолеат; этилцеллюлозы; этиленгликоль; сополимер этиленвинилацетата; этилендиамин; этилендиамина дигидрохлорид; сополимер этилена/пропилена; сополимер этилена/винилацетата (28% винилацетат); сополимер

этилена/винилацетата (9% винилацетат); этилгексилгидроксистеарат; этилпарабен; эвкалиптол; эксаметазим; пищевой жир; твердый жир; сложные эфиры жирных кислот; сложный эфир жирной кислоты и пентаэритрита; жирные кислоты; цитрат жирного спирта; жирные спирты; Fd&C голубой № 1; Fd&C зеленый № 3; Fd&C красный № 4; Fd&C красный № 40; Fd&C желтый № 10 (исключенный из списка); Fd&C желтый № 5; Fd&C желтый № 6; хлорид железа; оксид железа; вкусовая добавка 89-186; вкусовая добавка 89-259; вкусовая добавка Df-119; вкусовая добавка Df-1530; усилитель вкуса и аромата; вкусовая добавка Инжир 827118; вкусовая добавка Малина Pfc-8407; вкусовая добавка Rhodia Pharmaceutical № Rf 451; фторхлоруглеводороды; формальдегид; раствор формальдегида; фракционированное кокосовое масло; ароматизирующее вещество 3949-5; ароматизирующее вещество 520a; ароматизирующее вещество 6.007; ароматизирующее вещество 91-122; ароматизирующее вещество 9128-Y; ароматизирующее вещество 93498g; ароматизирующее вещество Бальзамическая сосна № 5124; ароматизирующее вещество Букет 10328; ароматизирующее вещество Chemoderm 6401-B; ароматизирующее вещество Chemoderm 6411; ароматизирующее вещество крем № 73457; ароматизирующее вещество Cs-28197; ароматизирующее вещество Felton 066m; ароматизирующее вещество Firmenich 47373; ароматизирующее вещество Givaudan Ess 9090/1c; ароматизирующее вещество H-6540; ароматизирующее вещество травяной 10396; ароматизирующее вещество Nj-1085; ароматизирующее вещество P O Fl-147; ароматизирующее вещество Pa 52805; ароматизирующее вещество Pera Derm D; ароматизирующее вещество Rbd-9819; ароматизирующее вещество Shaw Mudge U-7776; ароматизирующее вещество Tf 044078; ароматизирующее вещество Ungerer Honeysuckle K 2771; ароматизирующее вещество Ungerer N5195; фруктоза; гадолиния оксид; галактоза; гамма-циклодекстрин; желатин; желатин перекрестно сшитый; губка Гельфоум; гелловая камедь (низкоацилированная); Gelva 737; гентизиновая кислота; этаноламид гентизиновой кислоты; глюцептат натрия; глюцептат натрия дигидрат; глюконолактон; глюкуроновая кислота; глутаминовая кислота, DL-; глутатион; глицерин; глицериновый эфир гидрогенизированной канифоли; глицерилцитрат; глицерилизостеарат; глицериллаурат; глицерилмоностеарат; глицерилолеат; глицерилолеат/пропиленгликоль; глицерилпальмитат; глицерилрицинолеат; глицерилстеарат; глицерилстеарат-лаурет-23; глицерилстеарат/ПЭГ стеарат; глицерилстеарат/ПЭГ-100 стеарат; глицерилстеарат/ПЭГ-40 стеарат; глицерилстеарат-стеарамидоэтилдиэтиламин; глицерилтриолеат; глицин; гидрохлорид глицина; гликольдистеарат; гликольстеарат; гидрохлорид гуанидина; гуаровая камедь; кондиционер для волос (18n195-1m); гептан; хетакрахмал; гексиленгликоль; высокая

плотность полиэтилен; гистидин; микросферы альбумина человека; гиалуронат натрия; углеводород; углеводородный гель пластифицированный; соляная кислота; соляная кислота разбавленная; гидрокортизон; гидрогелевый полимер; пероксид водорода; гидрогенизированное касторовое масло; гидрогенизированное пальмовое масло; эфиры ПЭГ-6 гидрогенизированного пальмового/пальмоядрового масла; гидрогенизированный полибутен 635-690; гидроксид-ион; гидроксиэтилцеллюлоза; гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновая кислота; гидроксиметилцеллюлоза; гидроксиоктакозанила гидроксистеарат; гидроксипропилцеллюлоза; гидроксипропилметилцеллюлоза 2906; гидроксипропил-бета-циклодекстрин; гипромеллоза 2208 (15000 мПа·с); гипромеллоза 2910 (15000 мПа·с); гипромеллозы; имидомочевина; йод; йодоксамовая кислота; иофетамина гидрохлорид; 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; желен (jelene); каолин; катон Cg; катон Cg II; лактат; молочная кислота; молочная кислота, DL-; молочная кислота, L-; лактобионовая кислота; лактоза; моногидрат лактозы; лактоза водная; ланет; ланолин; ланолиновый спирт - минеральное масло; ланолиновые спирты; ланолин безводный; ланолиновые холестерины; неионные производные ланолина; ланолин этоксилированный; ланолин гидрогенизированный; хлорид лауралкония; оксид лаурамина; лаурдимоний гидролизованный коллаген животного; лауретсульфат; лаурет-2; лаурет-23; лаурет-4; лауриновый диэтаноламид; диэтаноламид лауриновой и миристиновой кислот; лауроилсаркозинат; лауриллактат; лаурилсульфат; цветочная головка лаванды узколистной; лецитин; лецитин неотбеленный; лецитин яичный; лецитин гидрогенизированный; лецитин гидрогенизированный соевый; лецитин соевый; лимонное масло; лейцин; левулиновая кислота; лидофенин; легкое минеральное масло; легкое минеральное масло (85 секунд Сейболта (Ssu)); лимонен (+/-)-; липокол Sc-15; лизин; лизинацетат; лизинмоногидрат; силикат магния-алюминия; гидрат силиката магния-алюминия; хлорид магния; нитрат магния; стеарат магния; малеиновая кислота; маннит; мапрофикс; меброфенин; медицинский клей модифицированный S-15; медицинский пеногаситель A-F, эмульсия; медронат динатрия; медроновая кислота; меглюмин; ментол; метакрезол; метафосфорная кислота; метансульфоновая кислота; метионин; метиловый спирт; метилглюцет-10; метилглюцет-20; метилглюцет-20 сесквистеарат; сесквистеарат метилглюкозы; метиллаурат; метилпирролидон; метилсалицилат; метилстеарат;

метилбороновая кислота; метилцеллюлоза (4000 мПа·с); метилцеллюлозы; метилхлоризотиазолинон; метиленоый синий; метилизотиазолинон; метилпарабен; микрокристаллический воск; минеральное масло; моно- и диглицерид; моностеарилцитрат; монотиоглицерин; экстракт мультистерина; миристиловый спирт; миристиловый лактат; миристил-гамма-пиколиния хлорид; н-(карбамоилметокси-ПЭГ-40)-1,2-дистеароилцефалин натрия; н,н-диметилацетамид; ниацинамид; ниоксим; азотная кислота; азот; ноноксинол йодный; ноноксинол-15; ноноксинол-9; норфлуран; овсяная крупа; сополимер октадецена-1/малеиновой кислоты; октановая кислота; октилсалицилат; октоксинол-1; октоксинол-40; октоксинол-9; октилдодеканол; октилфенолполиметилен; олеиновая кислота; олет-10/олет-5; олет-2; олет-20; олеиловый спирт; олеилолеат; оливковое масло; оксидронат динатрия; оксихинолин; пальмоядровое масло; пальмитамина оксид; парабены; парафин; парафин белый мягкий; отдушка крем 45/3; арахисовое масло; арахисовое масло рафинированное; пектин; ПЭГ 6-32 стеарат/гликольстеарат; ПЭГ растительное масло; ПЭГ-100 стеарат; ПЭГ-12 глицериллаурат; ПЭГ-120 глицерилстеарат; ПЭГ-120 метилглюкозы диолеат; ПЭГ-15 кокамин; ПЭГ-150 дистеарат; ПЭГ-2 стеарат; ПЭГ-20 сорбитанизостеарат; сополимер ПЭГ-22 метилового эфира/додецилгликоля; ПЭГ-25 пропиленгликольстеарат; ПЭГ-4 дилаурат; ПЭГ-4 лаурат; ПЭГ-40 касторовое масло; ПЭГ-40 сорбитандиизостеарат; сополимер ПЭГ-45/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; пегоксол-7-стеарат; пентадекалактон; пентаэритрита кокоат; пентанатрия пентетат; кальция тринатрия пентетат; пентетовая кислота; масло мяты перечной; перфлутрен; отдушка 25677; букет отдушки; отдушка E-1991; отдушка Gd 5604; отдушка Tana 90/42 Scba; отдушка W-1952-1; петролатум; петролатум белый; нефтяные дистилляты; фенол; фенол сжиженный; фенонип; феноксиэтанол; фенилаланин; фенилэтиловый спирт; ацетат фенилртути; нитрат фенилртути; фосфатидилглицерин яичный; фосфолипид; фосфолипид яичный; фосфолипон 90g; фосфорная кислота; масло хвои (Pinus Sylvestris); пиперазина гексагидрат; пластибейз-50w; полакрилин; полидрония хлорид; полоксамер 124; полоксамер 181; полоксамер 182; полоксамер 188; полоксамер 237; полоксамер 407; поли(бис(п-карбоксифенокси)пропанангидрид):себациновая кислота; поли(диметилсилоксан/метилвинилсилоксан/метилгидросилоксан) с последним звеном диметилвинила, или диметилгидроксила, или триметила; поли(DL-молочная-со-гликолевая кислота), (50:50; поли(DL-молочная-со-гликолевая кислота) с этиловым эфиром на конце,

(50:50; полиакриловая кислота (молекулярная масса 250000); полибутен (молекулярная масса 1400); поликарбофил; полиэфир; сополимер полиэфира и полиамина; полиэфирная вискоза; 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 оксид железа черный (<1%); полиэтилен низкой плотности, содержащий сульфат бария (20-24%); полиэтилен Т; полиэтилентерефталаты; полиглактин; полиглицерил-3 олеат; полиглицерил-4 олеат; полигидроксиэтилметакрилат; полиизобутилен; полиизобутилен (молекулярная масса 1100000); полиизобутилен (молекулярная масса 35000); полиизобутилен 178 - 236; полиизобутилен 241 - 294; полиизобутилен 35 - 39; полиизобутилен низкомолекулярный; полиизобутилен среднемолекулярный; клей на основе полиизобутилена/полибутена; полилактид; полиолы; полиоксиэтилен- полиоксипропилен 1800; полиоксиэтиленовые спирты; сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилена; полиоксиэтилен-пропилен; полиоксил-20-цетостеариловый эфир; полиоксил-35 касторовое масло; полиоксил-40 гидрогенизированное касторовое масло; полиоксил-40-стеарат; полиоксил-400-стеарат; полиоксил-6- и полиоксил-32-пальмитостеарат; полиоксил-дистеарат; полиоксил-глицерилстеарат; полиоксил-ланолин; полиоксил-пальмитат; полиоксил-стеарат; полипропилен; полипропиленгликоль; поликватерний-10; поликватерний-7 (70/30 акриламид/диаллилдиметиламмония хлорид (ДАДМАХ); полисилоксан; полисорбат 20; полисорбат 40; полисорбат 60; полисорбат 65; полисорбат-80; полиуретан; поливинилацетат; поливиниловый спирт; поливинилхлорид; сополимер поливинилхлорида/поливинилацетата; поливинилпиридин; маковое масло; поташ; ацетат калия; алюминиевокалиевые квасцы; бикарбонат калия; бисульфит калия; хлорид калия; цитрат калия; гидроксид калия; метабисульфит калия; фосфат калия двухосновный; фосфат калия одноосновный; калийное мыло; сорбат калия; сополимер повидона/акрилата; гидрогель повидона; повидон К17; повидон К25; повидон К29/32; повидон К30; повидон К90; повидон К90f; сополимер повидона/эйкозена; повидоны; сополимер Ppg-12/Smdi; Ppg-15 стеариловый эфир; дистеарат эфира метилглюкозы Ppg-20; олеат Ppg-26; продукт Wat; пролин; промульген D; промульген G; пропан; пропеллент А-46; пропилгаллат; пропиленкарбонат; пропиленгликоль; пропиленгликольдиацетат; пропиленгликольдикаприлат; пропиленгликольмонолаурат;

пропиленгликольмонопальмитостеарат; пропиленгликольпальмитостеарат; пропиленгликольрицинолеат; пропиленгликоль/диазолидинилмочевина/метилпарабен/пропилпарабен; пропилпарабен; протаминсульфат; белковый гидролизат; сополимер Pvm/Ma; кватерний-15; кватерний-15, цис-форма; кватерний-52; Ra-2397; Ra-3011; сахарин; сахарин натрия; сахарин натрия безводный; сафлоровое масло; спирт СД 3а; спирт СД 40; спирт СД 40-2; спирт СД 40b; Sepineo P 600; серин; кунжутное масло; масло ши; трубки медицинского назначения брэнда Silastic; медицинский клей Silastic, силиконовый типа А; силикатный зубной гель; кремний; диоксид кремния; диоксид кремния коллоидный; силикон; силиконовый клей 4102; силиконовый клей 4502; силиконовый клей Bio-Psa Q7-4201; силиконовый клей Bio-Psa Q7-4301; силиконовая эмульсия; полоска силиконовой/полиэфирной пленки; симетикон; эмульсия симетикона; Sipon Ls 20np; кальцинированная сода; ацетат натрия; ацетат натрия безводный; алкилсульфат натрия; аскорбат натрия; бензоат натрия; бикарбонат натрия; бисульфат натрия; бисульфит натрия; борат натрия; борат натрия декагидрат; карбонат натрия; карбонат натрия декагидрат; карбонат натрия моногидрат; цетостеарилсульфат натрия; хлорат натрия; натрия хлорид; хлорид натрия для инъекций; хлорид натрия для инъекций, бактериостатический; холестерилсульфат натрия; цитрат натрия; кокоилсаркозинат натрия; дезоксихолат натрия; дитионит натрия; додецилбензолсульфонат натрия; формальдегидсульфоксилат натрия; глюконат натрия; гидроксид натрия; гипохлорит натрия; йодид натрия; лактат натрия; лактат натрия L-; лаурет-2-сульфат натрия; лаурет-3-сульфат натрия; лаурет-5-сульфат натрия; лауроилсаркозинат натрия; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфоацетат натрия; метабисульфит натрия; нитрат натрия; фосфат натрия; фосфат натрия дигидрат; фосфат натрия двухосновный; фосфат натрия двухосновный безводный; фосфат натрия двухосновный, дигидрат; фосфат натрия двухосновный, додекагидрат; фосфат натрия двухосновный, гептагидрат; фосфат натрия одноосновный; фосфат натрия одноосновный, безводный; фосфат натрия одноосновный, дигидрат; фосфат натрия одноосновный, моногидрат; полиакрилат натрия (молекулярная масса 2500000); пирофосфат натрия; пирролидонкарбоксилат натрия; крахмалгликолят натрия; сукцинатгексагидрат натрия; сульфат натрия; сульфат натрия безводный; сульфат натрия декагидрат; сульфит натрия; сульфосукцинированный ундециленовый моноалкилоламид натрия; тартрат натрия; тиогликолят натрия; тиомалат натрия; тиосульфат натрия; тиосульфат натрия безводный; триметафосфат натрия; ксиленсульфонат натрия; somay 44; сорбиновая кислота; сорбитан; сорбитанизостеарат; сорбитанмонолаурат; сорбитанмоноолеат; сорбитанмонопальмитат;

сорбитанмоностеарат; сорбитансесквиолеат; сорбитантриолеат; сорбитантристеарат; сорбит; раствор сорбита; соевая мука; соевое масло; масло мяты кудрявой; спермацет; сквалан; стабилизированный оксихлорный комплекс; 2-этилгексаноат олова; хлорид олова; хлорид олова безводный; фторид олова; тартрат олова; крахмал; крахмал 1500, прежелатинизированный; крахмал кукурузный; хлорид стеарилалкония; стеарилалкония гекторит /пропиленкарбонат; стеарамидоэтилдиэтиламин; стеарет-10; стеарет-100; стеарет-2; стеарет-20; стеарет-21; стеарет-40; стеариновая кислота; стеариновый диэтаноламид; стеарокситриметилсилан; стеартримония гидролизованный животный коллаген; стеариловый спирт; стерильная вода для ингаляции; блок-сополимер стирол/изопрен/стирол; сукцимер; янтарная кислота; сукралоза; сахароза; дистеарат сахарозы; полиэфиры сахароза; сульфацетамид натрия; сульфобутилэфира-бета-циклодекстрин; диоксид серы; серная кислота; сернистая кислота; сурфактол (surfactol) Qs; тагатоза, D-; тальк; талловое масло; талловые глицериды; винная кислота; винная кислота, DL-; тенокс (tenox); тенокс-2; трет-бутиловый спирт; трет-бутилгидропероксид; трет-бутилгидрохинон; тетракис(2-метоксиизобутилизоцианид)меди(I) тетрафторборат; тетрапропилортосиликат; тетрофосмин; теофиллин; тимеросал; треонин; тимол; TiN; диоксид титана; токоферол; токоферсолан; полное парентеральное питание, липидная эмульсия; триацетин; трикаприлин; трихлормонофторметан; тридецет-10; триэтаноламина лаурилсульфат; трифторуксусная кислота; среднецепочечные триглицериды; тригидроксистеарин; триланет-4-фосфат; трилаурет-4-фосфат; двухводный трехзамещенный цитрат натрия; тринатриевая дигидроксиэтилэтилендиаминоуксусная кислота (ГЭДТА); тритон 720; тритон X-200; троламин; тромантадин; трометамин (Трис); триптофан; тилоксапол; тирозин; ундециленовая кислота; Union 76 Amsco-Res 6038; мочевина; валин; растительное масло; глицерид растительного масла, гидрогенизированный; растительное масло гидрогенизированное; версетамид; вискарин; вискоза/хлопок; витамин E; воск эмульгирующий; Wecobee Fs; белый церезиновый воск; белый воск; ксантановая камедь; цинк; ацетат цинка; карбонат цинка; хлорид цинка и оксид цинка.

[0371] Составы фармацевтических композиций частиц AAV, описанных в данной заявке, могут содержать катионы или анионы. В некоторых вариантах реализации составы содержат катионы металлов, такие как, но не ограничиваясь перечисленными: Zn^{2+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Mn^{2+}, Mg^{+} и их комбинации. В некоторых вариантах реализации составы могут содержать полимеры и комплексы с катионом металла (см., например, патенты США №

6265389 и 6555525, каждый из которых полностью включен в данную заявку посредством ссылки).

[0372] Составы согласно настоящему изобретению также могут содержать одну или более фармацевтически приемлемых солей. В данной заявке термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения присутствующей группы кислоты или основания в форму соли (например, путем приведения во взаимодействие группы свободного основания с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены перечисленными: соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные соли. Примеры солей присоединения кислоты включают соли: ацетат, соль уксусной кислоты, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, соль бензолсульфоновой кислоты, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоционат, толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобные соли. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные соли, а также соли нетоксичных катионов аммония, четвертичного аммония и амина, включая, но не ограничиваясь перечисленными: соли аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и тому подобные соли. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот.

[0373] Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основную или кислую группу, с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли можно получить путем приведения во взаимодействие форм свободной кислоты или основания данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны

неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ое изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, стр. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl и C.G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008, и Berge и др., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977); содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0374] Термин «фармацевтически приемлемый сольват» в данной заявке означает соединение согласно настоящему изобретению, в котором молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель физиологически приемлем при вводимых дозировках. Сольваты можно получить путем кристаллизации, перекристаллизации или преципитации 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 (ДМФ), *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 подобные растворители. Если растворителем является вода, то сольват называют «гидратом».

III. ВВЕДЕНИЕ И ДОЗИРОВКА

Введение

[0375] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить субъекту (например, в ЦНС субъекта) в терапевтически эффективном количестве, чтобы уменьшить симптомы заболевания центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона) у субъекта (например, что определяют с применением известного способа оценки).

[0376] Частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить с помощью любого пути доставки, который приводит к терапевтически эффективному результату. Данные пути включают, но не ограничены перечисленными: энтеральное (в кишечник), энтерогастральное, эпидуральное (в твердую мозговую оболочку), пероральное (через рот), трансдермальное, внутрицеребральное (в головной мозг), интрацеребровентрикулярное (в желудочки головного головной мозга), накожное (нанесение на кожу), внутрикожное (в саму кожу), подкожное (под кожу), назальное введение (через нос), внутривенное (в вену), внутривенный болюс, внутривенную капельницу, интраартериальное (в артерию), внутримышечное (в мышцу), интракардиальное введение (в сердце), внутрикостную

инфузию (в костный мозг), интратекальное (в спинномозговой канал), внутрипаренхимальное (в ткань головного мозга), интраперитонеальное (инфузия или инъекция в брюшную полость), внутрипузырную инфузию, интравитреальное введение (через глаз), внутрикавернозную инъекцию (в патологическую полость), внутриполостное (в основание пениса), интравагинальное введение, внутриматочное, экстраамниотическое введение, трансдермальное (диффузия через интактную кожу для системного распределения), трансмукозальное (диффузия через слизистую оболочку), трансвагинальное, инсуффляцию (вдыхание носом), сублингвальное, сублабиальное введение, введение с помощью клизмы, глазных капель (на конъюктиву) или ушных капель, ушное (в или через ухо), буккальное (по направлению к щеке), конъюктивальное, кожное, зубное (на зуб или зубы), электроосмотическое, эндоцервикальное, эндосинусное, эндотрахеальное, экстракорпоральное введение, гемодиализ, инфильтрацию, интерстициальное, внутрибрюшное, внутриамниотическое, внутрисуставное, интрабилиарное, внутрибронхиальное, внутрь синовиальной сумки, внутрихрящевое (внутрь хряща), внутрикаудальное (в пояснично-крестцовый отдел), интрацистернальное (внутрь мозжечково-продолговатомозговой цистерны), внутрироговичное (внутрь роговицы), внутрь коронки зуба, внутрикоронарное введение (внутрь коронарных артерий), введение в пещеристое тело (внутрь способных расширяться пространств пещеристого тела пениса), интрадискальное (внутрь диска), внутрипротоковое (внутрь протока железы), интрадуоденальное (внутрь двенадцатиперстной кишки), интрадуральное (внутрь или под твердую мозговую оболочку), внутриэпидермальное (в эпидермис), внутрипищеводное (в пищевод), внутрижелудочное (внутрь желудка), внутридесневое (внутрь десен), внутриподвздошное (внутрь дистальной части тонкого кишечника), внутриочаговое (внутрь или введение непосредственно в локализованный очаг), внутрипросветное (внутрь просвета трубки), внутрилимфатическое (внутрь лимфы), интрамедуллярное (внутрь костномозгового канала), внутриоболочечное (внутрь мягких мозговых оболочек), внутримиокардиальное (внутрь миокарда), внутриглазное (внутрь глаза), внутрияичниковое (внутрь яичника), внутриперикардиальное (внутрь перикарда), внутриплевральное (внутрь плевры), внутрипростатическое (внутрь предстательной железы), внутрилегочное (внутрь легких или их бронхов), внутрипазушное (внутрь носовых или окологлазничных пазух), интраспинальное (внутрь позвоночного столба), интрасиновиальное (внутрь синовиальной полости сустава), внутрисухожильное (внутрь сухожилия), интратестикулярное (внутрь яичка), интратекальное (внутрь спинномозговой жидкости на любом уровне цереброспинальной оси), интраторакальное (внутрь грудной

клетки), интратубулярное (внутрь канальцев органа), внутриопухолевое (внутрь опухоли), интратимпанальное (внутрь среднего уха), внутрисосудистое (внутрь сосуда или сосудов), интравентрикулярное введение (внутрь желудочка), ионтофорез (посредством электрического тока, под действием которого ионы растворимых солей мигрируют в ткани организма), орошение (чтобы омыть или промыть открытые раны или полости организма), ларингеальное (непосредственно на гортань), назогастральное введение (через нос и в желудок), методику герметичной повязки (топический путь введения, который затем накрывают повязкой, которая закупоривает данную область), офтальмическое (в наружную часть глаза), ротоглоточное (непосредственно в рот и глотку), парентеральное, чрезкожное, околосуставное, перидуральное, перинервальное, периодонтальное, ректальное, респираторное (внутрь респираторного тракта путем вдыхания через рот или через нос для местного или системного действия), ретробульбарное (за варолиев мост или за глазное яблоко), в мягкие ткани, субарахноидальное, субконъюктивальное, субмукозальное, топическое, трансплацентарное (через или сквозь плаценту), транстрахеальное (через стенку трахеи), транстимпанальное (через или сквозь барабанную полость), мочеточниковое (через мочеточник), уретральное (в уретру), вагинальное, путем каудальной блокады, диагностическое, путем блокады нервов, билиарной перфузии, кардиальной перфузии, фотофереза и спинальное введение.

[0377] В некоторых вариантах реализации композиции можно вводить путем, который позволяет им проходить через гематоэнцефалический барьер, сосудистый барьер или другой эпителиальный барьер. Частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить в любой подходящей форме, либо в виде жидкого раствора или суспензии, либо в твердой форме, подходящей для получения жидкого раствора или суспензии в жидком растворе. Частицы AAV могут входить в состав формы с любым подходящим и фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

[0378] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять субъекту с помощью одного пути введения.

[0379] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять субъекту путем введения в несколько мест. Введение субъекту можно осуществлять в 2, 3, 4, 5 или более чем в 5 мест.

[0380] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению, применяя болюсную инфузию.

[0381] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению, применяя продолжительную доставку в течение

периода, составляющего минуты, часы или дни. В некоторых вариантах реализации скорость инфузии составляет от 1 до 30 мкл/мин. В некоторых вариантах реализации скорость инфузии можно изменить в зависимости от субъекта, распределения, состава или другого параметра доставки. В некоторых вариантах реализации скорость инфузии возрастает на протяжении введения. В некоторых вариантах реализации скорость инфузии возрастает от исходной скорости инфузии до конечной скорости инфузии на протяжении введения. В некоторых вариантах реализации исходная скорость инфузии составляет от 1 до 30 мкл/мин. В некоторых вариантах реализации конечная скорость инфузии составляет от 1 до 30 мкл/мин.

[0382] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять внутримышечным путем доставки (см., например, патент США № 6506379; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки). Неограничивающие примеры внутримышечного введения включают внутривенную инъекцию или подкожную инъекцию.

[0383] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять путем перорального введения. Неограничивающие примеры перорального введения включают введение в пищеварительный тракт и буккальное введение.

[0384] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять внутриглазным путем доставки. Неограничивающие пример внутриглазного введения включают интравитреальную инъекцию.

[0385] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять интраназальным путем доставки. Неограничивающие примеры интраназальной доставки включают введение назальных капель или назальных спреев.

[0386] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить субъекту путем периферических инъекций. Неограничивающие примеры периферических инъекций включают интраперитонеальную, внутримышечную, внутривенную, конъюктивальную инъекцию или инъекцию в сустав. В данной области техники было описано, что периферически введенные частицы AAV могут транспортироваться в центральную нервную систему, например, к двигательным нейронам (например, см. публикации заявок на патент США № 20100240739 и 20100130594; содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0387] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять с помощью инъекции в путь спинномозговой жидкости (СМЖ). Неограничивающие примеры доставки в путь СМЖ включают интратекальное и интрацеребровентрикулярное введение.

[0388] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять путем системной доставки. В некоторых вариантах реализации системную доставку можно осуществить путем внутрисосудистого введения.

[0389] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем интракраниальной доставки (см., например, патент США № 8119611; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0390] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем инъекции.

[0391] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем мышечной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем мышечного введения.

[0392] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутримышечного введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем внутримышечного введения.

[0393] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению вводят субъекту и трансдуцируют мышцу субъекта. В некоторых вариантах реализации частицы AAV вводят путем внутримышечного введения.

[0394] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутрипаренхимальной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем внутрипаренхимального введения.

[0395] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутривенного введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем внутривенного введения.

[0396] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутривенной доставки.

[0397] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем однократной внутривенной доставки дозы. В некоторых вариантах реализации однократная внутривенная доставка дозы может представлять собой разовое лечение. В контексте заболеваний центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона), однократная внутривенная доставка дозы может вызывать длительное облегчение у субъектов с симптомами в центральной нервной системе (например, болезнью Паркинсона) и/или сходными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 31 день; недель, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 24 месяцев; лет, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 лет.

[0398] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутривенной доставки в ноцицептивные нейроны DRG.

[0399] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем однократной внутривенной доставки дозы в ноцицептивные нейроны DRG. В некоторых вариантах реализации однократная внутривенная доставка дозы может представлять собой разовое лечение. В контексте заболеваний центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона), однократная внутривенная доставка дозы может вызывать длительное облегчение у субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или сходными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 59 минут; часов,

например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 31 день; недель, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 24 месяца; лет, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 лет.

[0400] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем интратекальной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем интратекальной инъекции.

[0401] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить в мозжечково-продолговатомозговую цистерну в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов спинного мозга и/или астроцитов. В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить интратекально.

[0402] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить, применяя интратекальную инфузию, в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов спинного мозга и/или астроцитов.

[0403] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем интратекальной инъекции однократной дозы. В некоторых вариантах реализации введение однократной дозы путем интратекальной инъекции может представлять собой разовое лечение. В контексте заболеваний центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона), введение однократной дозы путем интратекальной инъекции может вызывать длительное облегчение у субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или сходными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 31 день; недель, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 24 месяца; лет, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 лет.

[0404] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем интратекальной инъекции в ноцицептивные нейроны DRG.

[0405] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем интратекальной инъекции однократной дозы в ноцицептивные нейроны DRG. В некоторых вариантах реализации интратекальная инъекция однократной дозы может представлять собой разовое лечение. В контексте заболеваний центральной нервной системы (например, болезни Паркинсона), интратекальная инъекция однократной дозы может вызывать длительное облегчение у субъектов с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона) и/или сходными симптомами. Облегчение может длиться в течение минут, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 59 минут; часов, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 48 часов; дней, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 31 день; недель, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или более чем 16 недель; месяцев, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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 чем 24 месяца; лет, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 лет.

[0406] В некоторых вариантах реализации частицу AAV, описанную в данной заявке, вводят путем интратекальной (и/т) инфузии в C1. Инфузия может длиться 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или более чем 15 часов.

[0407] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутрипаренхимальной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем внутрипаренхимальной инъекции.

[0408] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить в мозжечково-продолговатомозговую цистерну в терапевтически эффективном количестве для трансдукции двигательных нейронов спинного мозга и/или астроцитов. В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить путем внутрипаренхимальной инъекции.

[0409] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем внутрипаренхимальной инъекции и интратекальной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить посредством внутрипаренхимальной инъекции и интратекальной инъекции.

[0410] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем подкожной инъекции. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту путем подкожной инъекции.

[0411] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить топически. В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту топически.

[0412] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять путем инъекции напрямую в головной мозг. В некоторых вариантах реализации доставку в головной мозг можно осуществить путем введения в стриатум.

[0413] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции в стриатум.

[0414] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить путем инъекции в стриатум и другим путем введения, описанным в данной заявке.

[0415] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять более чем одним путем введения. В качестве неограничивающих примеров комбинированного

введения, частицы AAV можно доставлять путем интратекального и интрацеребровентрикулярного, или путем внутривенного и внутрипаренхимального введения.

[0416] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить в ЦНС в терапевтически эффективном количестве, чтобы улучшить функционирование и/или выживаемость субъекта с заболеваниями центральной нервной системы (например, болезнью Паркинсона). В некоторых вариантах реализации вектор можно вводить путем инфузии напрямую в стриатум.

[0417] Частицу AAV можно вводить в «терапевтически эффективном» количестве, т.е., в количестве, которого достаточно для облегчения и/или предотвращения по меньшей мере одного симптома, связанного с заболеванием, или для улучшения состояния субъекта.

Парентеральное введение и введение путем инъекции.

[0418] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, частицы AAV, согласно настоящему изобретению можно вводить парентерально. Жидкие лекарственные формы для перорального и парентерального введения включают, но не ограничены перечисленными: фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и/или эликсиры. Дополнительно к активным ингредиентам жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области, 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 масла, масло ростков, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматизирующие и/или отдушивающие агенты. В некоторых вариантах реализации для парентерального введения, композиции смешивают с солюбилизирующими агентами, такими как Кремофор®, спирты, масла, модифицированные масла, гликоли, полисорбаты, циклодекстрины, полимеры и/или их комбинации. В других вариантах реализации добавляют поверхностно-активные вещества, такие как гидроксипропилцеллюлоза.

[0419] Препараты для инъекций, например, стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, можно составить согласно известному уровню техники, применяя

подходящие диспергирующие агенты, смачивающие агенты и/или суспендирующие агенты. Стерильные препараты для инъекций могут представлять собой стерильные растворы, суспензии и/или эмульсии для инъекций в нетоксичных приемлемых для парентерального введения разбавителях и/или растворителях, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В числе приемлемых сред и растворителей, которые можно применять, находятся вода, раствор Рингера, чистоты U.S.P., и изотонический раствор хлорида натрия. В качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для данной цели можно применять любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для получения составов для инъекций можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[0420] Составы для инъекций можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр и/или путем добавления стерилизующих агентов в форму стерильных твердых композиций, которые можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед применением.

[0421] Для того чтобы продлить действие активных ингредиентов, часто необходимо замедлить всасывание активных ингредиентов из подкожных или внутримышечных инъекций. Этого можно добиться 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 кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленного всасывания введенной парентерально лекарственной формы добиваются путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде. Инъецируемые депо-формы получают путем получения микроинкапсулирующих матриц лекарственного средства в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Депо-составы для инъекций получают путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Введение депо-форм.

[0422] В данной заявке описано, что в некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, частицы AAV, согласно настоящему изобретению,

находятся в депо-формах для пролонгированного высвобождения. Как правило, введение нацелено на определенные органы или ткани («целевые ткани»).

[0423] В некоторых аспектах настоящего изобретения фармацевтические композиции, частицы AAV, согласно настоящему изобретению, задерживаются в пространстве внутри или рядом с целевыми тканями. Предложены способы доставки фармацевтических композиций, частиц AAV, в целевые ткани субъектов-млекопитающих путем приведения в контакт целевых тканей (которые содержат одну или более целевых клеток) с фармацевтическими композициями, частицами AAV, при таких условиях, что они в значительной степени задерживаются в целевой ткани, означая, 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 задерживается в целевых тканях. Предпочтительно задерживание определяют путем измерения количества фармацевтических композиций, частиц AAV, которые проникают в одну или более целевых клеток. 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 внутри клеток в течение некоторого периода времени после введения. Например, внутримышечную инъекцию субъектам-млекопитающим можно осуществить, применяя водные композиции, содержащие фармацевтические композиции, частицы AAV, согласно настоящему изобретению и один или более реагентов для трансфекции, и определить задерживание путем измерения количества фармацевтических композиций, частиц AAV, присутствующих в клетках мышц.

[0424] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложены способы доставки фармацевтических композиций, частиц AAV согласно настоящему изобретению, в целевые ткани субъектов-млекопитающих путем приведения в контакт целевых тканей (содержащих одну или более клеток-мишеней) с фармацевтическими композициями, частицами AAV, при таких условиях, что они в значительной степени задерживаются в таких целевых тканях. Фармацевтические композиции, частицы AAV, содержат достаточное количество активного ингредиента для осуществления интересующего действия в по меньшей мере одной целевой клетке. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции, частицы AAV, как правило, содержат один или более проникающих в клетку агентов, хотя также предложены «голые» составы (например, без проникающих в клетку агентов или других агентов), с фармацевтически приемлемыми носителями или без них.

Доставка в центральную нервную систему.

[0425] В некоторых вариантах реализации доставка фармацевтических композиций, содержащих частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) включает инфузию вплоть до 1 мл. В некоторых вариантах реализации доставка фармацевтических композиций, содержащих частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) 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.

[0426] В некоторых вариантах реализации доставка фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) включает инфузию объема, составляющего от приблизительно 1 мл до приблизительно 120 мл. В некоторых вариантах реализации доставка фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) 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. В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) включает инфузию по меньшей мере 3 мл. В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) состоит из инфузии 3 мл. В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) включает инфузию по меньшей мере 10 мл. В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) состоит из инфузии 10 мл.

[0427] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) 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.

[0428] В некоторых вариантах реализации 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 некоторых вариантах реализации объем, доставленный в область в обоих полушариях, составляет 200 мкл. В некоторых вариантах реализации 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.

[0429] В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в каждое полушарие головного мозга субъекта, составляет вплоть до 100 мкл, 125 мкл., 150 мкл, 175 мкл, 180 мкл, 200 мкл, 210 мкл, 220 мкл, 225 мкл, 250 мкл, 275 мкл, 300 мкл, 325 мкл, 350 мкл, 375, 400 мкл, 425 мкл, 450 мкл, 475 мкл, 500 мкл, 525 мкл, 550 мкл, 575 мкл, 600 мкл, 625 мкл, 650 мкл, 675 мкл, 700 мкл, 725 мкл, 750 мкл, 775 мкл, 800 мкл, 825 мкл, 850 мкл, 875 мкл, 900 мкл, 925 мкл, 950 мкл, 975 мкл или 1000 мкл.

[0430] В некоторых вариантах реализации общий объем, доставляемый субъекту, можно разделить между одним или более местами введения, например, 1, 2, 3, 4, 5 или более чем 5 местами. В некоторых вариантах реализации общий вводимый объем разделяют между левой и правой скорлупой. В некоторых вариантах реализации общий объем разделяют между двумя местами введения в каждую из левой и правой скорлупы.

[0431] В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую частицы AAV, вводят, применяя фенестрированную иглу. Неограничивающие примеры фенестрированных игл описаны в патентах США № 8333734, 7135010, 7575572, 7699852, 4411657, 6890319, 6613026, 6726659, 6565572, 6520949, 6382212, 5848996, 5759179, 5674267, 5588960, 5484401, 5199441, 5012818, 4474569, 3766907, 3552394, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0432] В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере одну полезную нагрузку, описанную в данной заявке, и указанные полезные нагрузки представляют собой компоненты генома вируса, упакованные в частицу AAV. Процентное (%) отношение частиц AAV, содержащих полезную нагрузку, к частицам AAV без полезной нагрузки (также называемым в данной 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 некоторых вариантах реализации процентное отношение частиц AAV, содержащих полезную нагрузку, к пустым капсидам составляет 50:50. В некоторых вариантах реализации процентное отношение частиц AAV, содержащих полезную нагрузку, к пустым капсидам составляет 70:30. В некоторых вариантах реализации процентное отношение

частиц AAV, содержащих полезную нагрузку, к пустым капсидам составляет 85:15. В некоторых вариантах реализации процентное отношение частиц AAV, содержащих полезную нагрузку, к пустым капсидам составляет 100:0.

[0433] В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной 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 полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 50% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 52% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 58% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 70% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 83% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 85% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит по меньшей мере 99% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция содержит 100% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку.

[0434] В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной 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 полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 50 - 100% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 50 - 60% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 80 - 99% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 80 - 90% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 80 - 95% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 80 - 85% частиц AAV, содержащих полезную нагрузку.

[0435] В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной 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 некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 50% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 45% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 40% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 35% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 30% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 25% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 20% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 15% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 10% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 5% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее 1% пустых частиц.

[0436] Композиция, описанная в данной 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 некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 40% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 50% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 60% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 70% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 80% пустых частиц. В некоторых вариантах реализации композиция, описанная в данной заявке, содержит 30 - 90% пустых частиц.

[0437] В некоторых вариантах реализации отношение объема распределения в области интереса в паренхиме к объему инфузии в область интереса 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 некоторых вариантах реализации отношение объема распределения в паренхиме к объему инфузии составляло 1,6 в хвостатом ядре. В некоторых вариантах реализации отношение объема распределения в паренхиме к объему инфузии составляло 3,1 в скорлупе. В некоторых вариантах

реализации распределение частиц AAV в скорлупе может быть в 2 - 3 раза больше введенного путем инфузии объема.

[0438] В некоторых вариантах реализации эффективность дозы, пути введения и/или введенного объема можно оценить, применяя различные способы, описанные в данной заявке, такие как, но не ограничиваясь перечисленными: ПЭТ-визуализация, провокационный тест с L-ДОФА (см., например, Forsayeth и др. 2006, *Mol. Ther*. 14(4): 571-577), баллы по шкале UPDRS и дневники пациентов (например, дневник Хаузера). В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться уменьшение дискинезии или периоды уменьшения дискинезии после введения фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV. В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться ослабление симптомов, связанных с болезнью Паркинсона, включая ограниченную подвижность и дискинезию. В качестве еще одного неограничивающего примера, у субъекта может наблюдаться улучшение времени выключения и моторных флуктуаций. 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 90%. Улучшение может продолжаться 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).

[0439] В некоторых вариантах реализации выбор субъектов для введения частиц AAV, описанных в данной заявке, и/или эффективность дозы, пути введения и/или введенного объема можно оценить, применяя визуализацию периваскулярных пространств (ПВП), которые также известны как пространства Вирхова-Робина. ПВП окружают артериолы и венулы на протяжении их следования через паренхиму головного мозга, и они наполнены спинномозговой жидкостью (СМЖ)/интерстициальной жидкостью. ПВП распространены в среднем мозге, базальных ганглиях и полуовальном центре. Без привязки к какой-либо конкретной теории, ПВП могут играть роль в нормальном клиренсе метаболитов, и были связаны с плохими когнитивными функциями и некоторыми болезненными состояниями, включая болезнь Паркинсона. ПВП обычно имеют нормальный размер, но их размер может увеличиваться при множестве болезненных состояний. Potter и др. (Cerebrovasc Dis., январь, 2015 г.; 39(4): 224–231; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки) разработали способ балльной оценки, в котором они исследовали все

ПВП и проводили балльную оценку ПВП базальных ганглиев, полуовального центра и среднего мозга. Они использовали частоту и диапазон ПВП, использованные в работе Mac и Lullich и др. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. Ноябрь, 2004 г.; 75(11):1519-23; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки), и Potter и др. оценили по 5-балльной шкале ПВП базальных ганглиев и полуовального центра: 0 (нет), 1 (1 - 10), 2 (11 - 20), 3 (21 - 40) и 4 (>40) и по 2-балльной шкале ПВП среднего мозга: 0 (не видны) или 1 (видны). Руководство пользователя системы балльной оценки, разработанной Potter и др., можно найти по адресу: www.sbirc.ed.ac.uk/documents/epvs-rating-scale-user-guide.pdf.

[0440] В некоторых вариантах реализации выбор субъектов для введения частиц AAV, описанных в данной заявке, и/или эффективность дозы, пути введения и/или введенного объема можно оценить, используя измерения с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) биомаркеров нейровизуализации, таких как, но не ограничиваясь [^{18}F]ФДОФА. Биомаркеры нейровизуализации, такие как [^{18}F]ФДОФА, можно применять для определения пораженных индивидов и/или можно применять для обнаружения нигростриарного дефекта перед началом клинических проявлений. Кроме того, критерии на основе ПЭТ можно применять для разделения субъектов на группы на основании сохранности их нигростриарных нейронов (например, аномальная, нормальная или сомнительная сохранность нигростриарных нейронов) (Rachette и др. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 5 апреля 2006 г.; 141B(3): 245–249; содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки).

[0441] В некоторых вариантах реализации субъект, которому могут вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, может страдать прогрессирующей БП и все еще отвечать на терапию леводопой, но данный субъект также испытывает не поддающиеся лекарственной терапии двигательные осложнения (например, тяжелые моторные флуктуации и/или дискинезии, которые возникают во время терапии леводопой и другой дофаминергической терапии, несмотря на корректировку и оптимизацию лечения лекарственными средствами). Субъект может быть достаточно здоров для прохождения нейрохирургической процедуры, что можно определить с помощью способов, известных в данной области техники. В некоторых вариантах реализации субъект может удовлетворять критериям отбора для глубокой стимуляции головного мозга (DBS). У субъекта может быть идиопатическая БП, он может быть моложе 69 лет, проявлять выраженный ответ на леводопу, иметь рефрактерные к лекарственной терапии симптомы (например, моторную флуктуацию и/или дискинезию) и/или иметь или не иметь когнитивную дисфункцию.

[0442] В некоторых вариантах реализации субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, также может страдать от деменции или когнитивного нарушения.

[0443] В некоторых вариантах реализации субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, мог ранее получать лечение тем же или сходным терапевтическим средством. В другом варианте реализации субъекта могли ранее лечить терапевтическим средством, которое, как было показано, уменьшает симптомы болезни Паркинсона.

[0444] В некоторых вариантах реализации субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, мог не получить достаточный полезный эффект от стандартной лекарственной терапии. В некоторых вариантах реализации субъект мог не ответить на лечение. В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться остаточная недееспособность, несмотря на лечение.

[0445] В некоторых вариантах реализации субъект, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, может пройти тестирование для оценки уровней анализируемых нейромедиаторов, чтобы определить эффективность дозы. В некоторых вариантах реализации можно проанализировать нейромедиаторы СМЖ, активность AADC в плазме и/или ванилмолочную кислоту (VLA) в моче.

[0446] В некоторых вариантах реализации субъекта, которому можно вводить дозу частиц AAV, описанных в данной заявке, можно записать на видео- или аудионоситель, чтобы отслеживать прогресс у субъекта в ходе курса лечения.

Доставка в скорлупу.

[0447] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в правую скорлупу, в левую скорлупу или в комбинацию правой скорлупы и левой скорлупы. Введение можно осуществить в одно или более мест в скорлупе, например, но не ограничиваясь перечисленными: в 2 места, 3 места, 4 места или более чем в 4 места. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в 2 места в левой скорлупе и в 2 места в правой скорлупе.

[0448] В некоторых вариантах реализации введение происходит путем трансфронтального (например, через темя) доступа для хирургической доставки в скорлупу. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет менее 50% при задней доставке, и продолжительность операции составляет более 10 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы с применением трансфронтального доступа составляет 20 - 45%. В некоторых вариантах реализации

средний общий охват скорлупы с применением трансфронтального доступа составляет 30 - 45%.

[0449] В некоторых вариантах реализации введение происходит путем заднего (например, через затылок) доступа для хирургической доставки в скорлупу. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет по меньшей мере 50% при задней доставке. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 40 - 65%, 45 - 60%, 45 - 65%, 50 - 60% 50 - 65%, 55 - 60%, 55 - 65% или 60 - 65% при задней доставке. В некоторых вариантах реализации средний охват заднего отдела скорлупы составляет 50 - 80%, 50 - 90%, 60 - 80%, 60 - 90%, 65 - 80%, 65 - 90%, 70 - 80%, 70 - 85%, 70 - 90%, 75 - 80%, 75 - 85%, 75 - 90% или 80 - 90% при задней доставке.

[0450] В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет по меньшей мере 50% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 10 часов. В некоторых вариантах реализации средний охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 9 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 8 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 7 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 6 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 5 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет менее 4 часов. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50% - 65% при задней доставке, и продолжительность операции составляет от 7 до 10 часов.

[0451] В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет по меньшей мере 50% при задней доставке, продолжительность операции составляет от 7 до 10 часов, и возраст субъекта составляет 50 - 60, 55 - 60 или 57 - 59 лет. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50 - 65% при задней доставке, продолжительность операции составляет от 7 до 10 часов, и возраст субъекта составляет 50 - 60, 55 - 60 или 57 - 59 лет. В некоторых вариантах реализации средний общий охват скорлупы составляет 50 - 60% при задней доставке, продолжительность

операции составляет от 7 до 10 часов, и возраст субъекта составляет 50 - 60, 55 - 60 или 57 - 59 лет.

[0452] В некоторых вариантах реализации введение состава с частицами AAV субъекту обеспечивает охват скорлупы субъекта (например, левой и/или правой скорлупы). В одном аспекте, введение частиц AAV может обеспечить охват 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% левой и/или правой скорлупы субъекта. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 50%. В другом аспекте, 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%-ный охват площади поверхности левой и/или правой скорлупы субъекта. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 50%. В другом дополнительном аспекте, введение частиц AAV может обеспечить 10 - 40%, 20 - 40%, 20 - 30%, 20 - 35%, 20 - 50%, 30 - 40%, 35 - 40%, 30 - 60%, 30 - 70%, 30 - 80%, 30 - 90%, 40 - 70%, 50 - 55%, 50 - 60%, 50 - 65%, 50 - 70%, 50 - 75%, 50 - 80% или 60 - 90%-ный охват левой и/или правой скорлупы субъекта или общей площади поверхности левой и/или правой скорлупы субъекта.

[0453] В некоторых вариантах реализации введение состава с частицами AAV субъекту обеспечивает охват заднего отдела скорлупы субъекта (например, заднего отдела левой и/или правой скорлупы). В одном аспекте, 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%-ный охват заднего отдела левой и/или правой скорлупы субъекта. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах

реализации охват составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах реализации охват составляет по меньшей мере 50%. В другом аспекте, 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%-ный охват площади поверхности заднего отдела левой и/или правой скорлупы субъекта. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 20%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 30%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 40%. В некоторых вариантах реализации общий охват составляет по меньшей мере 50%. В другом дополнительном аспекте, введение частиц AAV может обеспечить 10 - 40%, 20 - 50%, 30 - 60%, 30 - 70%, 30 - 80%, 30 - 90%, 40 - 70%, 50 - 55%, 50 - 60%, 50 - 65%, 50 - 70%, 50 - 75%, 50 - 80%, 60 - 65%, 60 - 70%, 60 - 75%, 60 - 80%, 60 - 85% или 60 - 90%-ный охват заднего отдела левой и/или правой скорлупы субъекта или общей площади поверхности левой и/или правой скорлупы субъекта.

[0454] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный в скорлупу 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 некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 100 мкл. В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 200 мкл. В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 300 мкл. В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 450 мкл. В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 900 мкл. В качестве еще одного неограничивающего примера, объем доставленный в скорлупу в обоих полушариях, составляет 1800 мкл.

[0455] В некоторых вариантах реализации объем, доставленный в скорлупу каждого полушария, составляет вплоть до 100 мкл, 125 мкл., 150 мкл, 175 мкл, 180 мкл, 200 мкл, 210 мкл, 220 мкл, 225 мкл, 250 мкл, 275 мкл, 300 мкл, 325 мкл, 350 мкл, 375, 400 мкл, 425 мкл, 450 мкл, 475 мкл, 500 мкл, 525 мкл, 550 мкл, 575 мкл, 600 мкл., 625 мкл, 650 мкл, 675 мкл,

700 мкл, 725 мкл, 750 мкл, 775 мкл, 800 мкл, 825 мкл, 850 мкл, 875 мкл, 900 мкл, 925 мкл, 950 мкл, 975 мкл или 1000 мкл.

[0456] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 3600 мкл в каждую скорлупу. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет вплоть до 3600 мкл в каждую скорлупу.

[0457] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 1800 мкл в каждую скорлупу. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет вплоть до 1800 мкл в каждую скорлупу.

[0458] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 1500 мкл в каждую скорлупу. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет вплоть до 1500 мкл в каждую скорлупу.

[0459] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 900 мкл в каждую скорлупу. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет вплоть до 900 мкл в каждую скорлупу.

[0460] В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет 450 мкл в каждую скорлупу. В некоторых вариантах реализации объем фармацевтической композиции, содержащей частицы AAV, доставленный субъекту, составляет вплоть до 450 мкл в каждую скорлупу.

[0461] В некоторых вариантах реализации частицы AAV, описанные в данной заявке, можно вводить, используя кратковременное двустороннее размещение катетеров в каждой скорлупе. При размещении могут применяться стереотаксические нейрохирургические методики под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ), известные в данной области техники или описанные в данной заявке. Кроме того, можно использовать в составе контрастное вещество, такое как, но не ограничиваясь контрастным веществом на основе гадолиния (например, Прохэнс (ProHance)®), чтобы отследить и подтвердить

распределение состава. В некоторых вариантах реализации частицы AAV вводят, используя стратегию специфической для пациента инфузии на основании оценки в реальном времени и апостериорной оценки внутрипаренхимального распределения, приводящей к изменениям объема и методики инфузии.

[0462] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV с помощью двусторонней стереотаксической ступенчатой инфузии с помощью улучшенной конвекцией доставки (CED) в скорлупу (например, в посткомиссуральную часть скорлупы).

[0463] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,3 x 10^{12} геномов вектора в объеме 450 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,3 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 450 мкл на скорлупу.

[0464] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,3 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,3 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0465] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0466] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме 1500 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме, составляющем до 1500 мкл на скорлупу.

[0467] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме 1800 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме, составляющем до 1800 мкл на скорлупу.

[0468] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме

3600 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 2,6 x 10^{12} геномов вектора на мл (гв/мл) в объеме, составляющем до 3600 мкл на скорлупу.

[0469] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0470] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,6 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,6 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0471] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0472] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0473] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора в объеме 450 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора в объеме, составляющем до 450 мкл на скорлупу.

[0474] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 8,8 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 8,8 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0475] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме 900 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу.

[0476] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1200 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 1200 мкл на скорлупу.

[0477] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1500 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 1500 мкл на скорлупу.

[0478] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1800 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 1800 мкл на скорлупу.

[0479] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме 3600 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 9,4 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 3600 мкл на скорлупу.

[0480] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 3,72 x 10^{12} геномов вектора в объеме 715 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 3,72 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0481] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 8,3 x 10^{11} геномов вектора в объеме 500 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV

согласно настоящему изобретению в дозе 8,3 x 10^{11} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0482] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 5,95 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1144 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 5,95 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0483] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 6,58 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1265 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 6,58 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0484] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,31 x 10^{12} геномов вектора в объеме 829 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 4,31 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0485] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 6,45 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1240 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 6,45 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0486] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 7,80 x 10^{12} геномов вектора в объеме 1500 мкл на скорлупу. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению в дозе 7,80 x 10^{12} геномов вектора в объеме, составляющем до 900 мкл на скорлупу, до 1200 мкл на скорлупу, до 1500 мкл на скорлупу или до 1800 мкл на скорлупу.

[0487] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV путем двусторонней хирургической инфузии в по меньшей мере одну скорлупу, используя задний (т.е., через затылок) доступ для хирургической доставки. В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV с помощью чрестеменного-затылочного доступа вдоль длинной оси скорлупы до заднего хвоста. Количество задних двусторонних хирургических инфузий может составлять одну или более инфузий, например, но не ограничиваясь перечисленными: 1 инфузию, 2 инфузии, 3 инфузии, 4 инфузии или более 4 инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую скорлупу с помощью одной задней двусторонней хирургической инфузии. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую скорлупу с помощью одной задней двусторонней хирургической инфузии. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую скорлупу с помощью двух задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую скорлупу с помощью двух задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую и левую скорлупу с помощью двух задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую скорлупу с помощью трех задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую скорлупу с помощью трех задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую и левую скорлупу с помощью трех задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую скорлупу с помощью четырех задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую скорлупу с помощью четырех задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую и левую скорлупу с помощью четырех задних двусторонних хирургических инфузий.

[0488] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV путем двусторонней хирургической инфузии в по меньшей мере одну скорлупу, используя трансфронтальный (т.е., через темя) доступ для хирургической доставки. Количество двусторонних хирургических инфузий может составлять две или более, например, но не ограничиваясь перечисленными: 2 инфузии, 3 инфузии, 4 инфузии или более 4 инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую скорлупу с помощью 2 задних двусторонних хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в правую скорлупу с помощью 2 задних двусторонних

хирургических инфузий. В некоторых вариантах реализации частицы AAV доставляют в левую и правую скорлупу с помощью 2 задних двусторонних хирургических инфузий.

Доставка в SNpc и VTA или STN

[0489] В некоторых вариантах реализации субъекту можно вводить частицы AAV согласно настоящему изобретению путем безопасной доставки в компактную часть черной субстанции (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) посредством двусторонних инфузий, или, в качестве альтернативы, в стриатум (в хвостатое ядро и скорлупу), или в субталамическое ядро (STN).

Доставка, доза и схема приема.

[0490] В настоящем изобретении предложены способы введения частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением нуждающемуся в этом субъекту. Частицы AAV и композиции с ними согласно настоящему изобретению для фармацевтического, диагностического или профилактического применения можно вводить субъекту, используя любое количество и любой путь введения, эффективный для предотвращения, лечения, контролирования или диагностирования заболеваний, расстройств и/или состояний. Точное необходимое количество будет изменяться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания, конкретной композиции, способа введения, ее механизма действия, и тому подобного. Субъект может представлять собой человека, млекопитающего или животного. Композиции в соответствии с настоящим изобретением обычно составляют в виде единичной лекарственной формы для упрощения введения и постоянства дозировки. Тем не менее, должно быть понятно, что совокупное ежедневное употребление композиций согласно настоящему описанию может определять лечащий врач в рамках обоснованной медицинской оценки. Конкретный терапевтически эффективный, профилактически эффективный или подходящий диагностический уровень дозы для любого конкретного индивида будет зависеть от различных факторов, включая расстройство, которое лечат, и тяжесть расстройства; активность конкретной используемой полезной нагрузки; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретной используемой частицы AAV; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретной используемой частицей AAV; и тому подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[0491] В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV согласно настоящему изобретению приводит к минимальным серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) в результате доставки частиц AAV.

[0492] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно доставить с помощью схемы введения множества доз. Схема введения множества доз может состоять из 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более 10 доз.

[0493] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно доставить субъекту с помощью введения в несколько мест. Субъекту можно вводить частицу AAV в 2, 3, 4, 5 или более 5 мест.

Уровни дозировки.

[0494] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением можно вводить при уровнях дозировки, достаточных для доставки от приблизительно 0,0001 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,005 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,005 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 30 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг, или от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, чтобы получить желательный терапевтический, диагностический или профилактический эффект. Очевидно, что указанные выше концентрации доз можно преобразовать в гв или геномы вирусов на кг или в общее количество геномов вирусов, введенное специалистом в данной области.

[0495] В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции частиц AAV в соответствии с настоящим изобретением можно вводить в объеме от приблизительно 10 до приблизительно 1100 мкл/место введения, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мкл/место введения, от 50 до приблизительно 800 мкл/место введения, от 50 до приблизительно 800 мкл/место введения, от приблизительно 100 до приблизительно 400 мкл/место введения, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мкл/место введения, от приблизительно 100 до приблизительно 700 мкл/место введения, от приблизительно 120 до приблизительно 300 мкл/место введения, от приблизительно 120 до приблизительно 600 мкл/место введения, от приблизительно 140 до приблизительно 200 мкл/место введения, от приблизительно 140 до приблизительно 500 мкл/место введения, от приблизительно 160 до

приблизительно 500 мкл/место введения, от приблизительно 160 до приблизительно 450 мкл/место введения, от приблизительно 180 до приблизительно 400 мкл/место введения, от приблизительно 200 до приблизительно 350 мкл/место введения, от приблизительно 250 до приблизительно 300 мкл/место введения, от приблизительно 250 до приблизительно 500 мкл/место введения, от приблизительно 300 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 450 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 400 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 400 до приблизительно 600 мкл/место введения, от приблизительно 400 до приблизительно 500 мкл/место введения, от приблизительно 600 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 600 до приблизительно 1000 мкл/место введения, от приблизительно 700 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 700 до приблизительно 1000 мкл/место введения, от приблизительно 800 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 800 до приблизительно 1000 мкл/место введения, от приблизительно 850 до приблизительно 950 мкл/место введения, от приблизительно 850 до приблизительно 900 мкл/место введения, от приблизительно 500 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 700 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 900 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 1100 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 1200 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 1500 до приблизительно 1800 мкл/место введения, от приблизительно 500 до приблизительно 1500 мкл/место введения, от приблизительно 700 до приблизительно 1500 мкл/место введения, от приблизительно 900 до приблизительно 1500 мкл/место введения, от приблизительно 1100 до приблизительно 1500 мкл/место введения, от приблизительно 1200 до приблизительно 1500 мкл/место введения, от приблизительно 500 до приблизительно 1200 мкл/место введения, от приблизительно 700 до приблизительно 1200 мкл/место введения и от приблизительно 900 до приблизительно 1200 мкл/место введения. В качестве неограничивающих примеров, частицы AAV можно вводить в объеме 50 мкл/место введения и/или 150 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 400 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 450 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 500 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 700 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 750 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации

частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 800 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 850 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 900 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1000 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1100 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1200 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1300 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1400 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1500 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1600 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1700 мкл/место введения. В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно вводить в объеме приблизительно 1800 мкл/место введения.

[0496] В некоторых вариантах реализации доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением в клетки включает доставку со скоростью, которую определяют с помощью уравнения [гв/час = мл/час * гв/мл], где гв представляет собой геномы вирусов, гв/мл представляет собой концентрацию композиции и мл/час представляет собой скорость пролонгированной доставки.

[0497] В некоторых вариантах реализации доставка композиций в соответствии с настоящим изобретением в клетки может включать доставку суммарной концентрации на субъекта от приблизительно $1x10^6$ гв до приблизительно $1x10^{16}$ гв. В некоторых вариантах реализации доставка может включать доставку концентрации композиции, приблизительно равной $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2,1x10^{11}$, $2,2x10^{11}$, $2,3x10^{11}$, $2,4x10^{11}$, $2,5x10^{11}$, $2,6x10^{11}$, $2,7x10^{11}$, $2,8x10^{11}$, $2,9x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $7,1x10^{11}$, $7,2x10^{11}$, $7,3x10^{11}$, $7,4x10^{11}$, $7,5x10^{11}$, $7,6x10^{11}$, $7,7x10^{11}$, $7,8x10^{11}$, $7,9x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1\ x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1\ x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $3,1\ x10^{12}$, $3,2x10^{12}$, $3,3x10^{12}$, $3,4x10^{12}$, $3,5x10^{12}$, $3,6x10^{12}$, $3,7x10^{12}$, $3,8x10^{12}$,

$3{,}9x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4{,}1x10^{12}$, $4{,}2x10^{12}$, $4{,}3x10^{12}$, $4{,}4x10^{12}$, $4{,}5x10^{12}$,$4{,}6x10^{12}$, $4{,}7x10^{12}$, $4{,}8x10^{12}$, $4{,}9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $5{,}1\ x10^{12}$, $5{,}2x10^{12}$, $5{,}3x10^{12}$, $5{,}4x10^{12}$, $5{,}5x10^{12}$, $5{,}6x10^{12}$, $5{,}7x10^{12}$, $5{,}8x10^{12}$, $5{,}9x10^{12}$, $6x10^{12}$, $6{,}1\ x10^{12}$, $6{,}2x10^{12}$, $6{,}3x10^{12}$, $6{,}4x10^{12}$, $6{,}5x10^{12}$, $6{,}6x10^{12}$, $6{,}7x10^{12}$, $6{,}8x10^{12}$, $6{,}9x10^{12}$, $7x10^{12}$, $7{,}1\ x10^{12}$, $7{,}2x10^{12}$, $7{,}3x10^{12}$, $7{,}4x10^{12}$, $7{,}5x10^{12}$, $7{,}6x10^{12}$, $7{,}7x10^{12}$, $7{,}8x10^{12}$, $7{,}9x10^{12}$, $8x10^{12}$, $8{,}1x10^{12}$, $8{,}2x10^{12}$, $8{,}3x10^{12}$, $8{,}4x10^{12}$, $8{,}5x10^{12}$, $8{,}6x10^{12}$, $8{,}7x10^{12}$, $8{,}8\ x10^{12}$, $8{,}9x10^{12}$, $9x10^{12}$, $9{,}1\ x10^{12}$, $9{,}2x10^{12}$, $9{,}3x10^{12}$, $9{,}4x10^{12}$, $9{,}5x10^{12}$, $9{,}6x10^{12}$, $9{,}7x10^{12}$, $9{,}8x10^{12}$, $9{,}9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6{,}7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$ или $1x10^{16}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1x10^{13}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации композиция, введенная субъекту, содержит концентрацию, приблизительно равную $2{,}3x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $7{,}2x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $7{,}5x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации композиция, введенная субъекту, содержит концентрацию, приблизительно равную $9x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1{,}4x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1{,}5x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $2{,}3x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4{,}5x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4{,}6x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4{,}7x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4{,}8x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4{,}9x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $5x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $8{,}8x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $9{,}4x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3{,}72x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции

составляет $8,3x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $5,95x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $6,58x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4,31x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $6,45x10^{12}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $7,80x10^{12}$ гв/субъекта.

[0498] В некоторых вариантах реализации доставка в клетки композиций в соответствии с настоящим изобретением может включать доставку суммарной концентрации на субъекта от приблизительно $1x10^6$ гв/кг до приблизительно $1x10^{16}$ гв/кг. В некоторых вариантах реализации доставка может включать доставку концентрации композиции, приблизительно равной $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $8,1x10^{11}$, $8,2x10^{11}$, $8,3x10^{11}$, $8,4x10^{11}$, $8,5x10^{11}$, $8,6x10^{11}$, $8,7x10^{11}$, $8,8x10^{11}$, $8,9x10^{11}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2,1x10^{11}$, $2,2x10^{11}$, $2,3x10^{11}$, $2,4x10^{11}$, $2,5x10^{11}$, $2,6x10^{11}$, $2,7x10^{11}$, $2,8x10^{11}$, $2,9x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $7,1x10^{11}$, $7,2x10^{11}$, $7,3x10^{11}$, $7,4x10^{11}$, $7,5x10^{11}$, $7,6x10^{11}$, $7,7x10^{11}$, $7,8x10^{11}$, $7,9x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, 1,1 $x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$,$4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $8,1x10^{12}$, $8,2x10^{12}$, $8,3x10^{12}$, $8,4x10^{12}$, $8,5x10^{12}$, $8,6x10^{12}$, $8,7x10^{12}$, 8,8 $x10^{12}$, $8,9x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6,7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$ или $1x10^{16}$ гв/кг.

[0499] В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) может включать доставку совокупной дозы от приблизительно $1x10^6$ гв до приблизительно $1x10^{16}$ гв. В некоторых вариантах реализации доставка может включать доставку совокупной дозы, приблизительно равной $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $1,9x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $3,73x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2,5x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $7,1x10^{11}$, $7,2x10^{11}$, $7,3x10^{11}$, $7,4x10^{11}$, $7,5x10^{11}$, $7,6x10^{11}$, $7,7x10^{11}$, $7,8x10^{11}$, $7,9x10^{11}$,

$8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1\ x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1\ x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $3,1\ x10^{12}$, $3,2x10^{12}$, $3,3x10^{12}$, $3,4x10^{12}$, $3,5x10^{12}$, $3,6x10^{12}$, $3,7x10^{12}$, $3,8x10^{12}$, $3,9x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$,$4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $5,1\ x10^{12}$, $5,2x10^{12}$, $5,3x10^{12}$, $5,4x10^{12}$, $5,5x10^{12}$, $5,6x10^{12}$, $5,7x10^{12}$, $5,8x10^{12}$, $5,9x10^{12}$, $6x10^{12}$, $6,1\ x10^{12}$, $6,2x10^{12}$, $6,3x10^{12}$, $6,4x10^{12}$, $6,5x10^{12}$, $6,6x10^{12}$, $6,7x10^{12}$, $6,8x10^{12}$, $6,9x10^{12}$, $7x10^{12}$, $7,1\ x10^{12}$, $7,2x10^{12}$, $7,3x10^{12}$, $7,4x10^{12}$, $7,5x10^{12}$, $7,6x10^{12}$, $7,7x10^{12}$, $7,8x10^{12}$, $7,9x10^{12}$, $8x10^{12}$, $8,1x10^{12}$, $8,2x10^{12}$, $8,3x10^{12}$, $8,4x10^{12}$, $8,5x10^{12}$, $8,6x10^{12}$, $8,7x10^{12}$, $8,8\ x10^{12}$, $8,9x10^{12}$, $9x10^{12}$, $9,1\ x10^{12}$, $9,2x10^{12}$, $9,3x10^{12}$, $9,4x10^{12}$, $9,5x10^{12}$, $9,6x10^{12}$, $9,7x10^{12}$, $9,8x10^{12}$, $9,9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$ или $1x10^{16}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $1x10^{13}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $2,1x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $7,2x10^{11}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $7,5x10^{11}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $9x10^{11}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $1,4x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $1,5x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $2,3x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,5x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,6x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,7x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,8x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,9x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $5x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $8,8x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $9,4x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $3,72x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $8,3x10^{11}$ гв/субъекта. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $5,95x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $6,58x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $4,31x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $6,45x10^{12}$ гв. В некоторых вариантах реализации совокупная доза составляет $7,80x10^{12}$ гв.

[0500] В некоторых вариантах реализации можно вводить приблизительно от 10^5 до 10^6 геномов вируса (единиц) на дозу.

[0501] В некоторых вариантах реализации доставка в клетки композиций в соответствии с настоящим изобретением может включать доставку совокупной концентрации от приблизительно $1x10^6$ гв/мл до приблизительно $1x10^{16}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка может включать доставку концентрации композиции, приблизительно равной $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $3x10^{11}$, $3,1x10^{11}$, $3,2x10^{11}$, $3,3x10^{11}$, $3,4x10^{11}$, $3,5x10^{11}$, $3,6x10^{11}$, $3,7x10^{11}$, $3,8x10^{11}$, $3,9x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $8x10^{11}$, $8,1x10^{11}$, $8,2x10^{11}$, $8,3x10^{11}$, $8,4x10^{11}$, $8,5x10^{11}$, $8,6x10^{11}$, $8,7x10^{11}$, $8,8x10^{11}$, $8,9x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $3,1x10^{12}$, $3,2x10^{12}$, $3,3x10^{12}$, $3,4x10^{12}$, $3,5x10^{12}$, $3,6x10^{12}$, $3,7x10^{12}$, $3,8x10^{12}$, $3,9x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$, $4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6,7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$ или $1x10^{16}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $7,0x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3,3x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1x10^{13}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1,1x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $1,7x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $3,7x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $8x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $2,5x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $2,6x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $4,9x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $0,8x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV в композиции составляет $0,83x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация частиц AAV

в композиции составляет максимальную конечную дозу, которая может содержаться во флаконе.

[0502] В некоторых вариантах реализации доставка частиц AAV в клетки центральной нервной системы (например, паренхиму) может включать доставку концентрации композиции от приблизительно $1x10^6$ гв/мл до приблизительно $1x10^{16}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка может включать доставку концентрации композиции, приблизительно равной $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $8x10^{11}$, $8,1x10^{11}$, $8,2x10^{11}$, $8,3x10^{11}$, $8,4x10^{11}$, $8,5x10^{11}$, $8,6x10^{11}$, $8,7x10^{11}$, $8,8x10^{11}$, $8,9x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $3,1\ x10^{12}$, $3,2x10^{12}$, $3,3x10^{12}$, $3,4x10^{12}$, $3,5x10^{12}$, $3,6x10^{12}$, $3,7x10^{12}$, $3,8x10^{12}$, $3,9x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$,$4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $5,1\ x10^{12}$, $5,2x10^{12}$, $5,3x10^{12}$, $5,4x10^{12}$, $5,5x10^{12}$, $5,6x10^{12}$, $5,7x10^{12}$, $5,8x10^{12}$, $5,9x10^{12}$, $6x10^{12}$, $6,1\ x10^{12}$, $6,2x10^{12}$, $6,3x10^{12}$, $6,4x10^{12}$, $6,5x10^{12}$, $6,6x10^{12}$, $6,7x10^{12}$, $6,8x10^{12}$, $6,9x10^{12}$, $7x10^{12}$, $7,1\ x10^{12}$, $7,2x10^{12}$, $7,3x10^{12}$, $7,4x10^{12}$, $7,5x10^{12}$, $7,6x10^{12}$, $7,7x10^{12}$, $7,8x10^{12}$, $7,9x10^{12}$, $8x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$ или $1x10^{16}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $7,0x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $3,3x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $1x10^{13}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $1,7x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $8,3x10^{11}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $2,1x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку концентрации композиции, равной $2,5x10^{12}$ гв/мл. В некоторых вариантах реализации доставка включает доставку максимальной концентрации композиции, равной $2,6x10^{12}$ гв/мл.

Схема приема.

[0503] Необходимую дозировку частиц AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять лишь однократно, три раза в сутки, два раз в сутки, раз в сутки, через день, раз

в три дня, раз в неделю, раз в две недели, раз в три недели или раз в четыре недели. В некоторых вариантах реализации частицы AAV вводят в однократной дозе. В некоторых вариантах реализации желательную дозировку можно доставлять с помощью множества введений (например, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, одиннадцати, двенадцати, тринадцати, четырнадцати или более введений). Когда используют множество введений, можно использовать схемы дробного введения доз, такие как описанные в данной заявке. В данной заявке «дробная 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 данной заявке «единичная стандартная доза» представляет собой дозу любого лекарственного средства, которую вводят одной дозой/одновременно/одним путем/в одну точку контакта, т.е., одним актом введения.

[0504] Желательную дозировку частиц AAV согласно настоящему изобретению можно вводить в виде «импульсной дозы» или в виде «непрерывного потока». В данной заявке «импульсная доза» представляет собой серию единичных стандартных доз любого лекарственного средства, которые вводят с установленной частотой в течение некоторого периода времени. В данной заявке «непрерывный поток» представляет собой дозу лекарственного средства, которую вводят непрерывно в течение некоторого периода времени одним путем/в одну точку контакта, т.е., непрерывным актом введения. Общую суточную дозу, количество, которое дают или прописывают за период 24 часа, можно вводить с помощью любого из данных способов, или с помощью комбинации данных способов, или с помощью любых других способов, подходящих для фармацевтического введения.

[0505] В некоторых вариантах реализации доставка субъекту частиц AAV согласно настоящему изобретению обеспечивает регуляцию активности AADC у субъекта. Регуляция активности может представлять собой повышение продукции AADC у субъекта. Регуляция активности может осуществляться 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, 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.

[0506] В некоторых вариантах реализации частицу AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, используя единичную дозу, разовое лечение. Дозу разового лечения можно вводить с помощью любых способов, известных в данной области

и/или описанных в данной заявке. В данной заявке «разовое лечение» относится к композиции, которую вводят только один раз. При необходимости, субъекту можно вводить стимулирующую (бустерную) дозу, чтобы гарантировать подходящую эффективность. Стимулирующую дозу можно вводить 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 чем через 10 лет после разового лечения.

Способы доставки.

[0507] В некоторых вариантах реализации частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы лечения заболевания, описанные в патенте США № 8999948 или в международной публикации № WO2014178863, содержания которых полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

[0508] В некоторых вариантах реализации частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки генотерапевтического средства при болезни Альцгеймера или других нейродегенеративных состояниях, описанные в заявке на патент США № 20150126590, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0509] В некоторых вариантах реализации частицы AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки генотерапевтического средства для ЦНС, описанные в патентах США № 6436708 и 8946152 и в международной публикации № WO2015168666, содержание которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0510] В некоторых вариантах реализации частицу AAV, содержащую полинуклеотид AADC, можно вводить или доставлять, применяя способы доставки вирионов AAV, описанные в заявке на европейский патент № EP1857552, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0511] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки белков с применением частиц AAV, описанные в заявке на европейский патент № EP2678433, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0512] В некоторых вариантах реализации частицу AAV, содержащую полинуклеотид AADC, можно вводить или доставлять, применяя способы доставки молекул ДНК с применением частиц AAV, описанные в патенте США № US 5858351, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0513] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки ДНК в кровоток, описанные в патенте США № US 6211163, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0514] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки полезной нагрузки в центральную нервную систему, описанные в патенте США № US 7588757, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0515] В некоторых вариантах реализации частицу AAV можно вводить или доставлять, применяя способы доставки вириона AAV, описанные в патенте США № US 6325998, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0516] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки полезной нагрузки, описанные в патенте США № US 8283151, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0517] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки полезной нагрузки с помощью вектора доставки декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), описанные в международной публикации заявки на патент № WO2001089583, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0518] В некоторых вариантах реализации частицу AAV или фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить или доставлять, применяя способы доставки полезной нагрузки в нервные клетки, описанные в международной публикации заявки на патент № WO2012057363, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

Доставка в клетки.

[0519] В настоящем изобретении предложен способ доставки в клетку или ткань любой из описанных выше частиц AAV, включающий приведение в контакт клетки или ткани с

указанной частицей AAV или приведение в контакт клетки или ткани с составом, содержащим указанную частицу AAV, или приведение в контакт клетки или ткани с любой из описанных композиций, включая фармацевтические композиции. Способ доставки частицы AAV в клетку или ткань можно осуществить in *vitro, ex vivo* или *in vivo*.

Доставка субъектам.

[0520] В настоящем изобретении дополнительно предложен способ доставки субъекту, включая млекопитающего субъекта, любой из описанных выше частиц AAV, включающий введение указанному субъекту указанной частицы AAV, или введение указанному субъекту состава, содержащего указанную частицу AAV, или введение указанному субъекту любой из описанных композиций, включая фармацевтические композиции.

Комбинации.

[0521] Частицы AAV можно применять в комбинации с одним или более другими терапевтическими, профилактическими, исследовательскими или диагностическими агентами. Под термином «в комбинации» не подразумевают, что агенты должны вводиться одновременно и/или находиться в лекарственной форме для совместной доставки, хотя данные способы доставки входят в объем настоящего изобретения. Композиции можно вводить одновременно, до или после одного или более других необходимых лекарств или медицинских процедур. Как правило, каждый агент будут вводить в дозе и/или по графику, определенному для данного агента. В некоторых вариантах реализации в объем настоящего изобретения входит доставка фармацевтических, профилактических, исследовательских или диагностических композиций в комбинации с агентами, которые могут улучшать их биодоступность, снижать и/или модифицировать их метаболизм, ингибировать их выделение и/или модифицировать их распределение внутри организма.

[0522] В некоторых вариантах реализации частицы AAV, описанные в данной заявке, можно вводить субъекту, который также получает терапию леводопой. В некоторых вариантах реализации у субъекта может быть положительный ответ на терапию леводопой, и ослабляется по меньшей мере один симптом БП. В некоторых вариантах реализации у субъекта может быть ответ на терапию леводопой, при котором симптомы БП, которые испытывает субъект, стабильны. В качестве еще одного неограничивающего примера, у субъекта может быть отрицательный ответ на терапию леводопой, при котором симптомы БП, которые испытывает субъект, усиливаются.

[0523] В некоторых вариантах реализации доза леводопы, которую вводят субъекту перед введением частиц 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 некоторых вариантах реализации доза

составляет 3 мг/кг. В некоторых вариантах реализации 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 перед введением частиц AAV. Кроме того, субъекту можно вводить леводопу снова 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 чем 1 год после введения частиц AAV). Поведенческий ответ можно повторно оценить и сравнить с исходным ответом, чтобы определить влияние частиц AAV. Поведенческое улучшение у субъекта может составлять 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%.

[0524] В некоторых вариантах реализации леводопу можно вводить множество раз после введения частиц AAV. Леводопу можно вводить в периодическом режиме (например, раз в 5 дней, раз в неделю, раз в 10 дней, раз в 15 дней, раз в 30 дней, раз в месяц, раз в два месяца, раз в 3 месяца, раз в 4 месяца, раз в 5 месяцев, раз в 6 месяцев, раз в 7 месяцев, раз в 8 месяцев, раз в 9 месяцев, раз в 10 месяцев, раз в 11 месяцев или раз в год) или при возникновении симптомов. В некоторых вариантах реализации 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% стриарных нейронов в области введения путем инфузии в скорлупу, иммунореактивных по отношению к AADC. В некоторых вариантах реализации 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% стриарных нейронов в области введения путем инфузии в скорлупу, иммунореактивных по отношению к AADC. В некоторых вариантах реализации 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% стриарных нейронов в области введения путем инфузии в скорлупу, иммунореактивных по отношению к AADC.

[0525] В некоторых вариантах реализации у субъекта, которому можно вводить частицы AAV, описанные в данной заявке, выявляют подтвержденный ответ на терапию леводопой, но не поддающиеся лекарственной терапии флуктуации, и его считают хорошим кандидатом на хирургическое вмешательство. Определить, является ли субъект хорошим

кандидатом на хирургическое вмешательство, может врач, который лечит субъекта от БП, или врач, вводящий частицы AAV, который учитывает общее соотношение риска и пользы хирургического вмешательства, необходимого для доставки частиц AAV, для пациента.

Измерение экспрессии.

[0526] Экспрессию полезных нагрузок с геномов вирусов можно определить, применяя различные способы, известные в данной области, такие как, но не ограничиваясь перечисленными: иммунохимия (например, ИГХ), гибридизация *in situ* (ISH), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), аффинный ELISA, анализ методом иммуноферментных пятен (ELISPOT), проточная цитометрия, иммуноцитология, анализ методом поверхностного плазмонного резонанса, анализ кинетического исключения, жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ/МС), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), анализ бицинхониновой кислоты (BCA), иммуноэлектрофорез, вестерн-блоттинг, электрофорез в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ПААГ/ДСН), иммунопреципитация белков и/или полимеразная цепная реакция (ПЦР).

[0527] Фармацевтические композиции частиц AAV, описанные в данной заявке, можно охарактеризовать по одному или более из следующих параметров: биодоступность, терапевтическое окно и/или объем распределения.

Биодоступность

[0528] Частицы AAV, когда они входят в состав композиции с доставляющим агентом, описанным в данной заявке, могут проявить повышенную биодоступность по сравнению с композицией без доставляющего агента, описанной в данной заявке. В данной заявке термин «биодоступность» относится к системной доступности данного количества частиц AAV или экспрессированной полезной нагрузки, которое вводят млекопитающему. Биодоступность можно оценить путем измерения площади под кривой (AUC) или максимальной концентрации композиции в сыворотке или плазме (C_{max}). AUC представляет собой определение площади под кривой на графике зависимости концентрации соединения в сыворотке или плазме (например, частиц AAV или экспрессированных полезных нагрузок) вдоль оси ординат (оси y) от времени вдоль оси абсцисс (оси x). Как правило, AUC для конкретного соединения можно рассчитать, применяя способы, известные средним специалистам в данной области и описанные в G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, том 72, Marcel Dekker, Нью-Йорк, Inc., 1996, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0529] Значение C_{max} представляет собой максимальную концентрацию частиц AAV или экспрессированной полезной нагрузки, достигнутую в сыворотке или плазме млекопитающего после введения частиц AAV млекопитающему. Значение C_{max} можно измерить, применяя способы, известные средним специалистам в данной области. Формулировки «повышение биодоступности» или «улучшение фармакокинетики» в данной заявке означают, что системная доступность первой частицы AAV или экспрессированной полезной нагрузки, измеренная в виде AUC, C_{max} или C_{min}, у млекопитающего, больше при совместном введении с доставляющим агентом, описанным в данной заявке, чем в отсутствии такого совместного введения. В некоторых вариантах реализации биодоступность может повышаться на по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%.

Терапевтическое окно.

[0530] В данной заявке «терапевтическое окно» относится к диапазону концентраций в плазме или диапазону уровней терапевтически активного вещества в месте действия с высокой вероятностью оказания терапевтического действия. В некоторых вариантах реализации терапевтическое окно для частиц AAV, описанных в данной заявке, может увеличиться на по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 75%, по меньшей мере

приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95% или приблизительно 100%.

Объем распределения.

[0531] В данной заявке термин «объем распределения» относится к объему жидкости, который потребуется, чтобы общее количество лекарственного средства в организме содержалось в нем при той же концентрации, что и в крови или плазме: V_{dist} равен количеству лекарственного средства в организме/концентрацию лекарственного средства в крови или плазме. Например, для дозы 10 мг и концентрации в плазме 10 мг/л объем распределения будет составлять 1 литр. Объем распределения отражает объем, в котором лекарственное средство присутствует во внесосудистой ткани. Большой объем распределения отражает большую склонность соединения связываться с компонентами ткани, по сравнению со связыванием с белками плазмы. В условиях клиники V_{dist} можно использовать для определения нагрузочной дозы, чтобы добиться равновесной концентрации. В некоторых вариантах реализации объем распределения частиц AAV описанных в данной заявке, может уменьшиться на по меньшей мере приблизительно 2%, по меньшей мере приблизительно 5%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 15%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 25%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 35%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 45%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 55%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 65%, по меньшей мере приблизительно 70%.

Биологическое действие.

[0532] В некоторых вариантах реализации биологическое действие частиц AAV, доставленных животным, можно классифицировать путем анализа экспрессии полезной нагрузки у животных. Экспрессию полезной нагрузки можно определить путем анализа биологического образца, собранного из млекопитающего, которому ввели частицы AAV согласно настоящему изобретению. Например, экспрессию белка в концентрации 50 - 200 пг/мл для белка, кодируемого частицами AAV, доставленными млекопитающему, можно считать терапевтически эффективным количеством белка в млекопитающем.

IV. СПОСОБЫ И ПРИМЕНЕНИЯ КОМПОЗИЦИЙ СОГЛАСНО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Заболевания ЦНС.

[0533] Полинуклеотиды согласно настоящему изобретению можно применять для лечения, профилактики или снижения выраженности любого заболевания или расстройства, характеризуемого аберрантной или нежелательной экспрессией мишени. В некоторых вариантах реализации в изобретении предложены частицы AAV для применения для лечения болезни Паркинсона.

[0534] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно применять для лечения, профилактики или снижения выраженности любого заболевания или расстройства, характеризуемого аберрантной или нежелательной экспрессией мишени, где полезную нагрузку, т.е. AADC, заменяют на альтернативную полезную нагрузку.

[0535] В настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания, расстройства и/или состояния у млекопитающего субъекта, включая субъекта человека, включающий введение указанному субъекту частиц AAV, описанных в данной заявке.

[0536] В некоторых вариантах реализации заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние. Заболевания ЦНС могут представлять собой заболевания, которые влияют на любой компонент головного мозга (включая полушария головного мозга, промежуточный мозг, ствол головного мозга и мозжечок) или спинного мозга.

[0537] В некоторых вариантах реализации вирусные частицы согласно настоящему изобретению, посредством доставки функциональной полезной нагрузки, которая представляет собой терапевтический продукт, который может модулировать уровень или функцию продукта гена в ЦНС, можно применять для лечения нейродегенеративных заболеваний и/или заболеваний или расстройств, для которых характерна нейродегенерация, нервно-мышечных болезней, лизосомальных болезней, травмы, повреждений костного мозга, боли (включая невропатическую боль), рака нервной системы, демиелинизирующих заболеваний, аутоиммунных заболеваний нервной системы, нейротоксических синдромов, расстройств сна, генетических болезней головного мозга и нарушений развития ЦНС. Функциональная полезная нагрузка может смягчать или уменьшать симптомы, которые возникли в результате аномального уровня и/или функции продукта гена (например, отсутствия или дефекта в белке) у нуждающегося в этом субъекта, или другим образом приносить пользу нуждающемуся в этом субъекту при расстройстве ЦНС.

[0538] В качестве неограничивающих примеров, терапевтические продукты, доставленные частицами AAV согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничены перечисленными: факторы роста и трофические факторы, цитокины, гормоны, нейромедиаторы, ферменты, антиапоптотические факторы, ангиогенные факторы и любой белок, который, как известно, мутирован при патологических расстройствах, такой как белок «выживаемости двигательных нейронов» (SMN); антисмысловую РНК или интерферирующую РНК (РНКи), нацеленные на информационные РНК, кодирующие белки, представляющие терапевтический интерес в любом из заболеваний ЦНС, обсуждаемых в данной заявке; или микроРНК, которые выполняют функцию выключения гена и пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов в ЦНС (например, специфическая для головного мозга Mir-128a, см. Adlakha и Saini, Molecular Cancer, 2014, 13:33). Например, РНКи, нацеленную на фермент супероксиддисмутазу, можно упаковать в вирусные частицы согласно настоящему изобретению для лечения БАС.

[0539] Факторы роста и трофические факторы могут включать, но не ограничены перечисленными: нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), эпидермальный фактор роста (EGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), кортикотропин-рилизинг фактор (CRF), глиальный нейротрофический фактор (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 (IL-10), интерлейкин-6, интерлейкин-8, хемокин CXCL12 (SDF-1), TGF-бета и фактор роста и дифференцировки (GDF-1/10).

[0540] В некоторых вариантах реализации неврологические расстройства могут представлять собой нейродегенеративные расстройства, включая, но не ограничиваясь перечисленными: болезнь Альцгеймера (БА); боковой амиотрофический склероз (БАС); болезнь Крейтцфельдта-Якоба (CJD); болезнь Гентингтона (БГ); атаксию Фридрейха (АФ); болезнь Паркинсона (БП); множественную системную атрофию (МСА); спинальную мышечную атрофию (СМА), рассеянный склероз (РС); первичную прогрессирующую афазию; прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП); деменцию; рак головного мозга, дегенеративные заболевания нервов, энцефалит, эпилепсию, генетические нарушения головного мозга, которые вызывают нейродегенерацию, пигментную дегенерацию сетчатки (ПДС), мальформации головы и головного мозга, гидроцефалию, инсульт, прионное заболевание, детский нейрональный цероидный липофусциноз (ДНЦЛ)

(нейродегенеративное заболевание детей, вызванное недостаточностью лизосомального фермента пальмитоил-протеинтиоэстераза-1 (PPT1)) и другие расстройства.

[0541] В некоторых вариантах реализации вирусные частицы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения заболеваний, которые связаны с нарушениями роста и развития ЦНС, т.е., нарушениями нейроонтогенеза. В некоторых аспектах такие нарушения развития нервной системы могут быть вызваны генетическими мутациями и включают, но не ограничены перечисленными: синдром ломкой Х-хромосомы (вызванный мутациями в гене FMR1), синдром Дауна (вызванный трисомией по хромосоме 21), синдром Ретта, синдром Вильямса, синдром Ангельмана, синдром Смита-Магениса, синдром Х-сцепленной альфа-талассемии со слабоумием (синдром ATR-X), синдром Барта, иммунную дисфункцию и/или инфекционные заболевания в младенчестве, такие как хорея Сиденгама, шизофрения при врожденном токсоплазмозе, синдром врожденной краснухи, метаболические расстройства, такие как сахарный диабет и фенилкетонурия; алиментарные нарушения и/или травму головного мозга, аутизм и расстройства аутического спектра.

[0542] В некоторых вариантах реализации вирусные частицы согласно настоящему изобретению можно применять для лечения опухоли в ЦНС, включая, но не ограничиваясь перечисленными: невриному слухового нерва, астроцитому (степени злокачественности I, II, III и IV), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиомы (например, глиому ствола головного мозга, эпендимому, глиому оптического нерва, субэпендимому), медуллобластому, менингиому, метастатические опухоли головного мозга, олигодендроглиому, опухоли гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО) и шванному.

[0543] В некоторых вариантах реализации неврологические расстройства могут представлять собой функциональные неврологические расстройства с двигательными и/или сенсорными симптомами, которые имеют неврологическое происхождение в ЦНС. В качестве неограничивающих примеров, функциональные неврологические расстройства могут представлять собой хроническую боль, судороги, проблемы с речью, непроизвольные движения и нарушения сна.

[0544] В некоторых вариантах реализации неврологические расстройства могут представлять собой поражения белого вещества (группу заболеваний, которые поражают нервные волокна в ЦНС), включая, но не ограничиваясь перечисленными: болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, гипомиелинизацию с атрофией базальных ганглиев и мозжечка, синдром Айкарди-Гутьерес, мегалоцефалическую лейкоэнцефалопатию с подкорковыми кистами, врожденную мышечную дистрофию, миотоническую дистрофию, болезнь

Вильсона, синдром Лоу, синдром Шегрена-Ларссона, воспалительные заболевания кишечника у детей (PIBD) или болезнь Тея, болезнь Коккейна, церебросухожильный ксантоматоз, синдром Цельвегера, адренолейкодистрофию новорожденных, болезнь Рефсума новорожденных, синдром, подобный синдрому Цельвегера, синдром псевдо-Цельвегера, псевдоадренолейкодистрофию новорожденных, недостаточность бифункционального белка, Х-сцепленную адренолейкодистрофию и адреномиелонейропатию и болезнь Рефсума.

[0545] В некоторых вариантах реализации неврологические расстройства могут представлять собой лизосомальные болезни накопления (ЛБН), вызванные неспособностью клеток в ЦНС разрушать конечные продукты метаболизма, включая, но не ограничиваясь перечисленными: болезнь Ниманна-Пика (ЛБН, возникшую в результате наследственной недостаточности кислой сфингомиелиназы (ASM)); метахроматическую лейкодистрофию (МЛД) (ЛБН, для которой характерно накопление сульфатидов в глиальных клетках и нейронах в результате наследственной недостаточности арилсульфатазы А (ARSA)); глобоидно-клеточную лейкодистрофию (GLD) (ЛБН, вызванную мутациями в галактозилцерамидазе); болезнь Фабри (ЛБН, вызванную мутациями в гене альфа-галактозидазы А (GLA)); болезнь Гоше (вызванную мутациями в гене бета-глюкоцереброзидазы (GBA)); ганглиозидоз GM1/GM2; мукополисахаридозы; болезнь Помпе и нейронный восковидный липофусциноз.

[0546] В другом варианте реализации неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой атаксию Фридрейха. В некоторых вариантах реализации частица AAV, применяемая для лечения атаксии Фридрейха, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограниченную SEQ ID NO: 979 или ее фрагментом или вариантом, где полезная нагрузка заменена на фратаксин или любую другую полезную нагрузку, которую, как известно в данной области, применяют для лечения атаксии Фридрейха.

[0547] В другом варианте реализации неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой боковой амиотрофический склероз (БАС). В некоторых вариантах реализации частица AAV, применяемая для лечения БАС, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограниченную SEQ ID NO: 979 или ее фрагментом или вариантом, где полезная нагрузка заменена на кшРНК, микроРНК, миРНК, РНКи к SOD1 или любую другую полезную нагрузку, которую, как известно в данной области, применяют для лечения БАС.

[0548] В другом варианте реализации неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой болезнь Гентингтона. В некоторых вариантах реализации частица AAV, применяемая для лечения болезни Гентингтона содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограниченную SEQ ID NO: 979 или ее фрагментом или вариантом, где полезная нагрузка заменена на кшРНК, микроРНК, миРНК, РНКи к Htt или любую другую полезную нагрузку, которую, как известно в данной области, применяют для лечения болезни Гентингтона.

[0549] В другом варианте реализации неврологическое заболевание, расстройство или состояние представляет собой спинальную мышечную атрофию (СМА). В другом варианте реализации неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой атаксию Фридрейха. В некоторых вариантах реализации частица AAV, применяемая для лечения SMN, содержит последовательность нуклеиновой кислоты, такую как, но не ограниченную SEQ ID NO: 979 или ее фрагментом или вариантом, где полезная нагрузка заменена на фратаксин или любую другую полезную нагрузку, которую, как известно в данной области, применяют для лечения СМА.

Болезнь Паркинсона.

[0550] В некоторых вариантах реализации неврологическое заболевание, расстройство и/или состояние представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации частица AAV, применяемая для лечения болезни Паркинсона, содержит полезную нагрузку, такую как, но не ограниченную SEQ ID NO: 979 или ее фрагментом или вариантом.

[0551] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой пациента-человека, показатель двигательной активности которого составляет от минимум приблизительно 30 до максимум приблизительно 100, от приблизительно 10 до максимум приблизительно 100, от приблизительно 20 до максимум приблизительно 100 по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона.

[0552] В некоторых вариантах реализации у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона в течение последних 5 лет перед лечением композициями, описанными в данной заявке. В некоторых вариантах реализации 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 чем 5 лет перед лечением композициями, описанными в данной заявке.

[0553] В некоторых вариантах реализации у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона в течение от 5 до 10 лет перед лечением композициями, описанными в данной заявке. В некоторых вариантах реализации 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 композициями, описанными в данной заявке.

[0554] В некоторых вариантах реализации у субъекта была диагностирована болезнь Паркинсона более чем за 10 лет до лечения композициями, описанными в данной заявке. В некоторых вариантах реализации 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 24 года до лечения композициями, описанными в данной заявке.

[0555] В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 50 - 65 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64 или 65 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 50 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 51 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 52 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 53 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 54 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 55 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 56 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 57 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 58 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 59 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 60 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 61 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 62 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 63 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 64 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 65 лет.

[0556] В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет от 30 до 50 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 30 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 31 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 32 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 33 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 34 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 35 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 36 лет. В некоторых

вариантах реализации возраст субъекта составляет 37 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 38 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 39 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 40 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 41 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 42 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 43 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 44 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 45 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 46 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 47 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 48 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 49 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 50 лет.

[0557] В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет от 65 до 85 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 65 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 66 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 67 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 68 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 69 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 70 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 71 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 72 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 73 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 74 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 75 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 76 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 77 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 78 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 79 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 80 лет. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 81 год. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 82 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 83 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 84 года. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 85 лет.

[0558] В некоторых вариантах реализации субъект наблюдал изменение в двигательных симптомах, таких как тремор и движения, перед введением композиции, описанной в данной заявке. Неограничивающие примеры тремора включают односторонний или

двусторонний легкий тремор, двусторонний или центральный умеренный тремор или некупируемый тремор. Неограничивающие примеры движений включают легкую брадикинезию, умеренную брадикинезию, тяжелую брадикинезию и утреннюю акинезию.

[0559] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться изменения в равновесии, такие как, но не ограниченные перечисленными: нарушение равновесия, нарушение рефлексов выпрямления, выраженное нарушение равновесия или падения.

[0560] В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться снижение качества жизни. В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться умеренное влияние на качество жизни, например, он может испытывать некоторые ограничения активностей повседневной жизни. В некоторых вариантах реализации качество жизни субъекта могло снизиться в результате заболевания.

[0561] В некоторых вариантах реализации субъект наблюдал изменение в недвигательных симптомах перед введением композиции, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться когнитивное нарушение от легкой до умеренной степени перед введением композиции, описанной в данной заявке. В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться выраженное когнитивное нарушение, такое как деменция, которое также может включать нарушения поведения, такие как галлюцинации.

[0562] В некоторых вариантах реализации у субъекта может наблюдаться удовлетворительный ответ с ограниченными флуктуациями на одно или более дофаминергических лекарственных средств перед введением композиции, описанной в данной заявке.

[0563] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться моторные флуктуации, вызывающие недееспособность от легкой до умеренной степени, при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств перед введением композиции, описанной в данной заявке.

[0564] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться не поддающиеся лекарственной терапии моторные флуктуации, включающие вызванные «истощением дозы» леводопы и/или вызванные леводопой дискинезии, вызывающие значительную недееспособность, перед введением композиции, описанной в данной заявке.

[0565] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться легкие симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, такие как, но не ограниченные перечисленными: отсутствие когнитивного нарушения, диагноз поставлен в течение последних 5 лет, удовлетворительный ответ с ограниченными флуктуациями на прием

одного или более дофаминергических лекарственных средств, односторонний или двусторонний легкий тремор, небольшое влияние или отсутствие влияния на качество жизни и/или отсутствие нарушения равновесия.

[0566] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться умеренные симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, такие как, но не ограниченные перечисленными: когнитивное нарушение от легкой до умеренной степени, первые признаки нарушения равновесия и рефлексов выпрямления, моторные флуктуации, вызывающие легкую/умеренную недееспособность, при приеме одного или более дофаминергических лекарственных средств, диагноз поставлен в течение последних 5 - 10 лет, двусторонний или центральный умеренный тремор, умеренная брадикинезия, и/или субъект испытывает некоторые ограничения активностей повседневной жизни.

[0567] В некоторых вариантах реализации у субъекта могут наблюдаться прогрессирующие симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, такие как, но не ограниченные перечисленными: диагноз болезни Паркинсона поставлен более чем 10 лет назад, умеренные рефрактерные моторные флуктуации, истощение дозы леводопы и/или вызванная леводопой дискинезия, вызывающая значительную недееспособность, некупируемый тремор, выраженное нарушение равновесия и/или падения, выраженное когнитивное нарушение (такое как деменция с нарушениями поведения или без них), тяжелая брадикинезия, качество жизни заметно снижено в результате заболевания и/или утренней акинезии.

[0568] В некоторых вариантах реализации субъекта направляли к специалисту в области двигательных расстройств (MDS), но он не получил глубокую стимуляцию головного мозга.

[0569] В некоторых вариантах реализации субъект принимает Дуопа™ в комбинации с композициями, описанными в данной заявке. В некоторых вариантах реализации для субъекта может быть эффективно применение Дуопа™ отдельно. В некоторых вариантах реализации для субъекта может быть вообще не эффективно или ограничено эффективно применение Дуопа™ отдельно.

[0570] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, который был кандидатом на хирургическое вмешательство, включая, но не ограничиваясь глубокой стимуляцией головного мозга. В некоторых вариантах реализации глубокая стимуляция головного мозга была предложена в результате двигательных осложнений, приводящих к потере дееспособности, несмотря на лечение оптимальным лекарством против болезни Паркинсона.

Терапевтические результаты.

Дневники пациенов.

[0571] В некоторых вариантах реализации у субъекта средний период включения составлял 7,5 - 14 часов на основании дневника субъекта. В некоторых вариантах реализации средний период включения составлял 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. В некоторых вариантах реализации у субъекта средний период включения составлял 10,5 часов на основании дневника субъекта.

[0572] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 1,5 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 1,5 часа дольше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе $4,7 \times 10^{12}$ геномов вектора.

[0573] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 2,2 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 2,2 часа дольше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе $1,5 \times 10^{12}$ геномов вектора.

[0574] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 4 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 4 часа дольше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе $1,5 \times 10^{12}$ геномов вектора.

[0575] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 1,6 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему

изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 1,6 часа дольше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0576] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 1,5 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 1,5 часа дольше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора.

[0577] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 3,3 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 3,3 часа дольше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0578] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 4 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 4 часа дольше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0579] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 2,3 часа дольше, по сравнению с исходным уровнем, через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 2,3 часа дольше через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0580] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения (без беспокоящей дискинезии) длится приблизительно на 2,1 часа дольше, по

сравнению с исходным уровнем, через 36 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период включения длится приблизительно на 2,1 часа дольше через 36 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0581] В некоторых вариантах реализации у субъекта средний период выключения составляет 2 - 7 часов на основании дневника субъекта. В некоторых вариантах реализации средний период выключения 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 часов. В некоторых вариантах реализации у субъекта средний период выключения составляет 4,6 часа на основании дневника субъекта.

[0582] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,3 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,3 часа меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора.

[0583] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,1 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,1 часа меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0584] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 0,8 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 0,8 часа меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0585] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 2,2 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 2,2 часа меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0586] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,3 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,3 часа меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0587] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,8 часа меньше, по сравнению с исходным уровнем, через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения длится приблизительно на 1,8 часа меньше через 24 месяца после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0588] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 10% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 10% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0589] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 20% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 20% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0590] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 30% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период

выключения на 30% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0591] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 40% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 40% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0592] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 50% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 50% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0593] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 60% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 60% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0594] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 70% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 70% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0595] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 80% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 80% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0596] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 90% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 90% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0597] В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 95% меньше через 6 месяцев после введения согласно настоящему

изобретению. В некоторых вариантах реализации у субъекта указанный в дневнике период выключения на 95% меньше через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

UPDRS и двигательная функция.

[0598] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта оценивают перед введением согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта перед введением 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 некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта перед введением 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 некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта перед введением 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 некоторых вариантах реализации у субъекта балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 перед введением согласно настоящему изобретению составляет 13,5.

[0599] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта уменьшается после введения согласно настоящему изобретению.

[0600] Балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта может уменьшиться на процент, например, но не ограничиваясь перечисленными: на 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более 95%. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 10% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 20% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 30% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 40% после введения

согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 50% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 60% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 70% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 80% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 90% после введения согласно настоящему изобретению.

[0601] Балл лекарственного средства по шкале 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 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 0,4 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 1,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 1,8 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 8,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта изменяется на 9,6 балла.

[0602] Балл лекарственного средства по шкале 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 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 0,4 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 1,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл

по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 1,8 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 8,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта увеличивается на 9,6 балла.

[0603] Балл лекарственного средства по шкале 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 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 0,4 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 1,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 1,8 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 8,6 балла. В некоторых вариантах реализации балл по UPDRS-3 у субъекта уменьшается на 9,6 балла.

[0604] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта уменьшается на 8,6 через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора.

[0605] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта уменьшается на 9,6 через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0606] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта уменьшается на 6,8 через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора.

[0607] В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта уменьшается на 9,6 через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0608] В некоторых вариантах реализации ответ субъекта на одно или более в/в введений леводопа улучшается после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации концентрация в/в инфузии леводопы составляет 0,6 мг/мл (т.е., низкодозовая) или 1,2 мг/мл (т.е., сверхпороговая). В некоторых вариантах реализации объем в/в инфузии леводопы составляет 1 мл/кг. В некоторых вариантах реализации скорость в/в инфузии леводопы составляет 1 мл/кг/ч. В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта в ответ на в/в введение леводопы уменьшается после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации балл лекарственного средства по шкале UPDRS-3 (или UPDRS-III) у субъекта в ответ на в/в введение леводопы уменьшается на по меньшей мере 30% после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению.

[0609] В некоторых вариантах реализации у субъекта время до ответа на в/в введение леводопы (в/вЛ-ВДО, или ВДО) уменьшается после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению. в/вЛ-ВДО у субъекта определяют как время, необходимое для достижения уменьшения балла UPDRS-III на по меньшей мере 30% по сравнению с исходным уровнем (т.е., исходным уровнем до введения генотерапии AADC). В некоторых вариантах реализации в/вЛ-ВДО у субъекта уменьшается на 10 - 160 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 65 минут, 70 минут, 75 минут, 80 минут, 85 минут, 90 минут, 95 минут, 100 минут, 105 минут, 110 минут, 115 минут, 120 минут, 125 минут, 130 минут, 135 минут, 140 минут, 145 минут, 150 минут, 155 минут или 160 минут после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению.

[0610] В некоторых вариантах реализации продолжительность ответа субъекта на в/в введение леводопы (в/вЛ-ПрО, или ПрО) увеличивалась после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению. в/вЛ-ПрО у субъекта определяют как время, в течение которого у субъекта сохраняется по меньшей мере на 30% меньший балл UPDRS-III по сравнению с исходным уровнем (т.е., исходным уровнем до введения генотерапии AADC). В некоторых вариантах реализации в/вЛ-ПрО субъекта увеличивается на 10 - 160 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, 20 минут, 25 минут, 30 минут, 35 минут, 40 минут, 45 минут, 50 минут, 55 минут, 60 минут, 65 минут, 70 минут, 75 минут, 80 минут, 85 минут, 90 минут, 95 минут, 100 минут, 105 минут, 110 минут, 115 минут, 120 минут, 125

минут, 130 минут, 135 минут, 140 минут, 145 минут, 150 минут, 155 минут или 160 минут после терапевтического введения генотерапии AADC согласно настоящему изобретению.

[0611] В некоторых вариантах реализации у субъекта среднее количество лекарства для лечения болезни Паркинсона составляло приблизительно 1500 мг в сутки перед введением согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации лекарство для лечения болезни Паркинсона представляет собой леводопу.

[0612] В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-II у субъекта оценивают перед введением согласно настоящему изобретению. Балл UPDRS-II у субъекта перед введением согласно настоящему изобретению составляет от 20 и 50, например, но не ограничиваясь перечисленными: 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.

[0613] Балл 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.

[0614] Балл 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.

[0615] Балл 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 некоторых вариантах реализации уменьшение на 3,6 балла наблюдают через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации уменьшение на 3,6 балла наблюдают через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0616] В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2 - 4 балла после введения согласно настоящему изобретению по сравнению с баллом UPDRS-II перед введением.

[0617] В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2 - 3 балла через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора, по сравнению с баллом UPDRS-II лекарственного средства перед введением.

[0618] В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-II у субъекта уменьшается на 2 - 3 балла через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора, по сравнению с баллом UPDRS-II лекарственного средства перед введением.

[0619] В некоторых вариантах реализации балл UPDRS-II у субъекта уменьшается на 3 - 4 балла через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора, по сравнению с баллом UPDRS-II лекарственного средства перед введением.

[0620] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение применяют для улучшения двигательной функции субъекта.

[0621] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение применяют для контроля двигательной функции субъекта и улучшения его качества жизни.

[0622] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение применяют для уменьшения дозировки лекарства от болезни Паркинсона, которое необходимо принимать субъекту, чтобы улучшить двигательную функцию субъекта.

[0623] В некоторых вариантах реализации однократное введение согласно настоящему изобретению в скорлупу субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию по сравнению с двигательной функцией перед лечением.

[0624] В некоторых вариантах реализации однократное введение согласно настоящему изобретению в скорлупу субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию и

уменьшение количества леводопы, которое требуется субъекту, чтобы контролировать симптомы.

[0625] В некоторых вариантах реализации однократное введение согласно настоящему изобретению в скорлупу субъекта обеспечивает улучшенную двигательную функцию и уменьшение количества дофаминергического лекарственного средства, которое требуется субъекту, чтобы контролировать симптомы.

ЭЛД и лекарственные средства.

[0626] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 10 - 50% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации такое уменьшение происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации уменьшение происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0627] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 10 - 20% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 10%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 11%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 12%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 13%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 14%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 15%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 16%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 17%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 18%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 19%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 20%.

[0628] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 14% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для

контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0629] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 10% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0630] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 20 - 30% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 20%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 21%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 22%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 23%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 24%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 25%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 26%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 27%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 28%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 29%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 30%.

[0631] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 27% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0632] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 28% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для

контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0633] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 29% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0634] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 31% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0635] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 32% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0636] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 33% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0637] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 30 - 40% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 30%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 31%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 32%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 33%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 34%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни

Паркинсона (например, леводопы) на 35%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 36%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 37%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 38%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 39%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 40%.

[0638] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 34% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0639] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 40 - 50% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 40%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 41%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 42%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 43%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 44%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 45%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 46%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 47%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 48%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 49%. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 50%.

[0640] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 42% количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для

контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0641] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 108 - 641 мг после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации такое уменьшение происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации уменьшение происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению.

[0642] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 108 - 339 мг после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 108 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 134 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 159 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 154 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 208 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 231 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 254 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 276 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 298 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 319 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 339 мг.

[0643] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 208 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения

согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0644] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 108 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0645] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 339 - 505 мг после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 339 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 358 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 377 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 396 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 413 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 430 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 446 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 462 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 477 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 491 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 505 мг.

[0646] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 462 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0647] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 477 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0648] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 491 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 12 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0649] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 505 - 606 мг после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 505 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 518 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 530 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 542 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 553 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 563 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 573 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 582 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 591 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 599 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 606 мг.

[0650] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 553 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения

согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0651] В некоторых вариантах реализации количество суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) уменьшают на 606 - 641 мг после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 606 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 612 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 618 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 623 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 628 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 632 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 635 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 637 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 639 мг. В некоторых вариантах реализации происходит уменьшение количества лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы) на 641 мг.

[0652] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 553 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0653] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 553 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,6 x 10^{12} геномов вектора.

[0654] В некоторых вариантах реализации уменьшение на 553 мг количества суточной дозы лекарства от болезни Паркинсона (например, леводопы), необходимой для контролирования симптомов у субъекта, происходит через 6 месяцев после введения

согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,7 x 10^{12} геномов вектора

Активность фермента AADC.

[0655] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе повышается у субъекта после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации повышение по сравнению с исходным уровнем наблюдают в течение по меньшей мере 6 месяцев. Оценку экспрессии и активности фермента AADC можно осуществить, применяя позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с применением [^{18}F] фтор-L-дигидроксифенилаланина (или ^{18}F-ДОФА), который показывает способность AADC превращать леводопу в дофамин. Если не указано иное, активность фермента AADC в скорлупе измеряют по сравнению с исходным уровнем перед инфузией генотерапии AADC.

[0656] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе у субъекта повышается на 10 - 20% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 10%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 11%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 12%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 13%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 14%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 15%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 16%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 17%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 18%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 19%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 20%.

[0657] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе у субъекта повышается на приблизительно 13% после введения согласно настоящему

изобретению при объеме дозы вплоть до 450 мкл на скорлупу и совокупной дозе 7,5 x 10^{11} геномов вектора.

[0658] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе у субъекта повышается на 50 - 60% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 50%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 51%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 52%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 53%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 54%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 55%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 56%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 57%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 58%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 59%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 60%.

[0659] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе увеличивается на приблизительно 56% у субъекта после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 1,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0660] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе у субъекта повышается на 70 - 85% после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 70%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 71%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 72%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 73%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на

приблизительно 74%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 75%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 76%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 77%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 78%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 79%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 80%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 81%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 82%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 83%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 84%. В некоторых вариантах реализации происходит повышение активности фермента AADC в скорлупе на приблизительно 85%.

[0661] В некоторых вариантах реализации активность фермента AADC в скорлупе у субъекта повышается на приблизительно 79% после введения согласно настоящему изобретению при объеме дозы вплоть до 900 мкл на скорлупу и совокупной дозе 4,5 x 10^{12} геномов вектора.

[0662] В некоторых вариантах реализации уровень дофамина у субъекта повышается после введения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации количество дофамина повышается 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%.

Модифицированная шкала Хен и Яра (mH&Y).

[0663] Для Модифицированной шкалы Хен и Яра: стадия 1 - одностороннее заболевание; стадия 2,0 - двустороннее заболевание без нарушения равновесия (среднее время до перехода составляет 20 месяцев); стадия 2,5 - легкое двустороннее заболевание с восстановлением после толчковой пробы (среднее время до перехода составляет 62 месяца); стадия 3,0 – легкое/умеренное двустороннее заболевание с небольшой постуральной неустойчивостью и физической независимостью (среднее время до перехода составляет 25 месяцев); стадия 4,0 - тяжелая недееспособность, еще сохраняется

способность ходить или стоять без поддержки (среднее время до перехода составляет 24 месяца); и стадия 5,0 - без посторонней помощи прикован к инвалидной коляске или кровати. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение стадии mH&Y для отдельного пациента или улучшение средней стадии mH&Y для группы пациентов. В некоторых вариантах реализации стадия mHY после введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению уменьшается по сравнению с исходной стадией mHY перед введением фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации стадия mHY уменьшается через 6 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев, 24 месяца, 30 месяцев, 36 месяцев, 42 месяца или 48 месяцев после введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации улучшение стадии mH&Y происходит со стадии 5,0 до стадии 4,0, со стадии 5,0 до стадии 3,0, со стадии 5,0 до стадии 2,5, со стадии 5,0 до стадии 2,0, со стадии 4,0 до стадии 3,0, со стадии 4,0 до стадии 2,5, со стадии 4,0 до стадии 2,0, со стадии 4,0 до стадии 1,5, со стадии 3,0 до стадии 2,5, со стадии 3,0 до стадии 2,0, со стадии 3,0 до стадии 1,5, со стадии 3,0 до стадии 1,0, со стадии 2,5 до стадии 2,0, со стадии 2,5 до стадии 1,5, со стадии 2,5 до стадии 1,0, со стадии 2,0 до стадии 1,5, со стадии 2,0 до стадии 1,0 или со стадии 1,5 до стадии 1,0. В некоторых вариантах реализации улучшение относится к улучшению на 20 месяцев, 49 месяцев, 82 месяца, 87 месяцев, 107 месяцев, 111 месяцев, 131 месяц или любое значение между ними в прогрессировании заболевания по шкале mH&Y.

UDysRS и прочие.

[0664] В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение дискинезии, которое оценивают с помощью Унифицированной шкалы оценки дискинезии (UDysRS) или дневников Хаузера состояния двигательных функций. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение необходимой дозировки других лекарственных средств для лечения БП, измеренной по дозе леводопы и эквивалента леводопы. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение реакции пациента на дозировку других лекарственных средств для лечения БП, включая леводопу. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение оценки ответа на в/в введение леводопы после процедуры переноса генов. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение настроения, что оценивали с помощью Шкалы депрессии Бека (BDI-II). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает

улучшение когнитивной функции, что оценивали с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и шкалы деменции Матисса (MDRS-2). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение компульсивного поведения, что оценивали с помощью Опросника по импульсивно-компульсивным расстройствам при болезни Паркинсона (QUIP-RS). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение качества и нарушений сна, что оценивали с помощью шкалы оценки сна при болезни Паркинсона 2 (PDSS-2).

[0665] В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение качества жизни, что оценивали с помощью опросника по болезни Паркинсона (PDQ39), шкалы Шваба и Ингланда, шкалы общего клинического впечатления (CGI) или шкалы общего впечатления пациента (PGI). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение в симптомах ригидности и/или тремора покоя. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение в двигательных осложнениях, приводящих к потере дееспособности. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение в охвате скорлупы после введения, такое как охват скорлупы более чем 50%. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшенную экспрессию и активность AADC в скорлупе, что определяют с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с применением [^{18}F] фтор-L-дигидроксифенилаланина (^{18}F-ДОФА). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает другие улучшения у пациентов с болезнью Паркинсона, известные специалистам со средней квалификацией в данной области.

Циркадный ритм и циклы сна-бодрствования.

[0666] Циркадные ритмы представляют собой физические, психические и поведенческие изменения, которые имеют тенденцию к следованию 24-часовому циклу. Циркадные ритмы могут влиять на циклы сна-бодрствования, высвобождение гормонов, температуру тела и другие функции организма. Изменения в циркадном ритме могут вызывать состояния и/или расстройство, такое как, но не ограничиваясь перечисленными: расстройства сна (например, бессонница), депрессия, биполярное расстройство, сезонное аффективное расстройство, ожирение и диабет.

[0667] В некоторых вариантах реализации частицы AAV, описанные в данной заявке, можно применять для лечения бессонницы.

[0668] Цикл сна-бодрствования включает периоды сна и периоды бодрствования. Как правило, за 24-часовой период общее количество часов сна меньше, чем общее количество часов бодрствования. В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования включает 7 - 9 часов сна и 15 - 17 часов бодрствования. В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования включает 8 часов сна и 16 часов бодрствования. В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования включает 8 - 10 часов сна и 14 - 16 часов бодрствования.

[0669] В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования у субъекта улучшается благодаря введению указанному субъекту частиц AAV, описанных в данной заявке.

[0670] В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования у субъекта регулируется введением указанному субъекту частиц AAV, описанных в данной заявке. В некоторых вариантах реализации регуляция может представлять собой коррекцию, чтобы больше периодов сна происходили ночью и меньше периодов сна происходили днем.

[0671] В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования у субъекта, которому вводят частицы AAV, описанные в данной заявке, улучшается по сравнению с циклом сна-бодрствования у субъекта перед введением указанных частиц AAV. В некоторых вариантах реализации у субъекта увеличен период сна и уменьшен период бодрствования. В некоторых вариантах реализации у субъекта уменьшен период сна и увеличен период бодрствования.

[0672] В некоторых вариантах реализации цикл сна-бодрствования у субъекта, которому вводят частицы AAV, описанные в данной заявке, регулируется по сравнению с циклом сна-бодрствования субъекта перед введением частиц AAV. В некоторых вариантах реализации продолжительность периодов сна и периодов бодрствования может быть приблизительно одинаковой (например, +/- 1 час) в течение по меньшей мере 2 дней. В некоторых вариантах реализации продолжительность периодов сна и периодов бодрствования за 24-часовой период может находиться 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 часов или 2 часов от таковой в предшествующий 24-часовой период.

[0673] В некоторых вариантах реализации продолжительность сна с быстрым движением глаз (REM) у субъекта за 24-часовой период изменяется после того, как субъекту вводят частицы AAV, описанные в данной заявке. Сон REM, как правило, считают активным периодом сна, для которого характерна значительная активность головного мозга, когда волны в головном мозге быстрые и несинхронные. У взрослых в среднем

приблизительно 20 - 25% общей ежедневной продолжительности сна составляет сон REM. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна REM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна REM 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 некоторых вариантах реализации продолжительность сна REM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна REM 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%.

[0674] В некоторых вариантах реализации продолжительность сна, не являющегося REM (NREM), у субъекта за 24-часовой период изменяется после введения субъекту частиц AAV, описанных в данной заявке. Для сна NREM, как правило, характерно снижение физиологической активности, поскольку волны головного мозга, измеренные с помощью ЭЭГ, становятся медленнее и имеют большую амплитуду. NREM разделен на четыре стадии: стадия 1 представляет собой время дремоты или перехода от состояния бодрствования в состояние засыпания, при котором волны головного мозга и мышечная активность начинают замедляться; стадия 2 представляет собой период легкого сна, во время которого движения глаз прекращаются и волны головного мозга становятся медленнее, со случайными вспышками быстрых волн (иногда называемыми сонными веретенами); стадия 3 и стадия 4 (в совокупности называемые медленноволновым сном) характеризуются присутствием медленных волн головного мозга (дельта-волн), чередующихся с меньшими и более быстрыми волнами, при этом нет движений глаз. У взрослых в среднем приблизительно 75 - 80% общей ежедневной продолжительности сна составляет сон NREM, причем приблизительно половину общей ежедневной продолжительности сна составляет стадия 2 сна NREM.

[0675] В некоторых вариантах реализации продолжительность сна NREM у субъекта изменяется после того, как субъекту вводят частицы AAV, описанные в данной заявке. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна NREM 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 некоторых вариантах реализации продолжительность сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность сна NREM 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%.

[0676] В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 1 сна NREM у субъекта изменяется после того, как субъекту вводят частицы AAV, описанные в данной заявке. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 1 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 1 сна NREM 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 некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 1 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 1 сна NREM 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%.

[0677] В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 2 сна NREM у субъекта изменяется после того, как субъекту вводят частицы AAV, описанные в данной заявке. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 2 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 2 сна NREM 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 некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 2 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадии 2 сна NREM 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%.

[0678] В некоторых вариантах реализации продолжительность стадий 3 и 4 сна NREM у субъекта изменяется после того, как субъекту вводят частицы AAV, описанные в данной заявке. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадий 3 и 4 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадий 3 и 4 сна NREM 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 некоторых вариантах реализации продолжительность стадий 3 и 4 сна NREM 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 65%. В некоторых вариантах реализации продолжительность стадий 3 и 4 сна NREM 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%.

[0679] В некоторых вариантах реализации периоды циклов NREM и REM становятся более согласованными у субъекта после того, как субъекту ввели частицы AAV, описанные в данной заявке. Как правило, циклы NREM и REM сменяются каждые 90 - 110 минут четыре - шесть раз за ночь.

Передовые способы лечения регенеративной медицины (RMAT).

[0680] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены терапевтические агенты и способы лечения, которые являются Передовыми способами лечения регенеративной медицины (RMAT). Передовой способ лечения регенеративной медицины представляет собой регенеративную терапию, которая предназначена для лечения, модификации, обращения или лечения опасного или угрожающего жизни заболевания или состояния и которая обладает потенциалом удовлетворить нереализованные потребности медицины для такого заболевания или состояния (с подкреплением предварительными клиническими доказательствами). В некоторых вариантах реализации опасное или угрожающее жизни заболевание или состояние представляет собой заболевание ЦНС. В некоторых вариантах реализации опасное или угрожающее жизни заболевание или состояние представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает однократные введения полинуклеотидов, кодирующих AADC, которые лечат, модифицируют, обращают или излечивают от заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает однократные введения полинуклеотидов, кодирующих AADC, пациенту в рамках единственной

процедуры, которая занимает менее 9 часов, менее 8 часов, менее 7 часов, менее 6 часов, менее 5 часов или менее 4 часов. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает однократные введения полинуклеотидов, кодирующих AADC, пациенту, которые хорошо переносятся, не вызывая связанные с вектором серьезные нежелательные явления (СНЯ). В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает устойчивое и длительное улучшение двигательной функции у получившего лечение пациента. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает существенное снижение суточного перорального приема леводопы и других лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает существенное улучшение реакции на в/в введение леводопы и других лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона. В некоторых вариантах реализации нереализованная потребность медицины включает улучшение двигательной функции как в состоянии выключения, так и в состоянии включения, что оценивали с помощью теста встань-иди-сядь, модифицированной оценочной шкалы Хена-Яра (mH&Y) (только в состоянии выключения действия лекарственного средства), UPDRS или Объективного измерения при болезни Паркинсона (OPDM) физической ловкости.

V. НАБОРЫ И УСТРОЙСТВА

Наборы

[0681] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены различные наборы для удобного и/или эффективного осуществления способов в соответствии с настоящим изобретением. Обычно, наборы будут содержать достаточные количества и/или достаточно экземпляров компонентов, чтобы позволить пользователю осуществить множество актов лечения субъекта(-ов) и/или осуществить множество экспериментов.

[0682] Любые из частиц AAV согласно настоящему изобретению можно включить в состав набора. В некоторых вариантах реализации наборы могут дополнительно содержать реагенты и/или инструкции для получения и/или синтеза соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации наборы также могут содержать один или более буферов. В некоторых вариантах реализации наборы согласно настоящему изобретению могут содержать компоненты для создания чипов или библиотек белков или нуклеиновых кислот и, следовательно, могут содержать, например, твердые подложки.

[0683] В некоторых вариантах реализации компоненты набора могут быть упакованы либо в водных средах, либо в лиофилизированной форме. Контейнерные устройства указанных наборов, как правило, будут включать по меньшей мере один флакон, пробирку, колбу, бутыль, шприц или другие контейнерные устройства, в которые можно поместить компонент и, предпочтительно, подходящим образом разделить на аликвоты. Если в наборе находится более чем один компонент (метящий реагент и метку можно упаковать вместе), то наборы могут также, как правило, содержать второй, третий или другие дополнительные контейнеры, в которые можно отдельно поместить дополнительные компоненты. В некоторых вариантах реализации наборы также могут содержать второе контейнерное устройство, содержащее стерильные фармацевтически приемлемые буферы и/или другие разбавители. В некоторых вариантах реализации различные комбинации компонентов могут содержаться в одном или более флаконах. Наборы согласно настоящему описанию также могут, как правило, содержать средства для вмещения соединений и/или композиций согласно настоящему изобретению, например, контейнеры с белками, нуклеиновыми кислотами и любым другим реагентом в компактном размещении для коммерческой продажи. Такие контейнеры могут включать изготовленные литьем под давлением или выдувным формованием пластиковые контейнеры, в которых удерживаются желательные флаконы.

[0684] В некоторых вариантах реализации компоненты набора предложены в одном и/или более жидких растворах. В некоторых вариантах реализации жидкие растворы представляют собой водные растворы, причем стерильные водные растворы особенно предпочтительны. В некоторых вариантах реализации компоненты набора могут быть предложены в виде сухого(-их) порошка(-ов). Если реагенты и/или компоненты предложены в виде сухих порошков, такие порошки можно снова растворить путем добавления подходящих объемов растворителя. В некоторых вариантах реализации предполагается, что растворители также могут быть предложены в других контейнерных устройствах. В некоторых вариантах реализации красители для мечения предложены в виде сухих порошков. В некоторых вариантах реализации предполагается, что 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 по меньшей или по большей мере указанные количества сухого красителя предложены в наборах согласно настоящему изобретению. В таких вариантах реализации краситель затем можно ресуспендировать в любом подходящем растворителе, таком как ДМСО.

[0685] В некоторых вариантах реализации наборы могут содержать инструкции по применению компонентов набора, а также по применению любого другого реагента, не входящего в состав набора. Инструкции могут включать варианты, которые можно осуществить.

Устройства.

[0686] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно объединить, нанести на поверхность или заключить внутрь устройства. Устройства могут включать, но не ограничены перечисленными: стенты, насосы и/или другое имплантируемое терапевтическое устройство. Кроме того, частицы AAV можно доставлять субъекту в то время как субъект использует компрессионное устройство, такое как, но не ограничиваясь компрессионным устройством для уменьшения вероятности тромбоза глубоких вен (DVT) у субъекта.

[0687] В настоящем изобретении предложены устройства, которые могут содержать частицы AAV. Данные устройства содержат в стабильном составе частицы AAV, которые можно незамедлительно доставить нуждающемуся в этом субъекту, такому как пациент-человек.

[0688] Устройства для введения можно применять для доставки частиц AAV согласно настоящему изобретению в соответствии с однократной, многократной или дробной схемами введения доз, описанными в данной заявке.

[0689] Способ и устройства, известные в данной области, для многократного введения в клетки, органы и ткани предназначены для применения в сочетании со способами и композициями, описанными в данной заявке как варианты реализации настоящего изобретения. Они включают, например, способы и устройства, содержащие множество игл, гибридные устройства, использующие, например, полости или катетеры, а также устройства, использующие механизмы на основе нагрева, электрического тока или радиации.

[0690] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно доставлять, применяя такое устройство как, но не ограничиваясь перечисленными: стент, шланг, катетер, трубка, соломинка, иголка и/или капилляр. Способы применения данных устройств описаны в данной заявке и известны в данной области.

[0691] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя системы доставки, которые дополнены терапией под визуальным контролем и содержат средство визуализации, такое как, но не

ограничиваясь перечисленными: лазерные, ФУЗ-МРТ (фокусированная ультразвуковая терапия под МР-контролем, MRgFUS), эндоскопические и роботизированные хирургические устройства.

[0692] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя систему для неврологического вмешательства CLEARPOINT® от MRI Interventions, Inc. Систему для неврологического вмешательства CLEARPOINT® можно применять отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. Система для неврологического вмешательства CLEARPOINT® помогает обеспечить стереотаксическое наведение при размещении и работе приборов или устройств при планировании и проведении неврологических процедур.

[0693] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя стереотаксическую роботизированную систему NEUROMATE® от Renishaw PLC. Систему NEUROMATE® можно применять отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. В некоторых вариантах реализации систему NEUROMATE® можно применять вместе с держателями головы, локализаторами КТ-визуализации, креплениями для рамки, устройствами дистанционного управления и программным обеспечением.

[0694] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя устройство Elekta MICRODRIVE™ от Elekta AB. Устройство MICRODRIVE™ можно применять отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. В некоторых вариантах реализации устройство MICRODRIVE™ можно применять для позиционирования электродов (например, для микроэлектродной регистрации (MER), имплантации электродов для макростимуляции и глубокой стимуляции головного мозга (DBS)), имплантации катетеров, трубочек или электродов для DBS с применением перекрестия и A-P держателей для контроля положения, проведения биопсий, инъекций и аспираций, повреждения головного мозга, наведения эндоскопа и радиохирургии с помощью гамма-ножа®.

[0695] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя стереотаксическую минирамку AXIIIS® от MONTERIS® Medical, Inc. Стереотаксическую минирамку AXIIIS® можно применять отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. Стереотаксическая минирамка AXIIIS® представляет собой

выравнивающее траекторию устройство, которое можно применять для лазерной коагуляции, биопсии, размещения катетера, имплантации электродов, эндоскопии и извлечения тромба. Минирамка обеспечивает 360-градусное покрытие и обеспечивает доступ к множеству интракраниальных мишеней с простой регулировкой. Кроме того, минирамка совместима с МРТ.

[0696] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя систему INTEGRA™ CRW® от Integra LifeSciences Corporation. Систему INTEGRA™ CRW® можно применять отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. Систему CRW® можно использовать для различных применений, таких как, но не ограничиваясь перечисленными: стереотаксическое хирургическое вмешательство, микрохирургия, катетеризация и биопсия. Система CRW® разработана таким образом, чтобы обеспечить точность для тех, кто использует данную систему (например, барашковые винты, наличие шкалы Верньера, двойная фиксация болтов и жесткая рамка).

[0697] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя систему-решение 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 отдельно или в комбинации с любым из других способов введения и устройств, описанных в данной заявке. В некоторых вариантах реализации магнитную навигационную систему NIOBE® ES можно применять для проведения точного контакта с субъектом. В некоторых вариантах реализации магнитную систему NIOBE® ES можно применять вместе с роботизированной навигационной системой VDRIVE®, чтобы обеспечить точное перемещение и стабильность.

[0698] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя рабочую станцию NeuroStation, в которой используют стереотаксические способы без рамки для обеспечения визуального наведения для таких применений, как, но не ограничиваясь перечисленными: планирование хирургической операции, проведение биопсий, краниотомий, эндоскопии, интраоперационного ультразвукового исследования и лучевой терапии.

[0699] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя роботизированную стереотаксическую систему, такую как, но не ограничиваясь устройством, описанным в патенте США №

5078140, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Роботизированную руку устройства можно использовать для точной ориентации хирургических инструментов или других средств, применяемых для проведения процедуры.

[0700] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, применяя автоматизированную систему доставки, такую как, но не ограничиваясь устройством, описанным в патенте США № 5865744, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки. На основании изображений, собранных системой доставки, компьютер регулирует введение иглы, чтобы глубина была подходящей для конкретного субъекта.

[0701] В некоторых вариантах реализации частицы AAV согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту, который одновременно применяет во время введения и/или применяет в течение некоторого периода времени до и/или после введения компрессионное устройство, такое как, но не ограничиваясь компрессионным устройством, которое снижает вероятность тромбоза глубоких вен (DVT) у субъекта. Компрессионное устройство можно применять 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 можно применять 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 некоторых вариантах реализации компрессионное устройство применяют одновременно, во время процедуры доставки частиц AAV. В некоторых вариантах реализации компрессионное устройство применяют перед введением частиц AAV. В некоторых вариантах реализации компрессионное устройство применяют после введения частиц AAV. В некоторых вариантах реализации компрессионное устройство применяют до, во время и после введения частиц AAV.

[0702] Неограничивающие примеры компрессионных устройств включают компрессионное устройство периодического действия ActiveCare +S.F.T., пневматическое компрессионное устройство ActiveCare +S.F.T, Venowave от DVTlite, компрессионный насос системы KCI, система Aircast VenaFlow, компрессионную систему SCD Express или оборудование для пневматической компрессионной терапии Bio Compression Systems, Inc. (например, насос можно выбрать 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 используемое с насосом снаряжение может представлять собой 4-камерное, 8-камерное снаряжение, снаряжение BioCryo, Multi-Flo или BioArterial).

[0703] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставить субъекту, применяя устройство для доставки частиц AAV и систему фиксации головы. Система фиксации головы может представлять собой, но не ограничена любой из систем фиксации головы, реализуемых MRI Interventions. В некоторых вариантах реализации система фиксации головы может представлять собой любую из систем, описанных в патентах США № 8099150, 8548569 и 9031636 и международных публикациях заявок на патент № WO201108495 и WO2014014585, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Систему фиксации головы можно применять в комбинации с МРТ-совместимой дрелью, такой как, но не ограничиваясь МРТ-совместимой дрелью, описанной в международной публикации заявки на патент № WO2013181008 и публикации патента США № US20130325012, содержание которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0704] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя способ, систему и/или компьютерную программу для позиционирования устройства в целевой точке на субъекте для доставки частиц AAV. В некоторых вариантах реализации способ, система и/или компьютерная программа может представлять собой способы, системы и/или компьютерные программы, описанные в патенте США № 8340743, содержание которого полностью включено в данную заявку посредством ссылки. Способ может включать: определение целевой точки в организме и опорной точки, причем целевая точка и опорная точка определяют линию заданной траектории (PTL), проходящую через каждую из них; определение плоскости визуализации, причем PTL пересекает плоскость визуализации в точке наблюдения; прикрепление направляющего устройства относительно тела, чтобы оно двигалось относительно PTL, причем направляющее устройство не пересекает плоскость визуализации; определение точки пересечения (GPP) направляющей оси и плоскости визуализации; и выравнивание GPP с точкой наблюдения в плоскости визуализации.

[0705] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять субъекту, применяя устройство для улучшенной конвекцией доставки. Неограничивающие примеры направленной доставки лекарственных средств с применением конвекции описаны в публикациях заявок на патент США № US20100217228, US20130035574 и US20130035660

и международных публикациях заявок на патент № WO2013019830 и WO2008144585, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0706] В некоторых вариантах реализации субъекта можно визуализировать до, во время и/или после доставки частиц AAV. Способ визуализация может представлять собой способ, известный в данной области и/или описанный в данной заявке, такой как, но не ограничиваясь магнитно-резонансной томографией (МРТ). Изображения можно собрать и анализировать с помощью MP-RAGE и dcMPRAGE. В некоторых вариантах реализации визуализацию можно использовать для оценки терапевтического действия. В некоторых вариантах реализации визуализацию можно применять для контролируемой доставки частиц AAV.

[0707] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя направляемое МРТ устройство. Неограничивающие примеры направляемых МРТ устройств описаны в патентах США № 9055884, 9042958, 8886288, 8768433, 8396532, 8369930, 8374677 и 8175677 и в заявке на патент США № US20140024927, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации направляемое МРТ устройство может быть способно предоставлять результаты в реальном времени, такое как устройства, описанные в патентах США № 8886288 и 8768433, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации направляемое МРТ устройство или систему можно применять с нацеливающей канюлей, такой как системы, описанные в патентах США № 8175677 и 8374677, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В качестве еще одного неограничивающего примера, направляемое МРТ устройство включает направляющую траекторию рамку для наведения интервенционного устройства, как описано, например, в патенте США № 9055884 и заявке на патент США № US20140024927, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0708] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя МРТ-совместимый сборный кончик. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых сборных кончиков описаны в публикации заявки на патент США № US20140275980, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0709] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя канюлю, которая совместима с МРТ. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых канюлей включают канюли, описанные в международной публикации заявки на патент №

WO2011130107, содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0710] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя катетер, который совместим с МРТ. Неограничивающие примеры МРТ-совместимых катетеров включают катетеры, описанные в международной публикации заявки на патент № WO2012116265, публикации патента США № 8825133 и публикации заявки на патент США № US20140024909, содержание каждого из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0711] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя устройство с удлиненным трубчатым корпусом и мембраной, описанное в публикациях заявок на патент США № US20140276582 и US20140276614, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0712] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять, применяя МРТ-совместимую систему локализации и/или наведения, такую как, но не ограничиваясь системами, описанными в публикациях заявок на патент США № US20150223905 и US20150230871, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации МРТ-совместимые системы локализации и/или наведения могут содержать крепление, пригодное для фиксации на пациенте, нацеливающую канюлю с просветом, сконфигурированную так, чтобы присоединяться к креплению таким образом, чтобы ее можно было контролируемым образом перемещать по меньшей мере в трех направлениях, и удлиняющийся зонд, сконфигурированный, чтобы плотно перемещаться путем скольжения и втягиваться в просвет канюли, указанный удлиняющийся зонд содержит по меньшей мере один из стимулирующего или регистрирующего электродов.

[0713] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять субъекту, применяя направляющую траекторию рамку, описанную публикациях заявок на патент США № US20150031982 и US20140066750 и международных публикациях заявок на патент № WO2015057807 и WO2014039481, содержание каждой из которых полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

[0714] В некоторых вариантах реализации частицы AAV можно доставлять субъекту, применяя генную пушку.

VI. ОПРЕДЕЛЕНИЯ.

[0715] В различных местах в настоящем описании, заместители соединений согласно настоящему описанию описаны в группах или в диапазонах. Конкретно подразумевается,

что в объем настоящего изобретения входят все до единого отдельные подкомбинации представителей таких групп и диапазонов.

[0716] *Приблизительно.* В данной заявке термин «приблизительно» означает +/- 10% от указанного значения.

[0717] *Активность*. В данной заявке термин «активность» относится к состоянию, в котором происходят или осуществляются явления. Композиции, описанные в данной заявке, могут обладать активностью, и данная активность может включать одно или более биологических явлений.

[0718] *Аденоассоциированный вирус*. Термин «аденоассоциированный вирус» или «AAV» в данной заявке относится к представителям рода Dependovirus, включая любую частицу, последовательность, ген, белок или компонент, полученный из них. «Частица AAV», описанная в данной заявке, содержит капсид и полинуклеотид. Частица AAV может быть получена из любого серотипа, описанного в данной заявке или известного в данной области техники, включая комбинации серотипов (т.е., «псевдотипированный» AAV), или из различных геномов (например, одноцепочечных или самокомплементарных). Кроме того, частица AAV может быть неспособной реплицироваться и/или нацеленной.

[0719] *Вводят в комбинации.* В данной заявке термин «вводят в комбинации» или «комбинированное введение» означает, что два или более агентов (например, AAV) вводят субъекту одновременно или в течение такого промежутка времени, что может произойти перекрывание действия каждого агента на пациента, и/или субъект в некоторый момент времени одновременно подвергается воздействию обоих агентов. В некоторых вариантах реализации их вводят в течение приблизительно 60, 30, 15, 10, 5 или 1 минуты друг относительно друга или в течение приблизительно 24 часов, 12 часов, 6 часов, 3 часов от введения по меньшей мере одной дозы одного или более других агентов. В некоторых вариантах реализации введение осуществляют в рамках перекрывающихся схем введения доз. В данной заявке термин «схема введения доз» относится к множеству доз, разнесенных по времени. Такие дозы можно вводить с регулярными интервалами времени, или можно делать один или более перерывов в введении. В некоторых вариантах реализации введение агентов разнесено по времени достаточно близко, чтобы достичь комбинированного (например, синергичного) действия.

[0720] *Снижение выраженности*. В данной заявке термин «снижение выраженности» или «облегчение» относится к уменьшению тяжести по меньшей мере одного признака состояния или заболевания. Например, в контексте нейродегенеративного расстройства снижение выраженности включает снижение утраты нейронов.

[0721] *Животное.* В данной заявке термин «животное» относится к любому представителю из царства животных. В некоторых вариантах реализации «животное» относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах реализации «животное» относится к отличным от человека животным на любой стадии развития. В некоторых вариантах реализации отличное от человека животное представляет собой млекопитающее (например, грызуна, мышь, крысу, кролика, обезьяну, собаку, кошку, овцу, крупный рогатый скот, примата или свинью). В некоторых вариантах реализации животные включают, но не ограничены перечисленными: млекопитающих, птиц, пресмыкающихся, земноводных, рыб и червей. В некоторых вариантах реализации животное представляет собой трансгенное животное, генетически сконструированное животное или клон.

[0722] *Антисмысловая цепь*. В данной заявке термин «антисмысловая цепь» или «первая цепь» или «направляющая цепь» молекулы миРНК относится к цепи, которая по существу комплементарна участку из приблизительно 10 - 50 нуклеотидов, например, приблизительно 15 - 30, 16 - 25, 18 - 23 или 19 - 22 нуклеотидов мРНК гена-мишени для выключения. Последовательность антисмысловой цепи или первой цепи достаточно комплементарна желательной последовательности целевой мРНК, чтобы направлять специфичное к мишени выключение, например, достаточно комплементарна, чтобы запустить разрушение желательной целевой мРНК аппаратом или процессом РНКи.

[0723] *Приблизительно.* В данной заявке термин «приблизительно» или «около», применительно к одному или более интересующим значениям, относится к значению, которое сходно с указанным опорным значением. В некоторых вариантах реализации термин «приблизительно» или «около» относится к диапазону значений, который находится 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 (в большую или меньшую сторону) от указанного опорного значения, если иное не указано или не очевидно из контекста (за исключением случаев, когда такое значение будет превышать 100% от возможного значения).

[0724] *Связан.* В данной заявке термины «ассоциирован», «конъюгирован», «связан», «присоединен» и «привязан», когда их используют по отношению к двум или более молекулам, означает, что молекулы физически соединены или связаны друг с другом, либо непосредственно, или посредством одной или более дополнительных молекул, которые служат в качестве связывающих агентов, с образованием структуры, которая достаточно стабильна, чтобы указанные молекулы оставались физически связанными при условиях, в которых используют указанную структуру, например, при физиологических условиях.

«Ассоциация» не обязательно должна осуществляться строго путем непосредственного химического связывания ковалентной связью. Она может также предполагать связывание ионной или водородной связью или соединение на основе гибридизации, достаточно стабильное, чтобы «ассоциированные» молекулы оставались физически связанными.

[0725] *Бифункциональный.* В данной заявке термин «бифункциональный» относится к любому веществу, молекуле или функциональной группе, которые способны осуществлять или сохраняют по меньшей мере две функции. Указанные функции могут приводить к одному результату или различным результатам. Структура, которая осуществляет функцию, может быть одинаковой или различной.

[0726] *Биологически активный.* В данной заявке формулировка «биологически активный» относится к свойству любого вещества (например, AAV), которое проявляет активность в биологической системе и/или организме. Например, вещество, которое при введении в организм оказывает биологическое действие на данный организм, считают биологически активным. В конкретных вариантах реализации полинуклеотид согласно настоящему изобретению можно считать биологически активным, если даже часть указанного полинуклеотида биологически активна или имитирует активность, которую считают биологически значимой.

[0727] *Биологическая система.* В данной заявке термин «биологическая система» относится к группе органов, тканей, клеток, внутриклеточных компонентов, белков, нуклеиновых кислот, молекул (включая, но не ограничиваясь биомолекулами), которые функционируют вместе для осуществления некоторой биологической задачи в пределах клеточных мембран, компартментов клетки, клеток, тканей, органов, систем органов, многоклеточных организмов или любой биологической единицы. В некоторых вариантах реализации биологические системы представляют собой пути передачи сигналов в клетке, включающие биомолекулы внутриклеточных и/или внеклеточных путей передачи сигналов. В некоторых вариантах реализации биологические системы включают события передачи сигналов фактора роста внутри внеклеточного/внутриклеточного матрикса и/или клеточных ниш.

[0728] *Биомолекула.* В данной заявке термин «биомолекула» означает любую природную молекулу на основе аминокислот, нуклеиновых кислот, углеводов или липидов, и тому подобного.

[0729] *Комплементарный и по существу комплементарный.* В данной заявке термин «комплементарный» относится к способности полинуклеотидов образовывать пары оснований друг с другом. Пары оснований обычно образуются с помощью водородных

связей между звеньями нуклеотидов 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 образом, позволяющим образование дуплексов. Специалисты в данной области осведомлены о том, что при использовании РНК, в противоположность ДНК, урацил, а не тимин будет тем основанием, которое считают комплементарным аденозину. Тем не менее, если U указан в контексте настоящего описания, то подразумевается возможность заменить его на T, если не указано иное. Идеальная комплементарность или 100% комплементарность относится к случаю, когда каждое нуклеотидное звено одной полинуклеотидной цепи может образовать водородную связь с нуклеотидным звеном второй полинуклеотидной цепи. Менее чем идеальная комплементарность относится к случаю, когда некоторые, но не все нуклеотидные звенья двух цепей могут образовать водородные связи друг с другом. Например, для двух 20-меров, если только две пары оснований на каждой цепи могут образовать водородные связи друг с другом, то комплементарность данных полинуклеотидных цепей составляет 10%. В том же примере, если 18 пар оснований на каждой цепи могут образовать водородные связи друг с другом, то комплементарность данных полинуклеотидных цепей составляет 90%. В данной заявке термин «по существу комплементарный» означает, что миРНК имеет последовательность (например, в антисмысловой цепи), которой достаточно, чтобы связать желательную целевую мРНК и запустить выключение целевой мРНК.

[0730] *Соединение*. В данной заявке термин «соединение» относится к отдельной химической молекуле. В некоторых вариантах реализации конкретное соединение может существовать в одной или более изомерных или изотопных формах (включая, но не ограничиваясь перечисленными: стереоизомеры, геометрические изомеры и изотопы). В некоторых вариантах реализации соединение предложено или применяется только в одной такой форме. В некоторых вариантах реализации соединение предложено или применяется в виде смеси двух или более таких форм (включая, но не ограничиваясь рацемической смесью стереоизомеров). Специалисты в данной области понимают, что некоторые соединения существуют в различных таких формах, проявляют различные свойства и/или активности (включая, но не ограничиваясь биологическими активностями). В таких случаях выбор или избегание конкретных форм соединения для применения в соответствии с настоящим изобретением находится в рамках средней квалификации специалистов в данной области. Например, соединения, которые содержат содержащие различные заместители асимметрические атомы углерода, можно выделить в оптически активных или

рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов известны в данной области, например, путем разделения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза. Множество геометрических изомеров олефинов, двойных связей C=N и тому подобного также может присутствовать в соединениях, описанных в данной заявке, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны геометрические цис- и транс-изомеры соединений согласно настоящему изобретению, и их можно выделить в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

[0731] Соединения согласно настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена одинарной связи с соседней двойной связью с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие одинаковые эмпирическую формулу и общий заряд.

[0732] Соединения согласно настоящему изобретению также включают все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. «Изотопы» относятся к атомам, имеющим одинаковое атомное число, но различные массовые числа, возникшие в результате различного количества нейтронов в ядрах. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

[0733] Соединения и соли согласно настоящему изобретению можно получить в комбинации с молекулами растворителя или воды с образованием сольватов и гидратов с помощью обычных способов.

[0734] *Консервативный*. В данной заявке термин «консервативный» относится к нуклеотидам или аминокислотным остаткам из полинуклеотидной последовательности или полипептидной последовательности, соответственно, которые представляют собой остатки, которые встречаются неизменными в одном положении двух или более сравниваемых последовательностей. Нуклеотиды или аминокислоты, которые относительно консервативны, представляют собой нуклеотиды или аминокислоты, которые консервативны среди большего количества родственных последовательностей, чем нуклеотиды или аминокислоты, встречающиеся в других местах в последовательностях.

[0735] В некоторых вариантах реализации говорят, что две или более последовательностей «полностью консервативны», если они на 100% идентичны друг другу. В некоторых вариантах реализации говорят, что две или более последовательностей «высококонсервативны», если они по меньшей мере на 70% идентичны, по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере 95%

идентичны друг другу. В некоторых вариантах реализации говорят, что две или более последовательностей «высококонсервативны», если они приблизительно на 70% идентичны, приблизительно на 80% идентичны, приблизительно на 90% идентичны, приблизительно на 95%, приблизительно на 98% или приблизительно на 99% идентичны друг другу. В некоторых вариантах реализации говорят, что две или более последовательностей «консервативны», если они по меньшей мере на 30% идентичны, по меньшей мере на 40% идентичны, по меньшей мере на 50% идентичны, по меньшей мере на 60% идентичны, по меньшей мере на 70% идентичны, по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере на 95% идентичны друг другу. В некоторых вариантах реализации говорят, что две или более последовательностей «консервативны», если они приблизительно на 30% идентичны, приблизительно на 40% идентичны, приблизительно на 50% идентичны, приблизительно на 60% идентичны, приблизительно на 70% идентичны, приблизительно на 80% идентичны, приблизительно на 90% идентичны, приблизительно на 95% идентичны, приблизительно на 98% идентичный или приблизительно 99% идентичны друг другу. Консервативность последовательности может распространяться на всю длину олигонуклеотида, полинуклеотида или полипептида или может распространяться на его часть, участок или элемент.

[0736] В некоторых вариантах реализации консервативные последовательности несмежны. Специалисты в данной области способны оценить, как добиться выравнивания, когда в непрерывном выравнивании присутствуют гэпы между последовательностями, и выравнивать соответствующие остатки, не распространяясь на присутствующие вставки или делеции.

[0737] В некоторых вариантах реализации консервативные последовательности несмежны. Специалисты в данной области способны оценить, как добиться выравнивания, когда в непрерывном выравнивании присутствуют гэпы между последовательностями, и выравнивать соответствующие остатки, не распространяясь на присутствующие вставки или делеции.

[0738] *Доставка*. В данной заявке «доставка» относится к акту или способу доставки соединения, такого как парвовирус, например, AAV и/или соединение, вещество, единица, молекула, груз или полезная нагрузка AAV, к мишени. Такая мишень может представлять собой клетку, ткань, орган, организм или систему (либо биологическую, либо производственную).

[0739] *Доставляющий агент*. В данной заявке «доставляющий агент» относится к любому агенту или веществу, которое способствует, по меньшей мере частично, доставке *in vivo* и/или *in vitro* полинуклеотида и/или одного или более веществ (включая, но не ограничиваясь соединениями и/или композициями согласно настоящему изобретению, например, вирусными частицами или векторами экспрессии) в целевые клетки.

[0740] *Дестабилизированный*. В данной заявке термин «дестабилизированный», «дестабилизирует» или «дестабилизирующий участок» означает участок или молекулу, которая менее стабильна, чем исходная, эталонная, нативная форма или форма дикого типа того же участка или молекулы.

[0741] *Детектируемая метка.* В данной заявке «детектируемая метка» относится к одному или более маркерам, сигналам или молекулам, которые присоединены, внедрены или связаны с другой молекулой, которые легко обнаружить с помощью способов, известных в данной области, включая рентгенографию, флуоресценцию, хемилюминесценцию, ферментативную активность, поглощение, иммунологическое детектирование и тому подобные способы. Детектируемые метки могут включать радиоактивные изотопы, флуорофоры, хромофоры, ферменты, красители, ионы металлов, лиганды, такие как биотин, авидин, стрептавидин и гаптены, квантовые точки и тому подобные метки. Детектируемые метки могут находиться в любом положении в молекуле, к которой они присоединены, в которую внедрены или с которой связаны. Например, когда они присоединены, внедрены или связаны с пептидом или белком, они могут находиться внутри аминокислот, пептидов или белков, или быть расположены на N- или C-концах.

[0742] *Схема введения доз*. В данной заявке «схема введения доз» представляет собой график введения или определенный врачом режим лечения, профилактики или симптоматической терапии.

[0743] *Эффективное количество.* В данной заявке термин «эффективное количество» агента представляет собой количество, достаточное для получения полезных или желательных результатов, например, после введения одной или множества доз в обсуждаемую клетку, в лечении, облегчении, ослаблении или улучшении одного или более симптомов расстройства, клинических результатов, и, следовательно, «эффективное количество» зависит от контекста, в котором оно применяется. Например, в контексте введения агента, который лечит болезнь Паркинсона, эффективное количество агента, например, представляет собой количество, достаточное, чтобы добиться лечения, определенного в данной заявке, болезни Паркинсона, по сравнению с ответом, полученным без введения указанного агента.

[0744] *Инкапсулировать.* В данной заявке термин «инкапсулировать» означает заключать, окружать или упаковывать.

[0745] *Сконструированный.* В данной заявке варианты реализации «сконструированы», когда они разработаны таким образом, чтобы они обладали признаком или свойством, либо структурным, либо химическим, которые отличаются от исходной точки, молекулы дикого типа или нативной молекулы. Таким образом, сконструированные агенты или молекулы представляют собой такие агенты или молекулы, разработка и/или продукция которых происходит с участием руки человека.

[0746] *Эпитоп.* В данной заявке «эпитоп» относится к поверхности или участку на молекуле, который способен взаимодействовать с биомолекулой. Например, белок может содержать одну или более аминокислот, например, эпитоп, которые взаимодействуют с антителом, например, биомолекулой. В некоторых вариантах реализации, в отношении белка или элемента белка, эпитоп может содержать линейный участок аминокислот или трехмерную структуру, образованную уложенными аминокислотными цепями.

[0747] *Экспрессия.* В данной заявке «экспрессия» последовательности нуклеиновой кислоты относится к одному или более из следующих событий: (1) получению матрицы РНК по последовательности ДНК (например, путем транскрипции); (2) процессингу транскрипта РНК (например, путем сплайсинга, редактирования, образования 5′-кэпа и/или процессинга 3′-конца); (3) трансляции РНК с образованием полипептида или белка; (4) укладке полипептида или белка и (5) посттрансляционным модификациям полипептида или белка.

[0748] *Признак.* В данной заявке «признак» относится к характеристике, свойству или отличительному элементу.

[0749] *Состав.* В данной заявке «состав» содержит по меньшей мере один полинуклеотид, и/или соединение, и/или композицию согласно настоящему описанию (например, вектор, частицу AAV и т.д.) и доставляющий агент.

[0750] *Фрагмент.* «Фрагмент» в данной заявке относится к непрерывной части целого. Например, фрагменты белков могут включать полипептиды, полученные путем расщепления полноразмерного белка, выделенного из культивированных клеток. В некоторых вариантах реализации 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. В некоторых вариантах реализации фрагменты антитела включают части антитела, подвергнутого ферментативному расщеплению, или синтезированные в таком виде части.

[0751] *Функциональный*. В данной заявке «функциональная» биологическая молекула представляет собой биологическую молекулу и/или частицу со структурой и в форме, в которой она проявляет свойство и/или активность, которой она характеризуется.

[0752] *Экспрессия генов.* Термин «экспрессия генов» относится к процессу, с помощью которого последовательность нуклеиновой кислоты подвергается успешной транскрипции и, в большинстве случаев, трансляции с получением белка или пептида. Для ясности, при упоминании измерения «экспрессии генов», следует понимать, что это означает, что можно измерить состоящий из нуклеиновой кислоты продукт транскрипции, например, РНК или мРНК, или состоящий из аминокислот продукт трансляции, например, полипептиды или пептиды. Способы измерения количества или уровней РНК, мРНК, полипептидов и пептидов хорошо известны в данной области.

[0753] *Гомология*. В данной 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 полипептидными молекулами. В некоторых вариантах реализации полимерные молекулы считают «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. Термин «гомологичный» обязательно относится к сравнению между по меньшей мере двумя последовательностями (полинуклеотидными или полипептидными последовательностями). В соответствии с настоящим изобретением две полинуклеотидные последовательности считают гомологичными, если полипептиды, которые они кодируют, по меньшей мере приблизительно на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или даже на 99% идентичны на протяжении по меньшей мере одного участка из по меньшей мере приблизительно 20 аминокислот. В некоторых вариантах реализации гомологичные полинуклеотидные последовательности характеризуются способностью кодировать участок из по меньшей мере 4 – 5 однозначно определенных аминокислот. Для полинуклеотидных последовательностей длиной менее 60 нуклеотидов, гомологию обычно определяют по способности кодировать участок из по меньшей мере 4 – 5 однозначно определенных аминокислот. В соответствии с настоящим изобретением, две белковые последовательности считают гомологичными, если белки по меньшей мере приблизительно на 50%, 60%, 70%, 80% или 90% идентичны на протяжении по меньшей мере одного участка из по меньшей мере приблизительно 20 аминокислот. Во многих вариантах реализации гомологичный белок может проявлять большую суммарную степень гомологии и высокую степень гомологии на протяжении по меньшей мере одного

короткого участка 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. Во многих вариантах реализации гомологичные белки содержат один или более общих характерных элементов последовательности. В данной заявке термин «характерный элемент последовательности» относится к мотиву, присутствующему в родственных белках. В некоторых вариантах реализации присутствие таких мотивов коррелирует с определенной активностью (такой как биологическая активность).

[0754] *Идентичность*. В данной заявке термин «идентичность» относится к суммарному родству между полимерными молекулами, например, между олигонуклеотидными и/или полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Расчет процента идентичности двух полинуклеотидных последовательностей, например, можно осуществить путем выравнивания указанных двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, можно ввести гэпы в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и неидентичными последовательностями можно пренебречь для целей сравнения). В некоторых вариантах реализации длина последовательности, выровненной 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 сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Если положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и в соответствующем положении во второй последовательности, то молекулы идентичны в данном положении. Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией количества идентичных положений, общих у последовательностей, с учетом количества гэпов и длины каждого гэпа, которые нужно ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществить, применяя математический алгоритм. Например, процент идентичности между двумя последовательностями нуклеотидов можно определить, применяя такие способы, как описанные в Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ред., Oxford University Press, Нью-Йорк, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ред., Academic Press, Нью-Йорк, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., и Griffin, H. G., ред., Humana Press, Нью-Джерси, 1994; и Sequence

Analysis Primer, Gribskov, M. и Devereux, J., ред., M Stockton Press, Нью-Йорк, 1991; каждый из которых полностью включен в данную заявку посредством ссылки. Например, процент идентичности между двумя последовательностями нуклеотидов можно определить, например, применяя алгоритм Майерса и Миллера (CABIOS, 1989, 4:11-17), который был встроен в программу ALIGN (версии 2.0), с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за длину гэпа 12 и штрафа за открытие гэпа 4. Процент идентичности между двумя последовательностями нуклеотидов, в качестве альтернативы, можно определить, применяя программу GAP в пакете программного обеспечения GCG, используя матрицу NWSgapdna.CMP. Способы, обычно применяемые для определения процента идентичности между последовательностями, включают, но не ограничены способами, описанными в Carillo, H., и Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988); полностью включенном в данную заявку посредством ссылки. Методики определения идентичности кодируются в общедоступных компьютерных программах. Примеры компьютерного программного обеспечения для определения гомологии между двумя последовательностями включают, но не ограничены пакетом программ GCG, Devereux, J., и др., *Nucleic Acids Research*, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN и FASTA Altschul, S. F. и др., *J. Molec. Biol.*, 215, 403 (1990)).

[0755] *Ингибируют экспрессию гена.* В данной заявке формулировка «ингибировать экспрессию гена» означает вызывать уменьшение количества продукта экспрессии гена. Продукт экспрессии может представлять собой РНК, транскрибированную с гена (например, мРНК), или полипептид, транслированный с мРНК, транскрибированной с гена. Обычно, снижение уровня мРНК приводит к снижению уровня полипептида, транслированного с нее. Уровень экспрессии можно определить, применяя стандартные методики измерения мРНК или белка.

[0756] *In vitro.* В данной 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., но не внутри организма (например, животного, растения или микроба).

[0757] *In vivo.* В данной заявке термин «*in vivo*» относится к событиям, которые происходят внутри организма (например, животного, растения или микроба, или его клетки или ткани).

[0758] *Изолированный (выделенный).* В данной заявке термин «изолированный» синонимичен термину «отделенный», но подразумевает, что отделение осуществлялось рукой человека. В некоторых вариантах реализации изолированное вещество или объект

представляет собой такое вещество или объект, которое было отделено от по меньшей мере некоторых компонентов, с которыми оно было ранее связано (либо в природе, либо в условиях эксперимента). Изолированные вещества могут быть различных уровней чистоты в отношении веществ, с которыми они были связаны. Изолированные вещества и/или объекты могут быть отделены от по меньшей мере приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80%, приблизительно 90% или более других компонентов, с которыми они были изначально связаны. В некоторых вариантах реализации изолированные агенты более чем приблизительно на 80%, приблизительно на 85%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98%, приблизительно на 99% или более чем приблизительно на 99% чистые. В данной заявке вещество является «чистым», если оно по существу свободно от других компонентов.

[0759] *По существу изолированный.* Под формулировкой «по существу изолированный» подразумевают, что соединение по существу отделено от окружения, в котором оно образовалось или было обнаружено. Частично изолированная композиция может включать, например, композицию, обогащенную соединением согласно настоящему описанию. По существу изолированная композиция может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по массе соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей обычны в данной области. В некоторых вариантах реализации выделение вещества или объекта включает разрушение химического соединения и/или связей. В некоторых вариантах реализации выделение включает только отделение от компонентов, с которыми изолированное вещество или объект был ранее объединен, и не включает такого разрушения.

[0760] *Модифицированный.* В данной заявке термин «модифицированный» относится к измененному состоянию или структуре молекулы или объекта согласно настоящему изобретению, по сравнению с исходной или эталонной молекулой или объектом. Молекулы можно модифицировать множеством способов, включая химическую, структурную и функциональную модификацию. В некоторых вариантах реализации соединения и/или

композиции согласно настоящему изобретению модифицируют путем встраивания неприродных аминокислот или неприродных нуклеотидов.

[0761] *Мутация.* В данной заявке термин «мутация» относится к замене и/или изменению. В некоторых вариантах реализации мутации могут представлять собой замены и/или изменения в белках (включая пептиды и полипептиды) и/или нуклеиновых кислотах (включая полинуклеиновые кислоты). В некоторых вариантах реализации мутации включают замены и/или изменения в последовательности белка и/или нуклеиновой кислоты. Такие замены и/или изменения могут включать вставку, замену и/или делецию одной или более аминокислот (в случае белков и/или пептидов) и/или нуклеотидов (в случае нуклеиновых кислот и или полинуклеиновых кислоты). В вариантах реализации, в которых мутации включают вставку и/или замену аминокислот и/или нуклеотидов, такие вставки и/или замены могут включать 1 или более остатков аминокислот и/или нуклеотидов и могут включать модифицированные аминокислоты и/или нуклеотиды.

[0762] *Встречающийся в природе.* В данной заявке «встречающийся в природе» означает существующий в природе без искусственной помощи или участия руки человека.

[0763] *Отличное от человека позвоночное.* В данной заявке «отличное от человека позвоночное» включает всех позвоночных, за исключением *Homo sapiens*, включая дикие и одомашненные виды. Примеры отличных от человека позвоночных включают, но не ограничены млекопитающими, такими как альпака, бантенг, бизон, верблюд, кошка, крупный рогатый скот, олень, собака, осел, гайал, коза, морская свинка, лошадь, лама, мул, свинья, кролик, северный олень, овца, буйвол и як.

[0764] *Нуклеиновая кислота.* В данной заявке термин «нуклеиновая кислота», «полинуклеотид» и «олигонуклеотид» относятся к любым полимерам нуклеиновых кислот, состоящим либо из полидезоксирибонуклеотидов (содержащих 2-дезокси-D-рибозу), либо из полирибонуклеотидов (содержащих D-рибозу), либо из любого другого типа полинуклеотидов, который представляет собой N-гликозид пуринового или пиримидинового основания или модифицированного пуринового или пиримидинового основания. Не предполагается различия в длине между «нуклеиновой кислотой», «полинуклеотидом» и «олигонуклеотидом», и данные термины будут использовать взаимозаменяемо. Данные термины относятся только к первичной структуре молекулы. Таким образом, данные термины включают двух- и одноцепочечную ДНК, а также двух- и одноцепочечную РНК.

[0765] *Побочный*. В данной заявке «побочный» относится к любому непредусмотренному действию на любую одну или более мишеней, генов и/или клеточных транскриптов.

[0766] *Открытая рамка считывания.* В данной заявке «открытая рамка считывания» или «ОРС» относится к последовательности, которая не содержит стоп-кодон в данной рамке считывания.

[0767] *Функционально связанный.* В данной заявке формулировка «функционально связанный» относится к функциональной связи между двумя или более молекулами, конструкциями, транскриптами, объектами, частицами или тому подобными.

[0768] *Частица*. В данной заявке «частица» представляет собой вирус, состоящий из по меньшей мере двух компонентов: белкового капсида и полинуклеотидной последовательности, заключенной внутрь капсида.

[0769] *Пациент.* В данной заявке «пациент» относится к субъекту, который может обратиться за лечением или нуждаться в лечении, требует лечения, получает лечение, будет получать лечение, или к субъекту, который находится под наблюдением квалифицированного специалиста по конкретному заболеванию или состоянию, такому как, например, болезнь Паркинсона.

[0770] *Полезная нагрузка*. В данной заявке «полезная нагрузка» относится к одному или более полинуклеотидам или участкам полинуклеотида, кодируемым или находящимся внутри генома вируса, или к продукту экспрессии такого полинуклеотида или участка полинуклеотида, например, у трансгену, полинуклеотиду, кодирующему полипептид или мультиполипептид, или модуляторной нуклеиновой кислоте, или регуляторной нуклеиновой кислоте.

[0771] *Конструкция полезной нагрузки*. В данной заявке «конструкция полезной нагрузки» представляет собой один или более полинуклеотидных участков, кодирующих или содержащих полезную нагрузку, которая фланкирована с одной или более сторон последовательностью инвертированного концевого повтора (ITR). Конструкция полезной нагрузки представляет собой матрицу, которая реплицируется в продуцирующей вирус клетке, чтобы продуцировать геном вируса.

[0772] *Вектор с конструкцией полезной нагрузки*. В данной заявке «вектор с конструкцией полезной нагрузки» представляет собой вектор, кодирующий или содержащий конструкцию полезной нагрузки и регуляторные участки для репликации и экспрессии в бактериальных клетках.

[0773] *Вектор экспрессии конструкции полезной нагрузки.* В данной заявке «вектор экспрессии конструкции полезной нагрузки» представляет собой вектор, кодирующий или содержащий конструкцию полезной нагрузки, который дополнительно содержит один или более полинуклеотидных участков, кодирующих или содержащих компоненты для экспрессии вируса в реплицирующей вирус клетке.

[0774] *Пептид.* В данной заявке «пептид» имеет длину, меньшую или равную 50 аминокислотам, например, приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислотам.

[0775] *Фармацевтически приемлемый*. Формулировка «фармацевтически приемлемый» используется в данной заявке по отношению к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, в рамках обоснованной медицинской оценки, подходят для применения в контакте с тканями людей и животных, не вызывая избыточной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой проблемы или осложнения, в соответствии с целесообразным соотношением риск/польза.

[0776] *Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.* Формулировка «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» в данной заявке относится к любому ингредиенту, отличному от соединений и/или активных агентов (например, описанных в данной заявке), присутствующему в фармацевтических композициях и обладающему свойствами быть по существу нетоксичным и не вызывающим воспаления у субъекта, такого как пациент. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой среды, способные суспендировать и/или растворять активные агенты. Вспомогательные вещества могут включать, например: антиадгезивы, антиоксиданты, связующие вещества, покрытия, добавки для прессования, дезинтегрирующие средства, красители (пигменты), мягчительные средства, эмульгаторы, наполнители (разбавители), пленкообразователи или покрытия, вкусовые добавки, ароматизирующие вещества, скользящие вещества (улучшители сыпучести), лубриканты, консерванты, печатные краски, сорбенты, суспендирующие или диспергирующие агенты, подсластители и гидратационные воды. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничены перечисленными: бутилированный гидрокситолуол (BHT), карбонат кальция, фосфат кальция (двухосновный), стеарат кальция, кроскармелезу, перекрестно сшитый поливинилпирролидон, лимонную кислоту, кросповидон, цистеин, этилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, лактозу, стеарат магния, мальтит, маннит, метионин, метилцеллюлозу, метилпарабен,

микрокристаллическую целлюлозу, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, повидон, прежелатинизированный крахмал, пропилпарабен, ретинилпальмитат, шеллак, диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлозу натрия, цитрат натрия, крахмалгликолят натрия, сорбит, крахмал (кукурузный), стеариновую кислоту, сахарозу, тальк, диоксид титана, витамин А, витамин Е, витамин С и ксилит.

[0777] *Фармацевтически приемлемые соли.* Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данной заявке. В данной заявке «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным или формам описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения существующей молекулы кислоты или основания в форму соли (например, полученную путем приведения во взаимодействие группы свободного основания с подходящей органической кислотой). Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены перечисленными: соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные соли. Примеры солей присоединения кислоты включают соли: ацетат, соль уксусной кислоты, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, соль бензолсульфоновой кислоты, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гемисульфат, гептонат, гексаноат, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоционат, толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и тому подобные соли. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные соли, а также нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов амина, включая, но не ограничиваясь перечисленными солями: аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламина, диметиламина, триметиламина, триэтиламина, этиламина и тому подобные соли. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему описанию включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему описанию может представлять собой синтезированную соль, полученную из исходного соединения, которое содержит основную или кислую группу, с помощью

обычных химических способов. Как правило, такие соли можно получить путем приведения во взаимодействие форм свободной кислоты или основания данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси указанных растворителей; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ое изд., Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания, 1985, стр. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl и C.G. Wermuth (ред.), Wiley-VCH, 2008, и Berge и др., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1 - 19 (1977), каждый из которых полностью включен в данную заявку посредством ссылки.

[0778] *Фармацевтически приемлемый сольват*. Термин «фармацевтически приемлемый сольват» в данной заявке относится к кристаллической форме соединения согласно настоящему изобретению, в которой молекулы подходящего растворителя включены в кристаллическую решетку. Подходящий растворитель является физиологически приемлемым при вводимой дозе. Например, сольваты можно получить путем кристаллизации, перекристаллизации или преципитации 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 подобные растворители. Если вода является растворителем, то сольват называют «гидратом». В некоторых вариантах реализации растворитель, входящий в сольват, такого типа или на таком уровне, что он физиологически приемлем для организма, которому вводят сольват (например, в единичной лекарственной форме фармацевтической композиции).

[0779] *Фармакокинетический.* В данной заявке «фармакокинетический» относится к любому одному или более свойствам молекулы или соединения в отношении определения судьбы веществ, которые вводят в живой организм. Фармакокинетика подразделяется на несколько областей, включая степень и скорость всасывания, распределение, метаболизм и выделение. Ее обычно обозначают ADME, где: (A) всасывание - это процесс проникновения вещества в кровоток; (D) распределение - это дисперсия или распространение веществ повсюду в жидкостях и тканях организма; (M) метаболизм (или биотрансформация) – это необратимое превращение исходных соединений в дочерние метаболиты; и (E) выделение

(или элиминирование) относится к элиминированию веществ из организма. В редких случаях некоторые лекарственные средства необратимо накапливаются в ткани организма.

[0780] *Физико-химический.* В данной заявке «физико-химический» означает или относится к физическому и/или химическому свойству.

[0781] *Предотвращение*. В данной заявке термин «предотвращение» относится к частичному или полному отсрочиванию начала инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния; частичному или полному отсрочиванию начала одного или более симптомов, признаков или клинических проявлений конкретной инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния; частичному или полному отсрочиванию начала одного или более симптомов, признаков или проявлений конкретной инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния; частичному или полному отсрочиванию прогрессирования инфекции, конкретного заболевания, расстройства и/или состояния; и/или снижению риска развития патологии, связанной с инфекцией, заболеванием, расстройством и/или состоянием, таким как, например, болезнь Паркинсона.

[0782] *Пролекарство*. В настоящем изобретении также предложены пролекарства соединений, описанных в данной заявке. В данной заявке «пролекарства» относятся к любому веществу, молекуле или объекту, который находится в форме, допускающей, что данное вещество, молекула или объект будет действовать как терапевтическое средство после химического или физического изменения. Пролекарства могут быть связаны ковалентной связью или блокированы некоторым образом, и они высвобождаются или превращаются в активную молекулу лекарственного средства перед, во время или после введения млекопитающему субъекту. Получение и применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi и V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», том 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 настоящим полностью включены посредством ссылки.

[0783] *Пролиферировать*. В данной заявке термин «пролиферировать» означает расти, размножаться, реплицироваться или увеличиваться или вызывать рост, размножение, репликацию или увеличение. «Пролиферативный» означает обладающий способностью пролиферировать. «Антипролиферативный» означает обладающий свойствами, противоположными или противодействующими пролиферативным свойствам.

[0784] *Профилактический*. В данной заявке «профилактический» относится к терапевтическому средству или способу действия, применяемому для предотвращения распространения заболевания.

[0785] *Профилактика.* В данной заявке «профилактика» относится к мере, предпринимаемой для поддержания здоровья и предотвращения распространения заболевания.

[0786] *Интересующий белок.* В данной заявке термины «интересующие белки» или «желательные белки» включают белки, предложенные в данной заявке, и их фрагменты, мутанты, варианты и изменения.

[0787] *Очищенный.* В данной заявке «очищать», «очищенный», «очистка» означает делать по существу чистым или очистить от нежелательных компонентов, загрязнения, примеси или несовершенства материала. «Очищенный» относится к нахождению в чистом состоянии. «Очистка» относится к процессу приведения в чистое состояние. В некоторых вариантах реализации образец можно очистить, применяя ионообменную хроматографию, ультрацентрифугирование или их комбинацию.

[0788] *Участок*. В данной заявке термин «участок» относится к зоне или общей области. В некоторых вариантах реализации, по отношению к белку или элементу белка, участок может включать линейную последовательность аминокислот вдоль белка или элемента белка или может включать трехмерную область, эпитоп и/или кластер эпитопов. В некоторых вариантах реализации участки включают концевые участки. В данной заявке термин «концевой участок» относится к участкам, расположенным на концах или границах данного агента. По отношению к белкам, концевые участки могут содержать N- и/или C-концы. N-концы относятся к концу белка, содержащему аминокислоту со свободной аминогруппой. C-концы относятся к концу белка, содержащему аминокислоту со свободной карбоксильной группой. N- и/или C-концевые участки, следовательно, могут содержать N- и/или C-концы, а также окружающие их аминокислоты. В некоторых вариантах реализации N- и/или C-концевые участки содержат от приблизительно 3 аминокислот до приблизительно 30 аминокислот, от приблизительно 5 аминокислот до приблизительно 40 аминокислот, от приблизительно 10 аминокислот до приблизительно 50 аминокислот, от приблизительно 20 аминокислот до приблизительно 100 аминокислот и/или по меньшей мере 100 аминокислот. В некоторых вариантах реализации N-концевые участки могут содержать любое количество аминокислот, которые входят в N-конец, но не входят в C-конец. В некоторых вариантах реализации C-концевые участки могут содержать любое количество аминокислот, которые входят в C-конец, но не входят в N-конец.

[0789] В некоторых вариантах реализации, по отношению к полинуклеотиду, участок может включать линейную последовательность нуклеиновых кислот вдоль полинуклеотида или может включать трехмерную область, вторичную структуру или третичную структуру.

В некоторых вариантах реализации участки включают концевые участки. В данной заявке термин «концевой участок» относится к участкам, расположенным на концах или границах данного агента. По отношению к полинуклеотидам, концевые участки могут содержать 5'- и 3'-концы. 5'-концы относятся к концу полинуклеотида, содержащему нуклеиновую кислоту со свободной фосфатной группой. 3'-концы относятся к концу полинуклеотида, содержащему нуклеиновую кислоту со свободной гидроксильной группой. 5'- и 3'-участки, следовательно, могут содержать 5'- и 3'-концы, а также окружающие их нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах реализации 5'- и 3'-концевые участки содержат от приблизительно 9 нуклеиновых кислот до приблизительно 90 нуклеиновых кислот, от приблизительно 15 нуклеиновых кислот до приблизительно 120 нуклеиновых кислот, от приблизительно 30 нуклеиновых кислот до приблизительно 150 нуклеиновых кислот, от приблизительно 60 нуклеиновых кислот до приблизительно 300 нуклеиновых кислот и/или по меньшей мере 300 нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах реализации 5'-участки могут содержать любое количество нуклеиновых кислот, которые входят в 5'-конец, но не входят в 3'-конец. В некоторых вариантах реализации 3'-участки могут содержать любое количество нуклеиновых кислот, которые входят в 3'-конец, но не входят в 5'-конец.

[0790] *РНК или молекула РНК*: В данной заявке термин «РНК» или «молекула РНК» или «молекула рибонуклеиновой кислоты» относится к полимеру из рибонуклеотидов; термин «ДНК» или «молекула ДНК» или «молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты» относится к полимеру из дезоксирибонуклеотидов. ДНК и РНК можно синтезировать естественным способом, например, путем репликации ДНК и транскрипции ДНК, соответственно; или синтезировать химическим способом. ДНК и РНК могут быть одноцепочечными (т.е., оцРНК или оцДНК, соответственно) или многоцепочечными (например, двухцепочечными, т.е., дцРНК и дцДНК, соответственно). Термин «мРНК» или «информационная РНК» в данной заявке относится к одноцепочечной РНК, которая кодирует последовательность аминокислот одной или более полипептидных цепей.

[0791] *РНК-интерференция*. В данной заявке термин «РНК-интерференция» или «РНКи» относится к специфичному к последовательности регуляторному механизму, опосредованному молекулами РНК, который приводит к ингибированию, или препятствованию, или «выключению» экспрессии соответствующего кодирующего белок гена.

[0792] *Образец*. В данной заявке термин «образец» относится к аликвоте, субпопуляции или части, взятой из источника и/или предоставленной для анализа или обработки. В некоторых вариантах реализации образец происходит из биологического источника, такого

как ткань, клетка или составляющая часть (например, биологическая жидкость, включая но не ограничиваясь перечисленными: кровь, слизь, лимфатическую жидкость, синовиальную жидкость, спинномозговую жидкость, слюну, амниотическую жидкость, пуповинную кровь, мочу, вагинальную жидкость и семенную жидкость). В некоторых вариантах реализации образец может представлять собой или содержать гомогенат, лизат или экстракт, полученный из целого организма, или подгруппу тканей, клеток или составляющих частей, или их фракцию или часть, включая но не ограничиваясь перечисленными: например, плазму, сыворотку, спинальную жидкость, лимфатическую жидкость, наружные срезы кожи, дыхательного, кишечного и мочеполового трактов, слезы, слюну, молоко, клетки крови, опухоли или органы. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой или содержит среду, такую как питательный бульон или гель, который может содержать клеточные компоненты, такие как белки или молекула нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации «первичный» образец представляет собой аликвоту из источника. В некоторых вариантах реализации первичный образец подвергают одному или более этапам обработки (например, разделению, очистке и т.д.) с получением образца для анализа или другого применения.

[0793] *Самокомплементарная вирусная частица.* В данной заявке «самокомплементарная вирусная частица» представляет собой частицу, состоящую из по меньшей мере двух компонентов: белкового капсида и полинуклеотидной последовательности, кодирующей самокомплементарный геном, заключенный в капсид.

[0794] *Смысловая цепь*. В данной заявке термин «смысловая цепь», или «вторая цепь», или «цепь-пассажир» молекулы миРНК относится к цепи, которая комплементарна антисмысловой цепи или первой цепи. Антисмысловая и смысловая цепи молекулы миРНК гибридизуются с образованием дуплексной структуры. В данной заявке «дуплекс миРНК» содержит цепь миРНК, обладающую достаточной комплементарностью к участку из приблизительно 10 - 50 нуклеотидов мРНК гена, направленного на выключение, и цепь миРНК, обладающую достаточной комплементарностью для образования дуплекса с цепью миРНК.

[0795] *Сигнальные последовательности*. В данной заявке формулировка «сигнальные последовательности» относится к последовательности, которая может направлять транспорт или локализацию.

[0796] *Единичная стандартная доза*. В данной заявке «единичная стандартная доза» представляет собой дозу любого терапевтического средства, которую вводят в одной дозе/в одно время/одним путем/в одну точку контакта, т.е., одним актом введения. В некоторых

вариантах реализации единичная стандартная доза предложена в виде отдельной лекарственной формы (например, таблетки, капсулы, пластыря, наполненного шприца, флакона и т.д.)

[0797] *Подобие.* В данной заявке термин «подобие» относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между полинуклеотидными молекулами (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между полипептидными молекулами. Расчет процента подобия друг другу полимерных молекул можно осуществить тем же способом, что и расчет процента идентичности, за исключением того, что при расчете процента подобия учитывают консервативные замены, что известно в данной области техники.

[0798] *Малые/короткие интерферирующие РНК.* В данной заявке термин «малые/короткие интерферирующие РНК» или «миРНК» относится к молекуле РНК (или аналогу РНК), содержащей приблизительно от 5 до 60 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов), которая способна направлять или опосредовать РНКи. Предпочтительно, молекула миРНК содержит приблизительно от 15 до 30 нуклеотидов или аналогов нуклеотидов, более предпочтительно приблизительно от 16 до 25 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов), еще более предпочтительно приблизительно от 18 до 23 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов) и еще более предпочтительно приблизительно от 19 до 22 нуклеотидов (или аналогов нуклеотидов) (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 приблизительно 24 - 25 нуклеотидов, например, 23, 24, 25 или 26 нуклеотидов. Короткие миРНК, в некоторых случаях, могут содержать менее чем 19 нуклеотидов, например, 16, 17 или 18 нуклеотидов, или всего лишь 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 репрессию трансляции без дополнительного процессинга, например, ферментативного процессинга, с образованием короткой миРНК. Молекулы миРНК могут представлять собой одноцепочечные молекулы РНК (оц-миРНК) или двухцепочечные молекулы РНК (дц-миРНК), содержащие смысловую цепь и антисмысловую цепь, которые гибридизовались с образованием дуплексной структуры, называемой миРНК-дуплексом.

[0799] *Дробная доза*. В данной заявке «дробная доза» представляет собой разделение единичной стандартной дозы или общей суточной дозы на две или более доз.

[0800] *Стабильный.* В данной заявке «стабильный» относится к соединению или объекту, который достаточно устойчив, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси, и предпочтительно способен принять форму эффективного терапевтического агента.

[0801] *Стабилизированный.* В данной заявке термин «стабилизировать», «стабилизированный», «стабилизированный участок» означает сделать или стать стабильным. В некоторых вариантах реализации стабильность измеряют относительно абсолютного значения. В некоторых вариантах реализации стабильность измеряют относительно эталонного соединения или объекта.

[0802] *Субъект.* В данной 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. Обычные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, отличные от человека приматы и люди) и/или растения. В некоторых вариантах реализации субъект может представлять собой младенца, новорожденного или ребенка в возрасте до 12 лет. В некоторых вариантах реализации субъект может находиться в утробе.

[0803] *По существу*. В данной заявке термин «по существу» относится к качественному состоянию проявления всей или почти всей меры или степени интересующей характеристики или свойства. Для специалиста средней квалификации в области биологии должно быть очевидно, что биологические и химические явления редко доходят, если вообще доходят, до завершения, и/или протекают до завершенности, или достигают или избегают абсолютного результата. Термин «по существу», следовательно, в данной заявке используют, чтобы охватить потенциальное отсутствие завершенности, свойственное множеству биологических и химических явлений.

[0804] *По существу равный*. В данной заявке, по отношению к различиям во времени между дозами, данный термин означает плюс/минус 2%.

[0805] *По существу одновременно*. В данной заявке и по отношению к множеству доз данный термин обычно означает в течение приблизительно 2 секунд.

[0806] *Страдающий от*. У индивида, который «страдает от» заболевания, расстройства и/или состояния, был диагностирован или проявляется один или более симптомов заболевания, расстройства и/или состояния, такого как, например, болезнь Паркинсона.

[0807] *Подверженный*. У индивида, который «подвержен» заболеванию, расстройству и/или состоянию, не были диагностированы и/или могли не проявляться симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, но есть предрасположенность к развитию заболевания или его симптомов. В некоторых вариантах реализации индивид, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию (например, раку), может характеризоваться одним или более из следующего: (1) генетической мутацией, ассоциированной с развитием заболевания, расстройства и/или состояния; (2) генетическим полиморфизмом, ассоциированным с развитием заболевания, расстройства и/или состояния; (3) повышенной и/или пониженной экспрессией и/или активностью белка и/или нуклеиновой кислоты, ассоциированной с заболеванием, расстройством и/или состоянием; (4) привычками и/или стилем жизни, связанными с развитием заболевания, расстройства и/или состояния; (5) семейным анамнезом заболевания, расстройства и/или состояния; и (6) контактом и/или инфицированием микробом, связанным с развитием заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации у индивида, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, разовьется указанное заболевание, расстройство и/или состояние. В некоторых вариантах реализации у индивида, который подвержен заболеванию, расстройству и/или состоянию, не разовьется указанное заболевание, расстройство и/или состояние.

[0808] *Замедленное высвобождение.* В данной заявке термин «замедленное высвобождение» относится к профилю высвобождения фармацевтической композиции или соединения, который соответствует скорости высвобождения за определенный период времени.

[0809] *Синтетический*. Термин «синтетический» означает полученный, приготовленный и/или произведенный рукой человека. Синтез полинуклеотидов или полипептидов или других молекул согласно настоящему изобретению может быть химическим или ферментативным.

[0810] *Нацеливание*. В данной заявке «нацеливание» означает процесс разработки и выбора последовательности нуклеиновой кислоты, которая будет гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой и вызывать желательный эффект.

[0811] *Клетки-мишени.* В данной заявке термин «клетки-мишени» относится к любой одной или более интересующим клеткам. Клетки можно найти *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.

[0812] *Терапевтический агент.* Термин «терапевтический агент» относится к любому агенту, который при введении субъекту оказывает терапевтическое, диагностическое и/или профилактическое действие и/или вызывает желательный биологический и/или фармакологический эффект.

[0813] *Терапевтически эффективное количество.* В данной заявке термин «терапевтически эффективное количество» означает количество агента, который необходимо доставить (например, нуклеиновой кислоты, лекарственного средства, терапевтического агента, диагностического агента, профилактического агента и т.д.), которого достаточно, при введении субъекту, страдающему или подверженному инфекции, заболеванию, расстройству и/или состоянию, для лечения, улучшения симптомов, диагностирования, предотвращения и/или отсрочивания начала инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния, такого как, например, болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество предусмотрено в однократной дозе. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество вводят в рамках схемы введения лекарственного средства, включающей множество доз. Для специалистов в данной области техники очевидно, что в некоторых вариантах реализации можно считать, что единичная лекарственная форма содержит терапевтически эффективное количество конкретного агента или объекта, если она содержит количество, которое эффективно при введении в рамках такой схемы введения лекарственного средства.

[0814] *Терапевтически эффективный результат.* В данной заявке термин «терапевтически эффективный результат» означает результат, которого достаточно у субъекта, страдающего или подверженного инфекции, заболеванию, расстройству и/или состоянию, для лечения, улучшения симптомов, диагностики, предотвращения и/или отсрочивания начала инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния.

[0815] *Общая суточная доза.* В данной заявке «общая суточная доза» представляет собой количество, которое дают или прописывают за 24-часовой период. Ее можно вводить в качестве единичной стандартной дозы.

[0816] *Трансфекция.* В данной заявке термин «трансфекция» относится к способам внедрения экзогенных нуклеиновых кислот в клетку. Способы трансфекции включают, но не ограничены перечисленными: химические способы, физические обработки и использование катионных липидов или их смесей.

[0817] *Лечение.* В данной заявке термин «лечение» относится к частичному или полному облегчению, смягчению, улучшению, ослаблению, отсрочиванию начала, ингибированию

прогрессирования, уменьшению тяжести и/или снижению частоты возникновения одного или более симптомов или особенностей конкретной инфекции, заболевания, расстройства и/или состояния. Например, «лечение» рака может относиться к ингибированию выживаемости, роста и/или распространения опухоли. Лечение можно проводить у субъекта, который не проявляет признаков заболевания, расстройства и/или состояния, и/или у субъекта, который проявляет лишь ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния, с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или состоянием, таким как, например, болезнь Паркинсона.

[0818] *Немодифицированный*. В данной заявке «немодифицированный» относится к любому веществу, соединению или молекуле перед их изменением каким-либо образом. Немодифицированный может относиться, но не всегда относится к форме дикого типа или нативной форме биомолекулы или объекта. Молекулы или объекты могут подвергаться ряду модификаций, в результате чего каждое модифицированное вещество, соединение, молекула или объект может служить «немодифицированной» исходной молекулой для следующей модификации.

[0819] *Вектор*. В данной заявке «вектор» представляет собой любую молекулу или фрагмент, который переносит, трансдуцирует или другим образом действует как носитель гетерологичной молекулы. Векторы согласно настоящему изобретению можно получить рекомбинантным способом, и они могут быть получены на основе и/или могут содержать исходную или эталонную последовательность аденоассоциированного вируса (AAV). Такие исходные или эталонные последовательности AAV могут служить в качестве исходной, 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 мультиполипептид, указанная последовательность может представлять собой последовательность дикого типа или быть модифицированной относительно дикого типа, и указанная последовательность может кодировать полноразмерную последовательность или часть последовательности белка, домена белка или одну или более субъединиц белка; полинуклеотид, содержащий модуляторную или регуляторную нуклеиновую кислоту, последовательность которого может представлять собой последовательность дикого типа или быть модифицированной относительно дикого типа; и трансген, который может быть или не быть модифицированным относительно последовательности дикого типа. Данные последовательности AAV могут служить либо в качестве «донорной» последовательности

одного или более кодонов (на уровне нуклеиновой кислоты) или аминокислот (на уровне полипептида), либо в качестве «акцепторных» последовательностей одного или более кодонов (на уровне нуклеиновой кислоты) или аминокислот (на уровне полипептида).

[0820] *Вектор с конструкцией вируса*. В данной заявке «вектор с конструкцией вируса» представляет собой вектор, который содержит один или более участков полинуклеотида, кодирующих или включающих белок Rep и/или Cap.

[0821] *Вектор экспрессии конструкции вируса*. В данной заявке «вектор экспрессии конструкции вируса» представляет собой вектор, который содержит один или более участков полинуклеотида, кодирующих или содержащих Rep и/или Cap, и который дополнительно содержит один или более участков полинуклеотида, кодирующих или содержащих компоненты для экспрессии вируса в реплицирующей вирус клетке.

[0822] *Геном вируса*. В данной заявке «геном вируса» представляет собой полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один инвертированный концевой повтор (ITR), по меньшей мере одну регуляторную последовательность и по меньшей мере одну полезную нагрузку. Геном вируса получают путем репликации конструкции полезной нагрузки с вектора экспрессии конструкции полезной нагрузки. Геном вируса кодирует по меньшей мере одну копию конструкции полезной нагрузки.

VII. ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

[0823] Специалисты в данной области поймут или смогут установить с помощью не более чем обычного эксперимента множество эквивалентов конкретных вариантов реализации в соответствии с настоящим изобретением, описанным в данной заявке.

[0824] В формуле изобретения форма единственного числа может означать один или более чем один, если не указано противоположное или иным образом не очевидно из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые содержат «или» между одним или более представителями группы, считают удовлетворенными, если один, более чем один или все представители группы присутствуют, используются или другим образом относятся к данному продукту или процессу, если не указано противоположное или иным образом не очевидно из контекста. В объем настоящего изобретения входят варианты реализации, в которых строго один представитель группы присутствует, используется или другим образом относится к данному продукту или процессу. В объем настоящего изобретения входят варианты реализации, в которых более чем один или все представители группы присутствуют, используются или другим образом относятся к данному продукту или процессу.

[0825] Также стоит отметить, что предполагается, что термины «включающий» и «включая» являются открытыми и допускают, но не требуют включения дополнительных элементов или этапов. Когда в данной заявке используют термин «включающий», то термин «состоящий из», следовательно, также описан и входит в объем настоящего изобретения.

[0826] Если нет иных определений, то все технические и научные термины, используемые в данной заявке, имеют те же значения, которые обычно понимает специалист средней квалификации в области, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в данной заявке для применения в настоящем изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области.

[0827] Когда указаны диапазоны, конечные точки включены в них (включая варианты реализации, в которых диапазон указан «от… до…» значений конечных точек). Более того, должно быть очевидно, что если не указано иначе или иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста средней квалификации в данной области, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон внутри указанных диапазонов в различных вариантах реализации настоящего изобретения, до десятой доли единицы нижнего предела диапазона, если в контексте явно не указано иное.

[0828] Кроме того, должно быть очевидно, что любой конкретный вариант реализации настоящего изобретения, который находится в рамках известного уровня техники, можно явно исключить из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку считают, что такие варианты реализации известны среднему специалисту в данной области, их можно исключить, даже если исключение явно не описано в данной заявке. Любой конкретный вариант реализации композиций согласно настоящему изобретению (например, любую нуклеиновую кислоту или белок, кодируемый ей; любой способ получения; любой способ применения и т.д.) можно исключить из любого одного или более пунктов формулы изобретения, по любой причине, либо связанной, либо не связанной с наличием известного уровня техники.

[0829] Все цитированные источники, например, ссылочные материалы, публикации, базы данных, записи в базах данных и уровень техники, цитированные в данной заявке, входят в объем настоящего изобретения посредством ссылки, даже если это явно не указано при цитировании. В случае противоречивых утверждений в цитируемом источнике и

настоящем описании, утверждения в настоящем описании должны иметь преимущественную силу.

[0830] Заголовки разделов и таблиц не предназначены для ограничения. Кроме того, материалы, способы и примеры, представленные в данной заявке, лишь иллюстрируют некоторые варианты реализации и не предназначены для их ограничения.

[0831] Хотя настоящее изобретение было описано подробно и с некоторой конкретикой в отношении некоторых описанных вариантов реализации, не предполагается, что оно ограничено какой-либо такой конкретикой или вариантами реализации, или каким-либо конкретным вариантом реализации, но оно должно толковаться со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения таким образом, чтобы дать наиболее широкую возможную интерпретацию таких пунктов формулы изобретения с учетом известного уровня техники и, следовательно, чтобы по сути охватить предполагаемый объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Разработка полезных нагрузок: полинуклеотиды AADC.

[0832] Полинуклеотиды AADC разработаны таким образом, чтобы они содержали как минимум последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок AADC.

[0833] После разработки последовательность конструируют, или синтезируют, или вставляют в плазмиду или вектор и вводят в клетку или организм. Подходящие плазмиды или векторы представляют собой любые плазмиды или векторы, которые трансдуцируют или трансфицируют целевую клетку.

[0834] Можно применять частицы аденоассоциированного вируса (AAV).

[0835] Введение приводит к процессингу полинуклеотида AADC с образованием белка AADC, который изменяет этиологию заболевания, в данном случае болезни Паркинсона.

[0836] В одном неограничивающем примере плазмиды, содержащие полинуклеотид AADC согласно настоящему изобретению, содержат промотор CMV и кодируют AADC. В некоторых вариантах реализации открытая рамка считывания мРНК белка AADC кодон-оптимизирована.

[0837] Полинуклеотиды AADC, перечисленные от ITR до ITR, подходящие для применения в частицах AAV, содержат таковые, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2. Полинуклеотиды AADC от ITR до ITR.

Конструкция	SEQ ID NO
Полинуклеотид AADC	979

[0838] Положения начала и конца различных участков полинуклеотидов AADC приведены относительно полинуклеотидов AADC от ITR до ITR, описанных в таблице 2. В таблице 3 ITR представляет собой инвертированный концевой повтор, MCS представляет собой участок множественного клонирования, CMV представляет собой цитомегаловирус, Ie1 представляет собой немедленно-ранний 1, hB-глобин представляет собой бета-глобин человека, AADC представляет собой участок, кодирующий полипептид AADC, и поли(A) представляет собой сигнал полиаденилирования.

Таблица 3. Участки, составляющие полинуклеотиды AADC.

	Полинуклеотид AADC (SEQ ID NO: 979)			
Участок	**Начало**	**Конец**	**Длина участка**	**SEQ ID NO участка**
5'-ITR	1	141	141	980
MCS	189	206	18	981
Энхансер CMV	213	515	303	982
Промотор CMV	516	719	204	983
Экзон 1 Ie1	734	867	134	984
Часть интрона Ie1	868	899	32	985
Интрон 2 hB-глобина	900	1246	347	986
Экзон 3 hB-глобина	1247	1299	53	987
AADC	1338	2777	1440	988
MCS	2820	2837	18	989
Поли(A)	2838	3314	477	990
3'-ITR	3386	3526	141	991

Пример 2. Разработка полинуклеотидов AADC для лечения болезни Паркинсона.

[0839] Полинуклеотиды AADC разработаны таким образом, чтобы они содержали как минимум последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую белок AADC.

[0840] После разработки последовательность конструируют, или синтезируют, или вставляют в плазмиду или вектор и вводят в клетку или организм. Подходящие плазмиды или векторы представляют собой любые плазмиды или векторы, которые трансдуцируют или трансфицируют целевую клетку.

[0841] Можно применять частицы аденоассоциированного вируса (AAV).

[0842] Введение приводит к процессингу полинуклеотида AADC с образованием белка AADC, который изменяет этиологию заболевания, в данном случае болезни Паркинсона.

Пример 3. Введение частиц AAV.

[0843] Частицы AAV вводили путем инфузии в черную субстанцию и, в частности, в компактную часть черной субстанции (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и выявленных как подходящие для лечения в соответствии со способами, известными в данной области техники.

[0844] Один способ введения, предполагаемый для применения в способах, описанных в данной заявке, представляет собой улучшенную конвекцией доставку (RCD) композиций частиц AAV в реальном времени путем совместной инфузии с гадотеридолом (контрастным веществом для магнитно-резонансной томографии (МРТ)) в процессе магнитно-резонансной томографии (МРТ) T1 или T2, которая может спрогнозировать области последующей экспрессии генов AADC. В Richardson и др., 2011 г., описано, что точность размещения канюли и первоначальное распределение инфузата можно безопасно определить путем инфузии солевого раствора, значительно не изменяя последующее распределение индикаторного агента (Richardson и др., 2011 г., *Neurosurgery*, 69(1):154-163). T2 RCD позволяет детектирование внутрипаренхимальной улучшенной конвекцией доставки в неповрежденный головной мозг и может спрогнозировать последующее распределение трансгена после инфузии частиц AAV. Субъектов подвергали инфузии солевого раствора/сбору данных T2, после чего незамедлительно следовала инфузия гадотеридола/сбор данных T1 в скорлупе и стволе головного мозга. Анализировали объемы распределения и пространственные паттерны. Гадотеридол и кодируемую AAV AADC совместно вводили путем инфузии при чередующемся сборе данных T2/T1 в таламусе, и гиперинтенсивные области сравнивали с областями последующей экспрессии трансгенов. Ожидали, что соотношения объема распределения к объему инфузии будут сходными

между RCD солевого раствора и гадотеридола. Пространственное перекрывание должно хорошо коррелировать между изображениями T2 и T1. Второй инфузат будет следовать пространственно-временному паттерну, сходному с таковым у первого инфузата, заполняя целевую область перед появлением распределения вне целевой области. Области экспрессии AADC должны хорошо коррелировать с областями гиперинтенсивности как T1, так и T2, наблюдаемыми во время RCD (Richardson, и др., 2011, *Neurosurgery*, 69(1):154-163).

[0845] Улучшенная конвекцией доставка (CED) макромолекул непосредственно в паренхиму головного мозга была известна в течение более двух десятилетий. CED представляет собой термин, который означает использование градиента давления для создания объемного потока внутри паренхимы головного мозга, т.е., конвекции макромолекул внутри интерстициальной жидкости, запускаемой инфузией раствора через канюлю, помещенную непосредственно в целевую структуру. Данный способ позволяет терапевтическим агентам гомогенно распределиться по большим объемам ткани головного мозга путем прохождения через гематоэнцефалический барьер, что превосходит обычную диффузию (Richardson, и др., 2011, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141–151).

[0846] Salegio и др. недавно продемонстрировали распределение наночастиц различных размеров, включая мицеллы (размером ~15 нм), AAV (~20–25 нм) и липосомы (~65 нм), внутри ЦНС грызунов и отличных от человека приматов (Salegio и др., 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, том 8, статья 9: стр. 1 - 8). Простые инъекции не могут задействовать периваскулярную систему, и требуются специализированные инфузионные канюли, позволяющие поддерживать постоянное давление на кончике канюли, так что оно превышает интерстициальное гидростатическое давление, и инфузат может вытекать в ткань. Простые иглы создают значительный обратный ток; следовательно, были разработаны устойчивые к обратному току канюли, чтобы принять меры против этой тенденции. Появление платформ для улучшенных конвекцией инфузий под контролем МРТ дополнительно усовершенствовало понимание механики периваскулярного потока, и продемонстрировали, что периваскулярное распределение липосом было линейным относительно времени, уклон кривой увеличивался в миелинизированных участках, и прекращение инфузии предотвращало дальнейшее увеличение объема распределения. (Richardson, и др., 2011, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141–151; Salegio и др., 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, том 8, статья 9: стр. 1 - 8).

[0847] Известно, что внутрипаренхимальные инъекции rAAV приводят к устойчивой, но относительно локальной трансдукции. Такие местные способы доставки предпочтительны

при попытках проведения генотерапии для лечения неврологических расстройств, которые возникают в результате невропатологии, локализованной в определенной анатомической области или анатомической нейронной сети, например, как в случае болезни Паркинсона. Тем не менее, в способах лечения, требующих трансдукцию более широких областей ЦНС, внутрипаренхимальные инъекции являются практически нецелесообразными. Для лечения неврологических расстройств, относящихся к врожденным нарушениям метаболизма и/или моногенным нарушениям, или расстройств, которые затрагивают двигательные нейроны спинного мозга, может потребоваться трансдукция большей доли головного мозга или спинного мозга, соответственно. Разработка менее инвазивных способов доставки векторов через гематоэнцефалический барьер является чрезвычайно важной задачей. Были описаны многочисленные попытки с различными результатами применения молекул, о которых известно, что они взаимодействуют с различными механизмами активного транспорта (вероятно, рецептор-опосредованного) для переноса белков через гематоэнцефалический барьер. Учитывая большое количество доступных серотипов AAV, один или более серотипов могут связываться с рецептором проникновения в клетку, способным транспортировать капсид AAV через гематоэнцефалический барьер (Manfredsson, и др., 2009, «AAV9: a potential blood brain barrier buster», Molecular Therapy 17(3):403-405).

Вектор и стереотаксическая инфузия.

[0848] Стереотаксической подход можно применять для хирургической доставки полинуклеотидов AADC. Хотя у индивидов с недостаточностью AADC есть недостаточность адреналина и норадреналина, у данных пациентов должны сохраняться стабильное кровяное давление и частота сердечных сокращений во время хирургического вмешательства. Не должно быть никаких заметных внутримозговых кровоизлияний на послеоперационных сканированных изображениях компьютерной томографии (КТ) или МРТ. Следы от иглы, которые видны на сканированных изображениях МРТ, должны свидетельствовать о точной инъекции в компактную часть черной субстанции (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA). Пациенты должны быть выписаны из больницы приблизительно через одну неделю после хирургического вмешательства (Hwu, W.L. и др., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* том 4, 134ra61).

[0849] Получающие лечение субъекты получают вектор композиции AAV-вектора, безопасно доставляемый в компактную часть черной субстанции (SNpc) и вентральную область покрышки (VTA) с помощью двусторонних инфузий или, в качестве альтернативы, в стриатум (в хвостатое ядро и скорлупу) или в субталамическое ядро (STN), например,

необязательно с использованием одобренных FDA нейровентрикулярных канюль SMARTFLOW® (SurgiVision, Inc.), специально разработанных для клинического применения (включая дизайн со ступенчатым кончиком), с помощью системы CLEARPOINT® или без нее, чтобы помочь лечащему(-им) нейрохирургу(-ам) направлять и отслеживать доставку терапевтического агента в головной мозг (см., например, San Sebastian, и др., 2014, *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 3: 14049; см., например, Feng и Maguire-Zeiss, 2010, *CNS Drugs* 24(3):177-192).

[0850] Например, во время хирургического вмешательства определяли две целевые точки в компактной части черной субстанции (SNpc) и вентральной области покрышки (VTA), которые достаточно отделены друг от друга в дорсолатеральных направлениях, и идентифицировали их на магнитно-резонансной томографии. Пробуривали одно трепанационное отверстие на каждой стороне кости черепа, через которое вектор вводили инъекцией в две целевые точки с помощью двойного пути введения. Содержащий AAV-вектор раствор готовили в концентрации $1,5 \times 10^{12}$ геномов вектора/мл, и по 50 мкл на точку указанного раствора вводили путем инъекции при скорости 1 мкл/мин; каждый пациент получал 3×10^{11} геномов вектора в виде конструкции AAV-вектор.

[0851] Титры нейтрализующих антител против AAV2 определяли путем измерения активности β-галактозидазы в клетках HEK293, трансдуцированных 5×10^3 геномами вектора/клетку векторов AAV2, экспрессирующих β-галактозидазу, в различных разведениях сывороток.

ПЭТ.

[0852] Уровень экспрессии AADC в черной субстанции оценивали с помощью ПЭТ-визуализации с фторметилтирозином (FMT) за шесть дней до хирургического вмешательства и через один и шесть месяцев после переноса генов. Все пациенты прекращали принимать дофаминергические лекарственные средства за 18 часов до ПЭТ и принимали перорально 2,5 мг/кг карбидопы за один час до инъекции FMT. Затем 0,12 мКи/кг FMT в солевом растворе вводили путем инфузии в латеральную подкожную вену руки и получали 90-минутную динамическую последовательность изображений. Данные PET и магнитно-резонансной томографии совместно регистрировали с помощью программы совмещения изображений (Syntegra; Philips, Амстердам, Нидерланды) для получения совмещенных изображений. Значения радиоактивности в пределах интересующих объемов, вовлеченных в нигростриарный путь, рассчитывали в интервале между 80 и 90 минутами после инъекции индикаторного агента. Изменение поглощения FMT нигростриатным путем от исходного момента времени до 24 недель оценивали,

применяя отношение значения радиоактивности в черной субстанции к таковому в стриатуме.

Статистический анализ.

[0853] Значения в исходный момент времени и через 6 месяцев после переноса генов сравнивали, применяя t-критерий Стьюдента (парный анализ). Двустороннее P-значение <0,05 считали свидетельствующим о значимых различиях. Двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой по методу Бонферрони P-значений применяли для оценки кратковременного ответа на леводопу (см., например, Muramatsu, и др., 2010, «A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease». *Mol. Ther.* 18:1731–1735).

[0854] Безопасность и переносимость двустороннего введения композиции AAV-вектор с применением инфузии в реальном времени с контролем по изображениям в головной мозг субъектов с болезнью Паркинсона можно отслеживать в течение до 9 месяцев или дольше после хирургического вмешательства. Широкий охват целевых областей (компактной части черной субстанции (SNpc) и вентральной области покрышки (VTA)) и широкое распределение белка AADC в стриатуме должны достигаться без каких-либо нежелательных явлений.

Изменения роста и двигательных навыков.

Пациенты должны набрать массу и проявить улучшение показателей двигательной активности после переноса гена в течение года после лечения. Массу будут измерять через 3 - 6 месяцев после переноса генов. Все пациенты изначально должны иметь исходные равные нулю показатели по Шкале оценки моторного развития младенцев Альберта (AIMS) и очень низкие исходные показатели по Шкале оценки развития моторики Пибоди, второе издание (PDMS-II). После переноса генов у всех пациентов должно наблюдаться непрерывное увеличение исходных показателей по данным двум шкалам, что свидетельствует о том, что их двигательные функции улучшились. Подробный опросник развития младенцев и детей раннего возраста (CDIIT) охватывает как когнитивное, так и двигательное развитие. У всех пациентов должны наблюдаться низкие исходные показатели CDIIT перед переносом генов, и последующее увеличение показателей демонстрирует улучшение как двигательных, так и когнитивных функций.

Субъективное улучшение после переноса генов.

[0855] Для того чтобы задокументировать симптомы, которые труднее поддаются количественной оценке, супругов, опекунов или попечителей пациентов просят заполнить опросник в конце исследования. Симптомы окулогирных кризов должны уменьшиться, и

некоторыми легкими симптомами окулогирных кризов, которые могли остаться после генотерапии, являются, например, девиации глаза и нарушения сна. Субъекты могут испытывать повышенную эмоциональную стабильность, и/или некоторые улучшения потоотделения и гипертермии (обычное проявление нестабильности температуры тела в жаркую погоду). Не должно быть никаких детектируемых аномалий в вариабельности частоты сердечных сокращений, что оценивают по суточному мониторированию ЭКГ по Холтеру либо перед, либо после переноса генов. У пациентов, которые до генотерапии были прикованы к постели и у которых наблюдали небольшое самопроизвольное движение, может наблюдаться менее тяжелый птоз (опущение верхнего века) через одну-две недели после переноса генов. Согласно предшествующим исследованиям, через один месяц после переноса генов может возникнуть дискинезия, но после наблюдения уменьшения дискинезии должно начаться двигательное развитие (Hwu, W.L., и др., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.*, том 4, 134ra61). У субъектов можно наблюдать, например, улучшенное удержание головы через три месяца, способность сидеть с поддержкой через шесть - девять месяцев, способность садиться из лежачего положения через тринадцать месяцев и способность удерживать игрушки и стоять с поддержкой через шестнадцать месяцев после переноса гена. Антитела против AAV2 должны быть отрицательными у пациентов перед проведением генотерапии, и их титры могут слегка повышаться после переноса генов.

Сканирования ПЭТ и анализ СМЖ.

[0856] Для получивших лечение пациентов проводили сканирования ПЭТ и анализ СМЖ. Через шесть месяцев после переноса генов на сканированных изображениях ПЭТ должно быть видно, что поглощение 6-[18F]-фторДОФА (ФДОФА) повысилось с момента включения в исследование в объединенных (справа и слева) подвергнутых лечению участках. Анализ СМЖ должен выявить повышение уровней гомованилиновой кислоты (HVA, метаболита дофамина) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (HIAA, метаболита серотонина). Тем не менее, уровни L-ДОФА и 3-О-метилдопы могут оставаться повышенными (Hwu, W.L., и др., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.*, том 4, 134ra61).

Пример 4. Введение полинуклеотидов AADC.

[0857] Композиции частиц AAV вводят путем инфузии в скорлупу пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, применяя способы введения, описанные в примере 3. Доза, количество пациентов и объем перечислены в таблице 4.

Таблица 4. Дизайн исследования.

№ исследования	Количество пациентов	Доза	Объем
1	6	3×10^{11} гв	100 мкл на скорлупу
2	6	9×10^{11} гв	300 мкл на скорлупу
3	10	$2{,}3 \times 10^{11}$ гв	100 мкл на скорлупу
4	10	$7{,}5 \times 10^{11}$ гв	100 мкл на скорлупу
5	5	$7{,}5 \times 10^{11}$ гв	450 мкл на скорлупу
6	До 20	$1{,}4 \times 10^{12}$ гв	До 900 мкл на скорлупу
7	До 20	$4{,}8 \times 10^{12}$ гв	До 900 мкл на скорлупу
8	До 20	$8{,}8 \times 10^{12}$ гв	До 900 мкл на скорлупу

[0858] В ходе исследования оценивали безопасность и переносимость инфузии композиций содержащего полинуклеотид AADC (SEQ ID NO: 979) рекомбинантного вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV) у пациентов-людей, у которых диагностирована болезнь Паркинсона. Пациентов оценивали перед проведением операции и раз в месяц после проведения операции в течение шести месяцев, используя несколько методов измерения, включая шкалу общей оценки дистонии (GDS) (см. Comella, и др., 2003, *Movement Disorders*, 18(3):303–312), тест с нагрузкой L-ДОФА, баллы по шкале UPDRS, дневники состояния двигательных функций и лабораторные анализы. Используя дневники, в которых день разделен на получасовые отрезки времени, опекуны пациентов регистрировали их подвижность в течение четырех дней до поступления и в течение еще четырех дней через шесть месяцев после поступления в центр проведения исследования. Опекунов пациента обучили оценивать состояние субъекта как спящего, неподвижного, подвижного без вызывающей затруднения дискинезии или подвижного с вызывающей затруднение дискинезией. Рассчитывали общее количество часов, проведенных в каждой из данных категорий, и различия между исходным баллом и баллом, полученным через шесть месяцев, сравнивали между группами. Кратковременный ответ на леводопу оценивали на исходном уровне и через 6 месяцев после переноса генов; субъекты принимали 100 мг леводопы перорально вместе с 25 мг бензеразида по прошествии 20 часов без дофаминергического лекарственного средства. Двигательные симптомы, на основании GDS и концентрации леводопы в плазме, оценивали на исходном уровне и через 30 мин, 1, 2, 3 и 4 часа после приема леводопы (см., например, Muramatsu, и др., 2010, «A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease». *Mol. Ther*. 18:1731–1735).

Пример 5. Введение высокой дозы AAV2-hAADC для лечения болезни Паркинсона.

[0859] 15 пациентам с прогрессирующей болезнью Паркинсона и приводящими к потере дееспособности моторными флуктуациями однократно вводили AAV2-hAADC (геном вектора, содержащий SEQ ID NO: 979 в капсиде серотипа AAV2). Цели данного исследования включали определение безопасности и переносимости AAV2-hAADC и

проверку распределения возрастающих уровней доз AAV2-hAADC, доставленных в скорлупу пациентов с болезнью Паркинсона с субоптимальным ответом на леводопу.

[0860] AAV2-hAADC состоит из рекомбинантного AAV2, несущего дезоксирибонуклеиновую кислоту, комплементарную гену AADC человека, под контролем промотора немедленно-ранних генов цитомегаловируса, как описано в примере 1. Исследуемое лекарственное средство было предоставлено в виде стерильного состава в фосфатно-солевом буферном растворе с 0,001% плюрониловой кислотой (F-68), в аликвотах по 0,5 мл при исходной концентрации 4,9 x 10^{12} гв/мл (со вспомогательным веществом для разведения до конечной концентрации дозы).

[0861] Группы пациентов состояли из пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и идентифицированных как пригодные для лечения. Критерии, определяющие пригодность к участию в исследовании включают следующие критерии. Мужчины и женщины, от 40 до 70 лет (включительно), свободно говорящие по-английски; с диагнозом идиопатической БП, с брадикинезией, ригидностью и/или тремором в покое. Документально подтвержденный устойчивый ответ на дофаминергические лекарственные средства, достаточная продолжительность терапии леводопой, чтобы убедиться в чувствительности, и отсутствие признаков, позволяющих предположить атипичный паркинсонизм; длительность заболевания ≥5 лет; стадия по модифицированной оценочной шкале Хена и Яра по меньшей мере 2,5 в состоянии выключения; кандидат на хирургическое вмешательство вследствие двигательных осложнений, приводящих к потере дееспособности, что определяют по баллу по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), часть IV B, равному 3 (минимальный) - 7 (максимальный), несмотря на оптимальную терапию лекарством от болезни Паркинсона; и суммарно ≥2 часов времени выключения в сутки во время часов бодрствования в течение 7 дней до скринингового визита со слов участника; балл по части III UPDRS (общий двигательный) ≥25 и максимум 60 в клинически определенном состоянии выключения; явная чувствительность к дофаминергической терапии, включая улучшение на 30% или более по UPDRS III (показателю двигательной активности) между состояниями включения и выключения, определенная после отмены в течение ночи лекарственных средств от болезни Паркинсона; стабильный режим приема лекарственных средств от болезни Паркинсона в течение по меньшей мере 4 недель перед скрининговым обследованием; стабильные признаки и симптомы болезни Паркинсона в течение по меньшей мере 4 недель перед скрининговым обследованием; лабораторные показатели перед проведением хирургического вмешательства описаны далее: тромбоциты >100 x 10^9/л (без потребности в переливаниях),

протромбиновое время (ПВ)/частичное тромбопластиновое время (ЧТВ) в нормальном диапазоне и международное нормализованное отношение (МНО) ≤1,3, абсолютное количество нейтрофилов >1,5 х 10^9/л, гемоглобин >10,0 г/дл, аспартатаминотрансфераза или аланинаминотрансфераза <2,5 х верхний предел нормы, общий билирубин <2,5 мг/дл, креатинин в сыворотке ≤1,5 мг/дл, титр нейтрализующих аденоассоциированный вирус серотипа 2 (AAV2) антител ≤1:1200, гематокрит >34%; количество лейкоцитов в крови <12 х 10^9/л и рассчитанная скорость клубочковой фильтрации ≥30 мл/мин.

[0862] Взрослые, удовлетворяющие любому из следующих критериев, не удовлетворяли критериям включения в исследование: атипичный или вторичный паркинсонизм, включая, но не ограничиваясь симптомами, которые, как полагают, являются следствием травмы, опухоли головного мозга, инфекции, цереброваскулярного заболевания, других неврологических заболеваний или воздействия лекарственных средств, химических веществ или токсинов, наличие деменции, что определяют по баллу по шкале деменции Матисса, второе издание (MDRS-2), менее 130 на момент скрининга; наличие психоза или психоз в анамнезе, за исключением легких доброкачественных галлюцинаций, которые, как полагают, связаны с воздействием лекарственных средств от болезни Паркинсона; наличие тяжелой депрессии, что измеряют с помощью балла по шкале депрессии Бека II (BDI-II) >28, или биполярное аффективное расстройство в анамнезе в течение 5 лет до скринингового обследования; активная суицидальная направленность мышления (Колумбийская шкала оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS), тип 4 или 5) или попытки суицида в течение 5 лет до скринингового обследования; злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе в течение 2 лет до скринингового обследования; отклонения от нормы визуализации головного мозга в стриатуме или других участках, которые значительно повысят риск хирургического вмешательства; противопоказание к магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или гадолинию (например, ProHance (гадотеридолу)); коагулопатия или невозможность временно остановить какую-либо антикоагуляционную или антитромбоцитарную терапию на период по меньшей мере 2 недели во время периоперационного периода; предшествующее стереотаксическое хирургическое вмешательство на головном мозге, включая повреждающие процедуры, глубокую стимуляцию головного мозга, инфузионную терапию или любое другое предшествующее хирургическое вмешательство на головном мозге, которое может осложнить процедуру исследования и/или отрицательно повлиять на предусмотренные исследованием оценки; предшествующий перенос генов, что определяют при опросе участника; инсульт в анамнезе, плохо контролируемое или серьезное сердечно-

сосудистое заболевание, диабет или любое другое острое или хроническое патологическое состояние, которое чрезмерно повысит риски процедур исследования; злокачественное новообразование в анамнезе, отличное от леченого внутриэпителиального рака в течение 3 лет до скрининговой оценки; клинически явная или выявленная лабораторно инфекция (включая острую или хроническую инфекцию кожи черепа) на момент скрининга или исходных оценок или непосредственно перед хирургическим вмешательством; предшествующее или текущее лечение любым экспериментальным агентом в течение 2 месяцев до скрининговой оценки; неспособность следовать процедурам протокола, включая заполнение дневников Хаузера; хроническая иммуносупрессорная терапия, включая постоянный прием стероидов, иммунотерапию, цитотоксическую терапию и химиотерапию; любое тяжелое патологическое состояние или обнаруженное отклонение при физикальном обследовании или лабораторном исследовании, которое существенно повысит риски процедур данного исследования; любое патологическое состояние, которое с большой вероятностью приведет к недееспособности во время проведения исследования и будет препятствовать или искажать предусмотренные исследованием оценки (включая, но не ограничиваясь перечисленными: ортопедические патологические состояния, заболевания позвоночника, нейропатию, миелопатию, тяжелые болезни легких или сердца, снижение когнитивных функций и нарушенный пищевой статус); беременные и кормящие женщины; мужчины или женщины со способностью к деторождению, которые не желают применять барьерную контрацепцию в течение 6 месяцев после хирургического вмешательства и 2 месяцев после каждой внутривенной (в/в) инфузии леводопы; участник планирует получить любую вакцинацию в течение 30 дней до хирургического вмешательства; любые факторы, медицинские или социальные, которые с большой вероятностью приведут к тому, что участник будет неспособен следовать протоколу исследования, включая географическую недоступность; текущая терапия, которая может препятствовать интерпретации результата исследования, включая нейролептические лекарственные средства, апоморфин или инфузионную терапию леводопой (Дуопа®); участник планирует участвовать в любом другом исследовании терапевтического вмешательства в течение 12 месяцев после хирургического вмешательства.

[0863] Собрали три группы пациентов, представляющих популяцию с поздней стадией болезни Паркинсона. Исходные параметры для группы 1, группы 2 и группы 3 представлены в таблице 5 (средние значения для целых групп пациентов).

Таблица 5. Исходные параметры для групп 1 - 3

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группы 2 - 3
Возраст (лет)	57,4	58,4	57,4	57,9
Продолжительность БП (лет)	9,9	10,1	8,5	9,3
Выключение по UPDRS II	13,6	16,0	19,8	17,9
Включение по UPDRS II	3,0	3,6	5,0	4,3
Выключение по UPDRS III	37,2	35,8	38,2	37,0
Включение по UPDRS III	7,6	17,0	16,0	16,5
Выключение согласно дневнику (часы)	4,9	4,2	4,7	4,5
Включение согласно дневнику (часы)	10,5	10,7	10,3	10,5
Стадия по Хен и Яру	3,0	3,0	3,4	3,2
Балл по UDysR	19,2	17,4	30,2	23,8
ЭЛД (мг)	1467,5	1635,5	1476,5	1556,0

[0864] Всем участникам провели введение вектора AAV2-hAADC по нескольким траекториям в сутки 0. Введение осуществляли в положении участников лежа на спине или лежа на животе, с фиксацией головы и многоканальной гибкой катушкой. Интервенционную МРТ применяли для контролирования процедур интракраниальной инфузии в реальном времени, чтобы добиться целевой доставки AAV2-hAADC. Для того чтобы усилить МРТ-визуализацию инфузии внутри головного мозга, добавляли небольшое количество гадотеридола (1 - 2 мМ) в дозированный раствор AAV2-hAADC непосредственно перед введением. Вектор AAV2-hAADC доставляли трансфронтально (темя) в скорлупу (одна инъекция в заднюю часть и одна инъекция в переднюю часть) в рамках одного хирургического вмешательства. Доставку осуществляли с применением канюли со ступенчатым кончиком SmartFlow™ для нейровентрикулярной инъекции и аспирации, соединенной с инфузионными насосами Medfusion 3500, направляемой посредством прикрепленной к черепу рамки SmartFrame® с помощью нейронавигационной системы Clearpoint® (MRI Interventions, Inc., Ирвайн, Калифорния). Применяли улучшенную конвекцией доставку (CED), с уплотненной доставкой и возрастающей скоростью инфузии (1 - 30 мкл/мин), чтобы максимизировать распределение вектора внутри мишени. Все участники оставались в исследовании независимо от суммарного

введенного путем инфузии объема. Результаты анализировали с участниками, которые получили меньше предполагаемой дозы AAV2-hAADC, и без них. Пациентов наблюдали после хирургического вмешательства в условиях стационара как минимум в течение ночи.

[0865] Концентрации и уровни дозировки для каждой группы пациентов кратко представлены в таблице 6.

Таблица 6. Уровни дозировки в группах 1 – 3.

Группа	Количество пациентов	Максимальный введенный объем	Концентрация	Максимальная введенная совокупная доза
1	5	До 450 мкл на скорлупу	$8{,}3 \times 10^{11}$ гв/мл	$7{,}5 \times 10^{11}$ гв
2	5	До 900 мкл на скорлупу	$8{,}3 \times 10^{11}$ гв/мл	$1{,}5 \times 10^{12}$ гв
3	5	До 900 мкл на скорлупу	$2{,}6 \times 10^{12}$ гв/мл	$4{,}7 \times 10^{12}$ гв
-	0	До 900 мкл на скорлупу	$4{,}9 \times 10^{12}$ гв/мл	$8{,}8 \times 10^{12}$ гв

[0866] Пациентов лечили возрастающими уровнями дозы AAV2-hAADC; группе 1 вводили наименьшее общее количество, а группе 3 вводили наибольшее общее количество геномов вектора. AAV2-hAADC хорошо переносился, без связанных с вектором серьезных нежелательных явлений. Результаты лечения оценивали с помощью различных способов, включая определение распределения вектора в скорлупе, измерение экспрессии и активности AADC, изменения в лекарственной терапии болезни Паркинсона (эквивалентной леводопе дозе), заполненные пациентами дневники и опросник о качестве жизни.

[0867] AAV2-hAADC вводили путем инфузии совместно с гадотеридолом, чтобы позволить визуализацию распределения вектора. Охват скорлупы измеряли на изображениях МРТ (T1W MR; MP-RAGE; время экспозиции 3 минуты), полученных во время процедуры улучшенной конвекцией доставки. Проводили расчеты общего объема распределения гадотеридола, процента скорлупы, охваченного гадотеридолом, и процента распределения гадотеридола, содержащегося внутри скорлупы (программное обеспечение iPlan Flow; Brainlab AG, Мюнхен, Германия). На фиг. 2 показано, что в группе 1 наблюдался наименьший процент охвата, причем вектором было охвачено 20,7% скорлупы. При больших объемах введения охват скорлупы был больше, причем в группе 2 наблюдался в среднем 33,5%-ный охват скорлупы, а в группе 3 наблюдался в среднем 42,3%-ный охват скорлупы.

[0868] Оценку экспрессии и активности AADC в скорлупе определяли с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), применяя [^{18}F] фтор-L-дигидроксифенилаланин (или ^{18}F-ДОФА), который отражает способность превращать

леводопу в дофамин. Сканированные изображения получали до (момент включения в исследование) и приблизительно через 6 месяцев после инфузии. Карбидопу, 2,5 мг/кг (максимальная доза 200 мг), принимали перорально за 60 - 90 мин до введения ^{18}F-ДОФА. ^{18}F-ДОФА (~3 мКи) вводили путем инъекции в виде болюса в латеральную подкожную вену руки. Анализировали собранные кадры, захваченные через 65 - 75 мин после введения ^{18}F-ДОФА. Анализ результатов позволил получить отношение стандартизированного значения поглощения в скорлупе к таковому в затылочной коре головного мозга, причем результаты были выражены в виде процента изменения относительно исходного уровня. (Фиг. 3) Во всех группах пациентов происходило повышение активности фермента AADC через 6 месяцев (фиг. 4). В группе 1 происходило повышение активности фермента AADC на 13,2%, тогда как в группе 2 и группе 3 происходило повышение на 56,1% и 79,3%, соответственно. Соответствующее группе повышение сигнала ^{18}F-ДОФА коррелировало с охватом AAV2-hAADC (гадотеридол) ($r=0,84$, $p=0,0002$), позволяя предложить, что анатомический охват скорлупы коррелирует с наблюдаемым повышением активности AADC.

[0869] Во время исследования пациенты во всех группах пациентов смогли снизить суточные дозы принимаемой перорально леводопы и сходных лекарственных средств, или эквивалентные леводопе дозы (ЭЛД), чтобы добиться оптимального контроля над движениями в ответ на тяжелую дискинезию (фиг. 4 и фиг. 5). Данные изменения кратко представлены в таблице 7 (средние значения для целых групп пациентов).

[0870] Пациенты из группы 1 снизили ЭЛД для лечения болезни Паркинсона с момента включения в исследование в среднем на 15% через 6 месяцев, на 10% через 12 месяцев и на 12% через 18 месяцев. Группа 2 снизила ЭЛД для лечения болезни Паркинсона на 33% через 6 месяцев и через 12 месяцев, на 24,5% через 18 месяцев и на 21,2% через 24 месяца. Группа 3 снизила ЭЛД для лечения болезни Паркинсона на 42% через 6 месяцев, на 39,5% через 12 месяцев и на 42,5% через 18 месяцев. Проценты рассчитаны на основании среднего значения изменений у отдельного пациента относительно исходного уровня у данного пациента.

Таблица 7. Изменения относительно исходного уровня в эквивалентной леводопе дозе (ЭЛД) для разных групп пациентов.

	Группа 1 $7 \cdot 5 \times 10^{11}$ гв (N=5)	**Группа 2** $1 \cdot 5 \times 10^{12}$ гв (N=5)	**Группа 3** $4 \cdot 7 \times 10^{12}$ гв (N=5)
Исходный уровень	1467,5 (275)	1635,5 (307,4)	1476,5 (191,9)
6 месяцев	-208,0 (151,4)	-553,2 (137,0)	-617,8 (115)
12 месяцев	-92,5 (191,7)	-627,2 (246,3)	-606,0 (46,7)
18 месяцев	-176,5 (129,9)	-465,3 (246,0)	-614,1 (87,3)
24 месяца	45,5 (158,8)	-451,9 (249,2)	
36 месяцев	347,5 (404,0)		

[0871] На исходном уровне (ИУ) ЭЛД был сходным у разных групп пациентов. Всех пациентов лечили карбидопой/леводопой (К/Л) во все моменты времени. На ИУ пациенты приняли дополнительные 0 (n=2), 1 (n=5), 2 (n=6) или 3 (n=2) лекарственные средства от болезни Паркинсона, включая агонисты дофамина (ДА), амантадин, ингибиторы моноаминоксидазы B (MAO-B) и ингибиторы катехол-O-метил трансферазы (COMT). Через шесть месяцев после введения AAV2-hAADC 9 пациентов получали ту же комбинацию лекарственных средств. Из остальных 6 пациентов, у которых изменили лекарственное средство (2 в каждой группе пациентов) в комбинации лекарственных средств от болезни Паркинсона, у 2 добавили амантадин отдельно, у 1 убрали агонист ДА, у 1 убрали ингибитор COMT, у 1 убрали амантадин и ингибитор MAO-B и у 1 убрали агонист ДА и добавили амантадин и ингибитор MAO-B. Через 12 месяцев у 1 пациента снова добавили амантадин и ингибитор MAO-B и у 1, у которого не было изменения через 6 месяцев, убрали ингибитор MAO-B. У всех остальных пациентов комбинация лекарственных средств не менялась. Процент изменения ЭЛД через 12 месяцев составлял -24% у пациентов, у которых не было изменений в комбинации лекарственных средств, и -33% у пациентов, у которых комбинация была изменена. Суммарное изменение в ЭЛД значимо коррелировало с включением действия лекарственного средства по UPDRS III через 12 месяцев (r=0,695, p=0,004). Не было описано связанных с вектором серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

[0872] Проводили клиническую оценку субъектов на момент включения в исследование (на исходном уровне) и через 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после инфузии AAV2-hAADC. Субъекты заполняли дневники Хаузера состояния двигательных функций в течение 2 или 3 последовательных дней. Баллы по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона

(UPDRS) измеряли на момент включения в исследование и при визитах последующего наблюдения в определенном функционально состоянии выключения, через 12 или более часов после последней дозы дофаминергических(-ого) лекарственных(-ого) средств(а) и в состоянии полного включения (по оценке пациента и исследователя через 1 ч после первой утренней дозы). Дополнительную половину одной таблетки карбидопы/леводопы 25/100 вводили, если субъект не был в состоянии полного «включения» по оценке субъекта и исследователя.

[0873] Пациенты записывали в дневниках период включения и период выключения в сутки. Во время периода включения пациента, пациент считал, что его лекарства работают, и у пациента были движения, хотя не всегда с хорошим контролем. Во время периода выключения пациент считал, что его лекарства работают не достаточно хорошо, и пациент испытывал ригидность, полное застывание или непроизвольное дрожание. Дискинезия может влиять на руки, ноги, туловище пациента или на весь организм и чувствуется и появляется как неконтролируемые судорожные движения. Поскольку дискинезия может происходить в периоды включения, пациенты в своих дневниках проводили различие между периодом включения с беспокоящей дискинезией, периодом включения с небеспокоящей дискинезией и периодом включения без дискинезии.

[0874] Лечение AAV2-hAADC приводило к улучшению в записанном в дневник периоде выключения и записанном в дневник периоде включения с беспокоящей дискинезией. Лечение также приводило к значительному увеличению записанного в дневник «хорошего периода включения» (периода включения без беспокоящей дискинезии, который представляет собой комбинацию записанного в дневник периода включения без дискинезии и записанного в дневник периода включения с небеспокоящей дискинезией). Данные результаты кратко представлены в таблице 8.

[0875] На исходном уровне средний хороший период включения составлял 10,5 часов и средний период выключения составлял 4,6 часов. Среднее количество лекарственных средств от болезни Паркинсона на исходном уровне составляло 1,526 мг эквивалентов леводопы для перорального введения в сутки.

[0876] После введения AAV2-hAADC у пациентов из групп 1 - 3 происходило устойчивое увеличение записанного в дневник хорошего периода включения (периода включения без беспокоящей дискинезии) (фиг. 6). В группе 1 происходило улучшение в среднем на 1,6 часа (15%) относительно исходного уровня, отмеченное через 12 месяцев после введения, улучшение на 2,3 часа (22%) через 24 месяца и улучшение на 2,0 часа (19%) через 36 месяцев. В группе 2 происходило улучшение на 2,2 часа (20,5%) через 6 месяцев,

улучшение на 3,2 часа (30%) через 12 месяцев, улучшение на 3,5 часа (33%) через 18 месяцев и улучшение на 2,7 часа (25%) через 24 месяца. В группе 3 происходило улучшение на 1,5 часа (14,5%) через 6 месяцев и через 12 месяцев и улучшение на 1,8 часа (17,5%) через 18 месяцев.

[0877] Результаты для двух групп пациентов с наиболее высокой дозой (группы 2 и 3, n=10) были благоприятны. На исходном уровне средний хороший период включения составлял 10,5 часов и средний период выключения составлял 4,5 часа. В группах 2 и 3 происходило улучшение на 1,85 часа (17,5%) в хороший период включения через 6 месяцев, улучшение на 2,4 часа (22%) через 12 месяцев и улучшение на 2,7 часа (25%) через 18 месяцев. В меньшей группе из семи пациентов из групп 2 и 3 (ограниченной тяжестью дискинезии и минимальным периодом выключения на исходном уровне) на исходном уровне средний хороший период включения составлял 10,1 часа, с улучшением на 1,7 часа (17%) через 6 месяцев, улучшением на 2,8 часа (27%) через 12 месяцев и улучшением на 2,5 часа (24,5%) через 18 месяцев.

[0878] В отношении указанного в дневнике периода выключения, в группе 1 наблюдалось уменьшение на 1,7 часа (35%) относительно исходного уровня указанного в дневнике периода выключения через 36 месяцев. В группе 2 наблюдалось уменьшение на 2,7 часа (64%) относительно исходного уровня указанного в дневнике периода выключения через 18 месяцев и уменьшение на 2,2 часа (52%) через 24 месяца. В группе 3 наблюдалось уменьшение на 0,6 часа (13%) относительно исходного уровня указанного в дневнике периода выключения через 12 месяцев и уменьшение на 1,4 часа (30%) относительно исходного уровня указанного в дневнике периода выключения через 18 месяцев. Результаты для двух групп пациентов с наиболее высокой дозой (группы 2 и 3, n=10), средний период выключения у которых на исходном уровне составлял 4,5 часа, включали уменьшение на 1,2 часа (27%) периода выключения через 6 месяцев, уменьшение на 1,4 часа (31,5%) через 12 месяцев и уменьшение на 2,0 часа (46%) через 18 месяцев.

[0879] Результаты для двух групп пациентов с наиболее высокой дозой (группы 2 и 3, n=10) были благоприятными в отношении указанного в дневнике объединенного периода выключения и периода включения с беспокоящей дискинезией. На исходном уровне средний указанный в дневнике объединенный период выключения и период включения с беспокоящей дискинезией составлял 5,5 часов. В группах 2 и 3 происходило уменьшение на 1,9 часа (35%) через 6 месяцев, уменьшение на 2,4 часа (46%) через 12 месяцев и уменьшение на 2,6 часа (47%) через 18 месяцев. В меньшей группе из семи пациентов из групп 2 и 3 (ограниченной тяжестью дискинезии и минимальным периодом выключения на

исходном уровне) на исходном уровне среднее значение составляло 5,9 часа, с уменьшением на 1,7 часа (29%) через 6 месяцев, уменьшением на 2,8 часа (46%) через 12 месяцев и уменьшением на 2,5 часа (39%) через 18 месяцев.

[0880] Проценты рассчитаны на основании среднего значения изменений у отдельного пациента относительно исходного уровня у данного пациента.

Таблица 8. Записанный в дневник период включения и выключения за 16 часовой период бодрствования.

Группа 1 (n=5)	Исходный уровень	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Записанный в дневник период включения с беспокоящей дискинезией	0,6	1,7	0,4	0,2	0,2
Записанный в дневник период включения с небеспокоящей дискинезией	5,4	5,3	6,7	5,8	2,6
Записанный в дневник период включения без дискинезии	5,1	4,8	5,4	7,0	9,7
Записанный в дневник хороший период включения	10,5	10,1	12,1	12,8	12,3
Записанный в дневник период выключения	4,9	4,1	3,6	3,1	3,5

Группа 2 (n=5)	Исходный уровень	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев	24 месяцев
Записанный в дневник период включения с беспокоящей дискинезией	1,1	0,0	0,1	0,4	0,0
Записанный в дневник период включения с небеспокоящей дискинезией	4,9	3,2	4,2	3,3	6,4
Записанный в дневник период включения без дискинезии	5,8	9,7	9,7	10,9	7,3
Записанный в дневник хороший период включения	10,7	12,9	13,9	14,2	13,7
Записанный в дневник период выключения	4,2	3,1	2,0	1,5	2,3

Группа 3 (n=5)	Исходный уровень	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Записанный в дневник период включения с беспокоящей дискинезией	1,0	0,8	0,0	0,6
Записанный в дневник период включения с небеспокоящей дискинезией	2,2	1,7	2,1	2,2

Группа 3 (n=5)	Исходный уровень	6 месяцев	12 месяцев	18 месяцев
Записанный в дневник период включения без дискинезии	8,1	10,1	9,8	9,9
Записанный в дневник хороший период включения	10,3	11,8	11,9	12,1
Записанный в дневник период выключения	4,7	3,4	4,1	3,3

[0881] Двигательный ответ пациента оценивали клинически на момент включения в исследование и каждые 6 месяцев по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS), часть II (Моторные аспекты повседневной жизни), и UPDRS, часть III (Исследование двигательных функций) (фиг. 7 и фиг. 8).

[0882] Для UPDRS II, среднее ± стандартная ошибка среднего (СО) баллов по UPDRS II для выключения действия лекарственного средства уменьшилось на 3,4 ± 1,2 единиц в группе 2 и на 4,4±1,4 единиц в группе 3 через 12 месяцев.

[0883] В отношении баллов III части UPDRS в состоянии «включения» действия лекарственного средства (фиг. 7), исходные значения были следующими: группа 1 (7,6), группа 2 (17,0) и группа 3 (16,0). Для группы 1 баллы по UPDRS III для включения увеличились относительно исходного уровня на 1,6 через 6 месяцев, на 1,8 через 12 месяцев, на 0,4 через 24 месяца и на 0,8 через 36 месяцев. Для группы 2 баллы по UPDRS III для включения улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 9,6 через 6 месяцев и 12 месяцев и на 12,0 через 24 месяца. Для группы 3 баллы по UPDRS III для включения улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 8,6 через 6 месяцев и на 6,8 через 12 месяцев.

[0884] В отношении баллов III части UPDRS в состоянии «выключения» действия лекарственного средства (фиг. 8), исходные значения были следующими: группа 1 (37,2), группа 2 (35,8) и группа 3 (38,2). Для группы 1 баллы по UPDRS III для выключения улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 15,6 через 6 месяцев, на 16,4 через 12 месяцев, на 15,6 через 24 месяца и на 17,3 через 36 месяцев (значение через 36 месяцев составляло 19,0 после исключения выпадающих результатов). Для группы 2 баллы по UPDRS III для выключения улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 17,8 через 6 месяцев, на 17,0 через 12 месяцев и на 14,4 через 24 месяца. Для группы 3 баллы по UPDRS III для включения улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 13,6 через 6 месяцев и на 12,0 через 12 месяцев. Для двух групп пациентов с наиболее высокой дозой (группы 2 и 3, n=10), на исходном уровне среднее значение составляло 37,0, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на

15,7 через 6 месяцев и на 14,5 через 12 месяцев. Для меньшей группы из семи пациентов из групп 2 и 3 (ограниченной тяжестью дискинезии и минимальным периодом выключения на момент включения в исследование), на исходном уровне среднее значение составляло 34,1, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 15,3 через 6 месяцев и на 13,7 через 12 месяцев.

[0885] Улучшение состояния пациента по модифицированной оценочной шкале Хена-Яра (mH&Y) оценивали через 12 месяцев, по сравнению со значениями на момент включения в исследование (фиг. 9). На момент включения в исследование 13 пациентов находились на стадии 3 и 2 пациента находились на стадии 4, следовательно, средняя стадия по mH&Y составляла 3,13. Через 12 месяцев после введения AAV2-hAADC 1 пациент находился на стадии 1, 11 пациентов находились на стадии 2 и 3 пациента находились на стадии 2,5, следовательно, средняя стадия по mH&Y составляла 2,03. Такое уменьшение средней стадии по mH&Y со стадии 3,13 до стадии 2,03 коррелировало с приблизительно 87 месяцами (7,25 годами) улучшения прогрессирования заболевания у пациентов, которых лечили AAV2-hAADC, через 12 месяцев.

[0886] Качество жизни пациентов оценивали, используя заполненный пациентом опросник из 39 пунктов по болезни Паркинсона (PDQ-39), который представляет собой опросник из 39 пунктов для измерения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, у пациентов с болезнью Паркинсона. Введение AAV2-hAADC улучшало (уменьшало) балл пациентов по PDQ-39 на среднее изменение от момента включения в исследование до 12 месяцев на 8,4 и 9,1 для групп 2 и 3, соответственно (фиг. 10). Среднее улучшение балла по PDQ-39 для группы 1 составляло 2,9 через 6 месяцев, 1,9 через 12 месяцев, 0,8 через 24 месяца и 0,9 через 36 месяцев.

[0887] Для двух групп пациентов с наиболее высокой дозой (группы 2 и 3, n=10) средний балл по PDQ-39 улучшился (уменьшился) на 4,8 через 6 месяцев и на 8,8 через 12 месяцев. Для меньшей группы из семи пациентов из групп 2 и 3 (ограниченной тяжестью дискинезии и минимальным периодом выключения на момент включения в исследование) средний балл по PDQ-39 улучшился (уменьшился) на 2,5 через 6 месяцев и на 8,8 через 12 месяцев.

[0888] Оценка с помощью PDQ-39 свидетельствовала о том, что лечение AAV2-hAADC улучшило качество жизни пациентов дозозависимым и клинически значимым образом.

[0889] Качество жизни пациентов оценивали, используя шкалу оценки врачом общего впечатления об изменении состояния (CGI-C) и шкалу оценки пациентом общего впечатления об изменении состояния (PGI-C). Результаты CGI-C представлены на фиг. 11a; результаты PGI-C представлены на фиг. 11b.

[0890] В совокупности полученные результаты показывают, что повышается активность фермента AADC и достигаются клинически значимые улучшения после однократного введения AAV2-hAADC в переносимых высоких концентрациях и объемах дозировки.

[0891] Без привязки к теории, возможно, что лечение AADC позволяет улучшенное превращение эндогенной леводопы в оставшихся дофаминергических нигростриатных аксонах. Также возможно, что лечение AADC повышает долговременный ответ на леводопу, вероятно, позволяя более эффективное и равномерное превращение в дофамин в скорлупе.

Пример 6. Улучшение ответа на внутривенное введение леводопы у пациентов с флуктуациями моторных реакций.

[0892] Тринадцати участникам вводили AAV2-hAADC (геном вектора, содержащий SEQ ID NO: 979. в капсиде серотипа AAV2); группа 1: 5 субъектов получили среднюю общую дозу генотерапевтического средства AADC, приблизительно равную $7,5\times10^{11}$ геномов вектора (гв); группа 2: 5 субъектов получили среднюю общую дозу генотерапевтического средства AADC, приблизительно равную $1,5\times10^{12}$ гв; и группа 3 (n=3): 3 субъекта получили среднюю общую дозу генотерапевтического средства AADC, приблизительно равную $4,7\times10^{12}$ гв. Пациенты в практически определенном состоянии выключения также получили в/в инфузию леводопы как до, так и приблизительно через 6 месяцев после введения AAV2-hAADC.

[0893] В следующие дни пациенты получили либо пороговую (0,6 мг/мл; низкодозовую (Н)), либо сверхпороговую (1,2 мг/мл; высокодозовую (В)) в/в инфузию леводопы, которую вводили при скорости 1 мл/кг/ч в течение 2 часов. Для порядка и порога в/в введения дозы леводопы использовали рандомизирование и двойное ослепление (НВНВ, НВВН, ВНВН, ВННВ). Уровни дозировки и последовательности для каждой группы участников кратко представлены в таблице 9.

Таблица 9. Уровни дозировки в/в введения леводопы.

Группа	Общее количество пациентов	Введенная максимальная совокупная доза	Последовательность лечения (количество пациентов)			
			НВНВ	НВВН	ВНВН	ВННВ
1	5	$7,5 \times 10^{11}$ гв	1	2	0	2
2	5	$1,5 \times 10^{12}$ гв	1	1	2	1
3	3	$4,7 \times 10^{12}$ гв	1	1	0	1
Всего	13	--	3	4	2	4

[0894] Карбидопу (25 мг) вводили перорально за 1 - 2 часа до, во время и через 1 - 2 часа после инфузии. Двигательный ответ участников измеряли с помощью UPDRS III (время до изменения на 30% и продолжительность 30%-ных ответов); брадикинезию измеряли по скорости постукивания пальцем; и дискинезию измеряли с помощью балльной оценки по Шкале оценки патологических непроизвольных движений (AIMS). Фармакокинетику оценивали каждые 30 минут после в/в введения леводопы.

[0895] Во всех трех группах пациентов продолжительность и величину изменения ответа на в/в введение леводопы по UPDRS III анализировали, используя AUC, от исходного уровня до 6,5 часов. Результаты для группы 1 представлены на фиг. 12a; результаты для группы 2 представлены на фиг. 12b и результаты для группы 3 представлены на фиг. 12c.

[0896] Для низкодозового в/в введения леводопы (порогового) AUC увеличивалась на 168% от момента перед введением до 6 месяцев после введения AAV2-hAADC. Для высокодозового введения леводопы (сверхпорогового) AUC увеличивалась на 67%. Результаты кратко представлены в таблице 10 (результаты представляют собой средние значения (± стандартная ошибка) областей под кривой среди субъектов, причем отрицательные значения указывают на улучшение баллов по шкале UPDRS).

Таблица 10. Анализ AUC UPDRS III для пороговых и сверхпороговых внутривенных инфузий леводопы в исходный момент и через 6 месяцев после введения AAV2-hAADC

		Группа **1** $7,5x10^{11}$ гв (N = 5)	Группа **2** $1,5x10^{12}$ гв (N = 5)	Группа **3** $4,7x10^{12}$ гв (N=3)
Пороговое (0,6 мг/кг/ч) в/в введение леводопы	Исходный момент	-22,1 (9,7)	-21,8 (5,9)	-16,1 (11,4)
	После AAV2-hAADC	-60,4 (27,5)	-52,0 (19,4)	-51,1 (19,7)
Сверхпороговое (1,2 мг/кг/ч) в/в введение леводопы	Исходный момент	-72,8 (13,1)	-45,0 (13,5)	-41,1 (13,8)
	После AAV2-hAADC	-111,8 (41,5)	-89,7 (20,4)	-60,7 (25,0)

[0897] Измеряли время до ответа (ВДО) на в/в введение леводопы, которое определяют как изменение ≥30% относительно такового перед введением дозы. Результаты кратко представлены в таблице 11 и показаны на фиг. 13. ВДО значительно уменьшилось в обеих

группах 2 и 3 при обеих в/в дозах леводопы. В низкодозовой группе группы 2 время до ответа на леводопу составляло 59 минут, тогда как указанное время для ответа перед введением дозы составляло 109 минут. Аналогично, в высокодозовой группе группы 2 время до ответа на леводопу уменьшалось до 30 минут от такового перед введением дозы, составляющего 104 минуты. Сходные уменьшения наблюдали в группе 3 и низкодозовой группе группы 1.

Таблица 11. Время (мин) до ответа (изменение UPDRS относительно балла перед введением дозы >30%) для доз леводопы и групп (среднее)

	Группа 1		**Группа 2**		**Группа 3**	
	Низкая доза L-ДОФА	**Высокая доза L-ДОФА**	**Низкая доза L-ДОФА**	**Высокая доза L-ДОФА**	**Низкая доза L-ДОФА**	**Высокая доза L-ДОФА**
До введения дозы	90	48	109	104	127	53
После AADC	65	59	59	30	19	36

[0898] Измеряли продолжительность ответа (ПрО) на в/в введение леводопы, которую определяют как изменение ≥30% относительно такового перед введением дозы. Результаты представлены на фиг. 14.

[0899] Брадикинезию измеряли по скорости постукивания пальцем. Результаты кратко представлены в таблице 12.

Таблица 12. Скорость постукивания пальцем после в/в введения леводопы.

	Пороговая (низкая)		**Сверхпороговая (высокая)**	
	Исходный момент	**После AAV2-hAADC**	**Исходный момент**	**После AAV2-hAADC**
AUC, среднее (±СО)				
Группа 1	20,3 (21,1)	105,0 (116,0)	89,8 (72,9)	217,8 (214,3)
Группа 2	81,5 (80,1)	161,0 (112,5)	125,2 (115,0)	212,7 (113,7)
Группа 3	32,4 (30,9)	85,0 (79,2)	60,8 (60,8)	161,9 (143,8)
Максимальный ответ, среднее (±СО)				
Группа 1	142,4 (22,9)	165,8 (38,2)	163,6 (26,1)	182,6 (39,7)

Группа 2	169,2 (43,1)	187,4 (47,7)	173,2 (49,8)	186,2 (40,8)
Группа 3	140,3 (11,8)	150,0 (7,9)	145,3 (5,1)	156,7 (7,2)
Скорость начала, среднее (±СО)				
Группа 1	1,2 (8,6)	6,4 (3,2)	25,4 (37,8)	27,8 (23,5)
Группа 2	9,4 (29,7)	22,6 (24,1)	14,4 (18,6)	28,8 (23,6)
Группа 3	0,3 (7,0)	-1,7 (22,5)	15,7 (23,5)	7,5 (4,9)

[0900] Дискинезию измеряли с помощью балльной оценки по Шкале оценки патологических непроизвольных движений (AIMS). Результаты кратко представлены в таблице 13.

Таблица 13. Скорость постукивания пальцем после в/в введения леводопы.

	Пороговая (низкая)		**Сверхпороговая (высокая)**	
	Исходный момент	**После AAV2-hAADC**	**Исходный момент**	**После AAV2-hAADC**
AUC, среднее (±СО)				
Группа 1	2,7 (3,2)	22,5 (14,7)	9,5 (8,6)	29,1 (12,1)
Группа 2	7,8 (6,3)	13,5 (7,3)	16,6 (7,4)	27,1 (12,1)
Группа 3	4,0 (6,9)	12,3 (18,8)	22,3 (19,6)	31,0 (37,1)
Максимальный ответ, среднее (±СО)				
Группа 1	2,6 (2,9)	7,2 (5,4)	10,4 (4,7)	11,4 (2,2)
Группа 2	4,8 (3,3)	7,8 (2,3)	6,2 (2,2)	10,2 (4,0)
Группа 3	5,0 (8,7)	9,3 (9,1)	7,0 (10,4)	10,0 (10,6)
Скорость начала, среднее (±СО)				
Группа 1	0 (0)	0,8 (1,1)	3,8 (4,4)	6,0 (4,2)
Группа 2	1,8 (2,5)	2,8 (4,4)	3,0 (4,1)	5,4 (4,2)
Группа 3	0,3 (0,6)	2,7 (3,1)	1,0 (1,7)	2,7 (3,1)

[0901] Сходные паттерны увеличения AUC после инфузии AADC наблюдали при измерении брадикинезии и дискинезии. Полученные результаты означают, что у пациентов, которых лечили AADC, выявляли заметное изменение в ответе на в/в введение леводопы

после введения AADC для всех трех мер двигательного ответа, включая более быстрое начало и большую продолжительность действия. Также наблюдали дозозависимое влияние AADC на ответ на в/в введение леводопы.

Пример 7. Постериорное введение AAV2-hAADC для лечения болезни Паркинсона.

[0902] Однократное введение AAV2-hAADC (геном вектора, содержащий SEQ ID NO: 979 в капсиде серотипа AAV2) осуществляли 8 пациентам в группе пациентов 4 с прогрессирующей болезнью Паркинсона и приводящими к потере дееспособности моторными флуктуациями (продолжительность заболевания ≥5 лет). AAV2-hAADC состоял из рекомбинантного AAV2, несущего дезоксирибонуклеиновую кислоту, комплементарную гену AADC человека, под контролем промотора немедленно-ранних генов цитомегаловируса, как описано в примере 1. Исследуемое лекарственное средство было предоставлено в стерильном составе с фосфатно-солевым буферным раствором и 0,001% плюрониловой кислотой (F-68) в аликвотах по 0,5 мл при исходной концентрации 4,9 x 10^{12} гв/мл (со вспомогательным веществом для разведения до конечной концентрации дозы). Критерии определения пригодности к участию в исследовании (включая критерии исключения) аналогичны таковым для исследования, представленного в примере 5. Параметры на момент включения в исследование для группы 4 и группы 4* (n=4, UDysRS ≤ 30, без расстройства контроля над побуждениями) представлены в таблице 14 (средние значения).

Таблица 14. Параметры на момент включения в исследование для группы 4.

	Группа 4	Группа 4*
Возраст (лет)	56,8	58,5
БП Продолжительность (годы)	9,2	8,2
Выключение по UPDRS II	15,3	15,0
Включение по UPDRS II	3,5	3,0
Выключение по UPDRS III	34,9	36,3
Включение по UPDRS III	11,4	13,8
Выключение согласно дневнику (часы)	6,8	7,2
Хорошее включение согласно дневнику (часы)	9,1	8,8
Стадия по Хен и Яру	Стадия 2,5 (4); стадия 3 (4)	Стадия 3 (4)

Балл по UDysR	22,8	16,0
ЭЛД (мг)	1500,9	1187,9

[0903] Семь участников получили однократное введение вектора AAV2-hAADC в день 0, в целевом объеме вплоть до 1800 мкл на скорлупу при концентрации 2,6 x 10^{12} гв/мл (целевая совокупная доза вплоть до 9,4 x 10^{12} гв). Клинические концентрации и уровни дозировки для группы пациентов 4 кратко представлены в таблице 15.

Таблица 15. Уровни дозировки в группе 4.

Пациент	Средний введенный объем	Концентрация	Введенная максимальная совокупная доза
100.201	715 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	3,72 x 10^{12} гв
100.202	500 мкл на скорлупу	8,3 x 10^{11} гв/мл	8,30 x 10^{11} гв
200.201	1144 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	5,95 x 10^{12} гв
200.202	1265 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	6,58 x 10^{12} гв
200.204	829 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	4,31 x 10^{12} гв
300.201	1240 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	6,45 x 10^{12} гв
400.202	1500 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	7,80 x 10^{12} гв
400.203	1500 мкл на скорлупу	2,6 x 10^{12} гв/мл	7,80 x 10^{12} гв

[0904] В таблице 15 показано, что участник 100.202 получил меньшую концентрацию генома вектора, чем другие участники. Это соответствовало запланированной процедуре и не обусловлено соображениями безопасности. Результаты для участника 100.202, в целом, включали в результирующие средние, причем результаты «анализа чувствительности» также рассчитывали, когда это целесообразно, с исключением участника 100.202.

[0905] Интервенционную МРТ использовали для контролирования процедур интракраниальной инфузии в реальном времени, чтобы добиться целевой доставки AAV2-hAADC. Для улучшения МРТ-визуализации инфузии внутри головного мозга, добавляли небольшое количество гадотеридола (1 - 2 мМ) в раствор дозы AAV2-hAADC непосредственно перед введением. Вектор AAV2-hAADC доставляли сзади (через теменно-затылочный доступ) в обе скорлупы вдоль длинной оси скорлупы (до заднего хвоста) в рамках одного хирургического вмешательства. Доставку осуществляли посредством канюли со ступенчатым кончиком SmartFlow™ для нейровентрикулярной инъекции и аспирации, соединенной с инфузионными насосами Medfusion 3500, направляемой посредством прикрепленной к черепу SmartFrame® с помощью нейронавигационной системы Clearpoint® (MRI Interventions, Inc., Ирвайн, Калифорния). Применяли улучшенную конвекцией доставку (CED), с уплотненной доставкой и возрастающей скоростью инфузии (1 - 30 мкл/мин), чтобы максимизировать распределение вектора

внутри мишени, и постепенным продвижением кончика канюли на всем протяжении инфузии CED. Среднее суммарное время процедуры доставки (с момента анестезии и подготовки пациента до перевода пациента в послеоперационную палату для восстановления) составляло приблизительно 10 часов (минимум – 8:28; максимум – 11:27). Средние интервалы времени для каждого этапа процедуры доставки описаны далее (часы:минуты): анестезия и подготовка пациента (1:04); навигация посредством иМРТ (3:37); разрез и размещение канюли (1:15); доставка AAV2-hAADC (3:01); закрытие разреза (0:25) и перевод в послеоперационную палату (0:39). Временные интервалы для процедуры доставки для каждого пациента представлены на фиг. 15. Среднее время проведения инфузии для группы 4 в примере 7 было приблизительно на 2 часа меньше, чем среднее время проведения инфузии для групп 1 - 3 в примере 5.

[0906] AAV2-hAADC хорошо переносился без связанных с вектором серьезных нежелательных явлений. Результаты лечения оценивали с помощью различных способов, включая определение распределения вектора в скорлупе, измерение экспрессии и активности AADC, изменения в лекарственных средствах для лечения болезни Паркинсона (эквивалентной леводопе дозе), заполненные пациентами дневники и опросник качества жизни.

[0907] AAV2-hAADC вводили путем инфузии совместно с гадотеридолом, чтобы позволить визуализацию распределения вектора. Охват скорлупы измеряли на изображениях МРТ (MP-RAGE; время экспозиции 3 минуты), полученных во время процедуры улучшенной конвекцией доставки. Проводили расчеты общего объема распределения гадотеридола, процента скорлупы, охваченной гадотеридолом, и процента распределения гадотеридола, содержащегося внутри скорлупы (программное обеспечение iPlan Flow; Brainlab AG, Мюнхен, Германия). Уровни охвата скорлупы кратко представлены в таблице 16.

Таблица 16. Уровни охвата скорлупы.

Пациент	Общий охват скорлупы	Охват заднего отдела скорлупы
100.201	62,3%	69,9%
100.202	51,1%	65,9%
200.201	53,4%	67,0%
200.202	58,3%	84,5%
200.204	57,4%	84,9%
300.201	57,4%	84,5%
400.202	41,0%	77,2%
400.203	47,1%	74,2%

[0908] На фиг. 2 показано, что средний общий охват скорлупы для группы участников 4 составлял 53,5% (максимум 62,3%); и средний охват заднего отдела скорлупы составлял 76,0% (максимум 84,9%). Средний охват переднего отдела скорлупы составлял приблизительно 30%.

[0909] Оценку экспрессии и активности AADC в скорлупе осуществляли, применяя позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с применением [^{18}F] фтор-L-дигидроксифенилаланина (или ^{18}F-ДОФА), который показывает способность превращать леводопу в дофамин. Сканированные изображения получали до (исходный уровень) и приблизительно через 2 - 7 месяцев после инфузии, причем кадры визуализации были получены через 65 - 75 мин после введения ^{18}F-ДОФА.

[0910] При ^{18}F-ДОФА ПЭТ срединные отношения стандартизированного показателя накопления (СПН-1) на исходном уровне составляли 0,93 (диапазон от 0,6 до 1,0) и повышались до 1,6 (от 1,0 до 2,1) после введения AAV2-hAADC (через 2 - 7 месяцев), поглощение F-ДОФА было аналогично таковому у здоровых взрослых. Это представляло повышение в среднем на 77% поглощения ^{18}F-ДОФА относительно исходного уровня и отражалось снижением на 33% потребности в лекарственных средствах от болезни Паркинсона. На результатах для участника 400.202 был виден артефакт ПЭТ, который объяснялся движением во время сканирования (изменение на 24,1%), вследствие проблемы с анализом сканированного изображения, обусловленной движением. У остальных участников в группе 4 наблюдалось повышение на 85% поглощения ^{18}F-ДОФА относительно исходного уровня и снижение на 27,8% потребности в лекарственных средствах от болезни Паркинсона (поддерживалось в течение 12 месяцев).

[0911] Изменения в лекарственных средствах от болезни Паркинсона допускались в случае повышенной дискинезии, других побочных эффектов дофаминергических лекарственных средств или снижения потребности в данных лекарственных средствах. Лекарственные средства от болезни Паркинсона были стандартизированы по эквивалентным леводопе дозам (ЭЛД). Наблюдали улучшения двигательной функции пациента, используя доступ по задней траектории, со значительным снижением перорального приема пациентом леводопы и эквивалентных лекарственных средств, аналогично результатам, наблюдаемым для групп 2 и 3 в примере 5.

[0912] Результаты кратко представлены в таблице 17 (средние значения для целых групп пациентов).

Таблица 17. Изменение относительно исходного уровня эквивалентной леводопе дозы (ЭЛД) для разных групп пациентов.

	Группа 4 (N=8)	**Группа 4*** (N=4)
Исходный уровень	1500,9 (179,2)	1187,9 (144,8)
3 месяца	-446,2 (100,3)	-457,1 (83,6)
6 месяцев	-417,1 (92,0)	-240,4 (29,6)
9 месяцев	-430,5 (86,0)	-244,9 (66,1)
12 месяцев	-405,4 (116,0)	-157,4 (36,2)

[0913] Лечение AAV2-hAADC также привело к улучшению двигательной функции пациента через шесть месяцев по множеству оценок клинически значимым образом, включая заполненные пациентами дневники, периоды как включения, так и выключения и период включения без беспокоящей дискинезии согласно Дневнику оценки двигательных функций Хаузера, Унифицированные шкалы оценки болезни Паркинсона и критерии качества жизни. Результаты согласовывались с результатами из групп 2 и 3 в примере 5.

[0914] После введения AAV2-hAADC у пациентов в группе 4 (n=8) происходило увеличение записанного в дневник хорошего периода включения с исходного уровня 9,05 (период включения без беспокоящей дискинезии) (фиг. 6). В группе 4 происходило улучшение (увеличение) хорошего периода включения относительно с исходного уровня в среднем на 2,19 часа через 3 месяца, на 1,82 часа через 6 месяцев, на 2,34 часа через 9 месяцев и на 1,74 часа через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) происходило улучшение (увеличение) хорошего периода включения относительно с исходного уровня (8,74 часов) в среднем на 3,53 часа через 3 месяца, на 3,86 часа через 6 месяцев, на 4,49 часа через 9 месяцев и на 3,19 часа через 12 месяцев после введения.

[0915] В отношении указанного в дневнике периода выключения, у пациентов в группе 4 (n=8) происходило уменьшение записанного ими в дневник периода выключения с исходного уровня 6,82 часов. В группе 4 происходило улучшение (уменьшение) периода выключения относительно исходного уровня в среднем на 2,52 часа через 3 месяца, на 2,56 часа через 6 месяцев, на 3,01 часа через 9 месяцев и на 2,17 часа через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) происходило улучшение (уменьшение) периода выключения относительно исходного уровня (7,26) в среднем на 3,76 часа через 3 месяца, на 3,90 часа через 6 месяцев, на 4,72 через 9 месяцев и на 3,19 часа через 12 месяцев после введения.

[0916] В отношении баллов UPDRS II в состоянии «включения» действия лекарственного средства (n=8), в группе 4 исходные значения составляли 3,5, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 0,9 через 3 месяца, на 0,0 через 6 месяцев, на 1,4 через 9 месяцев и на 1,0 через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) исходные значения составляли 3,0, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 1,5 через 3 месяца, на 1,0 через 6 месяцев, на 1,8 через 9 месяцев и на 0,8 через 12 месяцев после введения.

[0917] В отношении баллов UPDRS II в состоянии «выключения» действия лекарственного средства (n=8), в группе 4 исходные значения составляли 15,3, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 3,6 через 3 месяца, на 3,8 через 6 месяцев, на 3,3 через 9 месяцев и на 3,3 через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) исходные значения составляли 15,0, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 3,0 через 3 месяца, на 4,5 через 6 месяцев, на 3,3 через 9 месяцев и на 3,5 через 12 месяцев после введения.

[0918] В отношении баллов UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства (фиг. 7, n=8), в группе 4 исходные значения составляли 11,4, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 1,5 через 3 месяца, на 0,5 через 6 месяцев, на 0,6 через 9 месяцев и на 1,3 через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) исходные значения составляли 13,8, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 4,0 через 3 месяца, на 2,5 через 6 месяцев, на 0,5 через 9 месяцев и на 1,5 через 12 месяцев после введения.

[0919] В отношении баллов UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства (фиг. 8, n=8), в группе 4 исходные значения составляли 34,9, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 8,2 через 3 месяца, на 9,6 через 6 месяцев, на 9,5 через 9 месяцев и на 9,4 через 12 месяцев после введения. В группе 4* (n=4) исходные значения составляли 36,3, и баллы улучшились (уменьшились) относительно исходного уровня на 5,5 через 3 месяца, на 9,5 через 6 месяцев, на 9,5 через 9 месяцев и на 10,8 через 12 месяцев после введения.

[0920] Качество жизни пациентов оценивали, применяя заполненный пациентом опросник из 39 пунктов по болезни Паркинсона (PDQ-39), который представляет собой опросник из 39 пунктов для измерения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, у пациентов с болезнью Паркинсона. Введение AAV2-hAADC улучшало (уменьшало) балл пациентов по PDQ-39 путем изменения среднего значения (28,5) на 14,1 через 6 месяцев, на 9,6 через 9 месяцев и на 7,6 через 12 месяцев после введения. Для группы

4* (n=4), введение AAV2-hAADC улучшало (уменьшало) балл пациентов по PDQ-39 путем изменения среднего значения (25,8) на 14,3 через 6 месяцев, на 13,4 через 9 месяцев и на 12,6 через 12 месяцев после введения.

[0921] Качество жизни пациентов оценивали, используя шкалу оценки врачом общего впечатления об изменении состояния (CGI-C). Исходные результаты CGI-C представлены на фиг. 11a. Через 3 месяца у 3 пациентов наблюдалось «очень сильное улучшение», у 4 пациентов наблюдалось «сильное улучшение», и у 1 пациента наблюдалось «минимальное ухудшение». Через 6 месяцев у 3 пациентов наблюдалось «очень сильное улучшение», у 4 пациентов наблюдалось «сильное улучшение», и у 1 пациента наблюдалось «минимальное улучшение». Через 9 месяцев у 3 пациентов наблюдалось «очень сильное улучшение», у 3 пациентов наблюдалось «сильное улучшение», у 1 пациента наблюдалось минимальное улучшение, и 1 пациент был «без изменений». Через 12 месяцев у 3 пациентов наблюдалось «очень сильное улучшение», у 3 пациентов наблюдалось «сильное улучшение», 1 пациент был «без изменений», и у 1 пациента наблюдалось «минимальное ухудшение».

[0922] Качество жизни пациентов оценивали, используя шкалу оценки пациентом общего впечатления об изменении состояния (PGI-C). Исходные результаты PGI-C представлены на фиг. 11b. Через 3 месяца 5 пациентов наблюдали «сильное улучшение», 2 пациента наблюдали «минимальное улучшение» и 1 пациент был «без изменений». Через 6 месяцев 1 пациент наблюдал «очень сильное улучшение», 6 пациентов наблюдали «сильное улучшение» и 1 пациент наблюдал «минимальное улучшение». Через 9 месяцев 1 пациент наблюдал «очень сильное улучшение» и 7 пациентов наблюдали «сильное улучшение». Через 12 месяцев 7 пациентов наблюдали «сильное улучшение» и 1 пациент наблюдал «минимальное улучшение».

[0923] Улучшение состояния пациента по модифицированной оценочной шкале Хена-Яра (mH&Y) оценивали через 3, 6, 9 и 12 месяцев, по сравнению с исходными значениями (таблица 14). На момент включения в исследование в группе 4 (n=8) 4 пациента находились на стадии 3 и 4 пациента находились на стадии 2,5. Через 3 месяца 7 пациентов находились на стадии 2, и 1 пациент находился на стадии 3. Через 6 месяцев 6 пациентов находились на стадии 2, и 2 пациента находились на стадии 2,5. Через 9 месяцев 7 пациентов находились на стадии 2, и 1 пациент находился на стадии 2,5. Через 12 месяцев 4 пациента находились на стадии 2, 3 пациента находились на стадии 2,5, и 1 пациент находился на стадии 3. На момент включения в исследование в группе 4* (n=4) 4 пациента находились на стадии 3. Через 3 месяца 3 пациента находились на стадии 2, и 1 пациент находился на стадии 3. Через 6 месяцев 2 пациента находились на стадии 2, и 2 пациента находились на

стадии 2,5. Через 9 месяцев 3 пациента находились на стадии 2, и 1 пациент находился на стадии 2,5. Через 12 месяцев 1 пациент находился на стадии 2, 2 пациента находились на стадии 2,5, и 1 пациент находился на стадии 3.

[0924] В совокупности, полученные результаты позволяют предположить, что контролируемое иМРТ хирургическое вмешательство в комбинации с задним введением с применением постепенной CED вдоль длинной оси скорлупы обеспечивает быстрое осуществление нейрохирургической доставки AADC для генотерапии, что приводит к уменьшению длительности операции и повышению охвата мишени. Данный хирургический подход приводил к значительно большему распределению внутри относительно тонкого посткомиссурального участка скорлупы и к возможности постепенного продвижения кончика канюли за пределы путей периваскулярного пропотевания.

Пример 8. Корреляция между повышенным охватом вектором и повышенным поглощением 18F-ДОФА.

[0925] Срединные стандартизированные значения поглощения при ^{18}F-ДОФА ПЭТ для групп 1 - 4 коррелировали с соответствующим охватом скорлупы вектором у пациентов в группах 1 - 4. Результаты представлены на фиг. 16. Результаты показывают сильную корреляцию между повышенным охватом вектором и повышенным поглощением ^{18}F-ДОФА.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ введения фармацевтической композиции субъекту, причем указанный способ включает: введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей частицу аденоассоциированного вируса (AAV), которая содержит капсид AAV2 и геном вектора, причем геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, которая по меньшей мере на 97% идентична последовательности SEQ ID NO: 979.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что геном вектора содержит SEQ ID NO: 979.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что геном вектора состоит из SEQ ID NO: 979.

4. Способ по любому из пп. 1 - 3, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят субъекту путем постериорного хирургического введения путем инфузии в по меньшей мере одну скорлупу субъекта; и при этом средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет по меньшей мере 50%.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что постериорное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 50 - 65%.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 50 - 60%.

8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 55 - 65%.

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что продолжительность операции составляет 7 - 10 часов.

10. Способ по любому из пп. 1 - 9, отличающийся тем, что продолжительность инфузии составляет 2,5 - 4,5 часа.

11. Способ по любому из пп. 1 - 3, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят субъекту путем трансфронтального хирургического введения путем инфузии в по меньшей мере одну скорлупу субъекта; и при этом средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 30 - 50%.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что трансфронтальное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 35 - 50%.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 40 - 50%.

15. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,0 x 10^{12} гв/мл до 3,0 x 10^{12} гв/мл.

16. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,4 x 10^{12} гв/мл до 2,8 x 10^{12} гв/мл.

17. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, приблизительно равную 2,6 x 10^{12} гв/мл.

18. Способ по любому из пп. 1 - 17, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1800 мкл на скорлупу.

19. Способ по любому из пп. 1 - 17, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1500 мкл на скорлупу.

20. Способ по любому из пп. 1 - 19, отличающийся тем, что совокупная доза вируса в результате введения составляет от 2,0 x 10^{12} гв/мл до 9,4 x 10^{12} гв/мл.

21. Способ по любому из пп. 1 - 19, отличающийся тем, что совокупная доза вируса в результате введения составляет от 3,5 x 10^{12} гв/мл до 8,0 x 10^{12} гв/мл.

22. Способ по любому из пп. 1 - 21, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой состав, содержащий хлорид натрия, фосфат натрия и плюрониловую кислоту F-68, и при этом pH состава составляет от 7,0 до 7,5.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что состав содержит 150 - 200 мМ хлорид натрия, 8 - 12 мМ фосфат натрия и 0,001 - 0,01% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68 при pH от 7,2 до 7,4.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что состав содержит 180 мМ хлорид натрия, 10 мМ фосфат натрия и 0,001% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68 при pH 7,3.

25. Способ лечения неврологического заболевания у субъекта, причем указанный способ включает: введение указанному субъекту фармацевтической композиции согласно способу по любому из пп. 1 - 24.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что неврологическое заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

27. Способ по любому из пп. 25 - 26, отличающийся тем, что введение фармацевтической композиции приводит к терапевтически эффективному результату.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным

уровнем более чем на 50%, что измеряют с помощью анализа ПЭТ ^{18}F-ДОФА через 2 - 7 месяцев после введения.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем составляет 50% - 85%.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что повышение активностьиферментa AADC по сравнению с исходным уровнем составляет 60% - 85%.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем составляет 70% - 85%.

32. Способ по любому из пп. 27 - 31, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 20%, что измеряют через 6 месяцев после введения.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 15% - 20% через 6 месяцев.

34. Способ по любому из пп. 27 - 33, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 30%, что измеряют через 12 месяцев после введения.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 20% - 30% через 12 месяцев.

36. Способ по любому из пп. 34 - 35, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «включения» больше 10.

37. Способ по любому из пп. 34 - 35, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «включения» составляет от 10 до 14.

38. Способ по любому из пп. 27 - 37, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 26%, что измеряют через 6 месяцев после введения.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 20% - 26% через 6 месяцев.

40. Способ по любому из пп. 27 - 39, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 33%, что измеряют через 12 месяцев после введения.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 25% - 33% через 12 месяцев.

42. Способ по любому из пп. 40 - 41, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «выключения» больше 30.

43. Способ по любому из пп. 40 - 41, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «выключения» составляет от 30 до 36,5.

44. Способ по любому из пп. 27 - 43, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев.

46. Способ по любому из пп. 27 - 45, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев.

48. Способ по любому из пп. 27 - 47, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев.

50. Способ по любому из пп. 27 - 49, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(измененная по ст.34, не для рассмотрения)

1. Способ введения фармацевтической композиции субъекту, указанный способ включает: введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей аденоассоциированный вирус (AAV), который содержит капсид AAV2 и геном вектора, причем геном вектора содержит последовательность нуклеотидов, идентичную по меньшей мере на 99% последовательности SEQ ID NO: 979.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что геном вектора содержит SEQ ID NO: 979.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что геном вектора состоит из SEQ ID NO: 979.

4. Способ по любому из пп. 1 - 3, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят субъекту путем постериорного хирургического введения путем инфузии в по меньшей мере одну скорлупу субъекта; и при этом средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет по меньшей мере 50%.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что постериорное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы фармацевтической композицией после постериорного введения составляет 50 - 65%.

7. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы фармацевтической композицией после постериорного введения составляет 50 - 60%.

8. Способ по п. 5, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы фармацевтической композицией после постериорного введения составляет 55 - 65%.

9. Способ по любому из пп. 1 - 8, отличающийся тем, что продолжительность операции составляет 7 - 10 часов.

10. Способ по любому из пп. 1 - 9, отличающийся тем, что продолжительность инфузии составляет 2,5 - 4,5 часа.

11. Способ по любому из пп. 1 - 3, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят субъекту путем трансфронтального хирургического введения путем инфузии в по

меньшей мере одну скорлупу субъекта; и при этом средний общий охват скорлупы в результате постериорного введения составляет 30 - 50%.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что трансфронтальное введение фармацевтической композиции является двусторонним как в правую скорлупу, так и в левую скорлупу субъекта в ходе одной процедуры.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 35 - 50%.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что средний общий охват скорлупы в результате трансфронтального введения составляет 40 - 50%.

15. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,0 x 10^{12} гв/мл до 3,0 x 10^{12} гв/мл.

16. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, составляющую от 2,4 x 10^{12} гв/мл до 2,8 x 10^{12} гв/мл.

17. Способ по любому из пп. 1 - 14, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит концентрацию AAV, приблизительно равную 2,6 x 10^{12} гв/мл.

18. Способ по любому из пп. 1 - 17, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1800 мкл на скорлупу.

19. Способ по любому из пп. 1 - 17, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят в объеме, составляющем до 1500 мкл на скорлупу.

20. Способ по любому из пп. 1 - 19, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят при совокупной дозе вируса от 2,0 x 10^{12} гв до 9,4 x 10^{12} гв.

21. Способ по любому из пп. 1 - 19, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят при совокупной дозе вируса от 3,5 x 10^{12} гв до 8,0 x 10^{12} гв.

22. Способ по любому из пп. 1 - 21, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция представляет собой состав, содержащий хлорид натрия, фосфат натрия и плюрониловую кислоту F-68, и при этом pH состава составляет от 7,0 до 7,5.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что состав содержит 150 - 200 мМ хлорид натрия, 8 - 12 мМ фосфат натрия и 0,001 - 0,01% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68 при pH от 7,2 до 7,4.

24. Способ по п. 22, отличающийся тем, что состав содержит 180 мМ хлорид натрия, 10 мМ фосфат натрия и 0,001% (масса/объем) плюрониловую кислоту F-68 при pH 7,3.

25. Способ лечения неврологического заболевания у субъекта, указанный способ включает: введение указанному субъекту фармацевтической композиции согласно способу по любому из пп. 1 - 24.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что неврологическое заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

27. Способ по п. 25 или п. 26, отличающийся тем, что введения фармацевтической композиции достаточно для получения терапевтически эффективного результата.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает повышение активности фермента AADC по сравнению с исходным уровнем более чем на 50%, что измеряют с помощью анализа ПЭТ ^{18}F-ДОФА через 2 - 7 месяцев после введения.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что активность фермента AADC по сравнению с исходным уровнем повышается на 50% - 85%.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что активность фермента AADC по сравнению с исходным уровнем повышается на 60% - 85%.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что активность фермента AADC по сравнению с исходным уровнем повышается на 70% - 85%.

32. Способ по любому из пп. 27 - 31, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 20%, что измеряют через 6 месяцев после введения.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 15% - 20% через 6 месяцев.

34. Способ по любому из пп. 27 - 33, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 30%, что измеряют через 12 месяцев после введения.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «включения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 20% - 30% через 12 месяцев.

36. Способ по п. 34 или п. 35, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «включения» больше 10.

37. Способ по п. 34 или п. 35, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «включения» составляет от 10 до 14.

38. Способ по любому из пп. 27 - 37, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 26%, что измеряют через 6 месяцев после введения.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 20% - 26% через 6 месяцев.

40. Способ по любому из пп. 27 - 39, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем на вплоть до 33%, что измеряют через 12 месяцев после введения.

41. Способ по п. 40, отличающийся тем, что снижение балла по UPDRS III в состоянии «выключения» действия лекарственного средства по сравнению с исходным уровнем составляет 25% - 33% через 12 месяцев.

42. Способ по п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «выключения» больше 30.

43. Способ по п. 40 или п. 41, отличающийся тем, что исходный балл пациента по UPDRS III в состоянии «выключения» составляет от 30 до 36,5.

44. Способ по любому из пп. 27 - 43, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев.

46. Способ по любому из пп. 27 - 45, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по меньшей мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что увеличение указанного в дневнике периода включения без беспокоящей дискинезии по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев.

48. Способ по любому из пп. 27 - 47, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей мере на 3,0 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 6 месяцев.

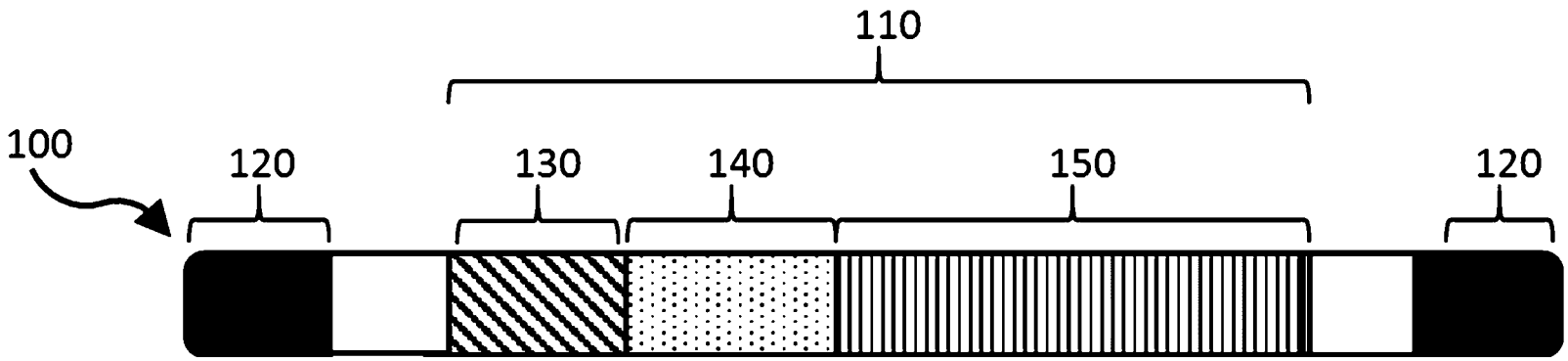
49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 3,0 часов до 3,9 часа через 6 месяцев.

50. Способ по любому из пп. 27 - 49, отличающийся тем, что терапевтически эффективный результат включает уменьшение указанного в дневнике периода выключения по меньшей

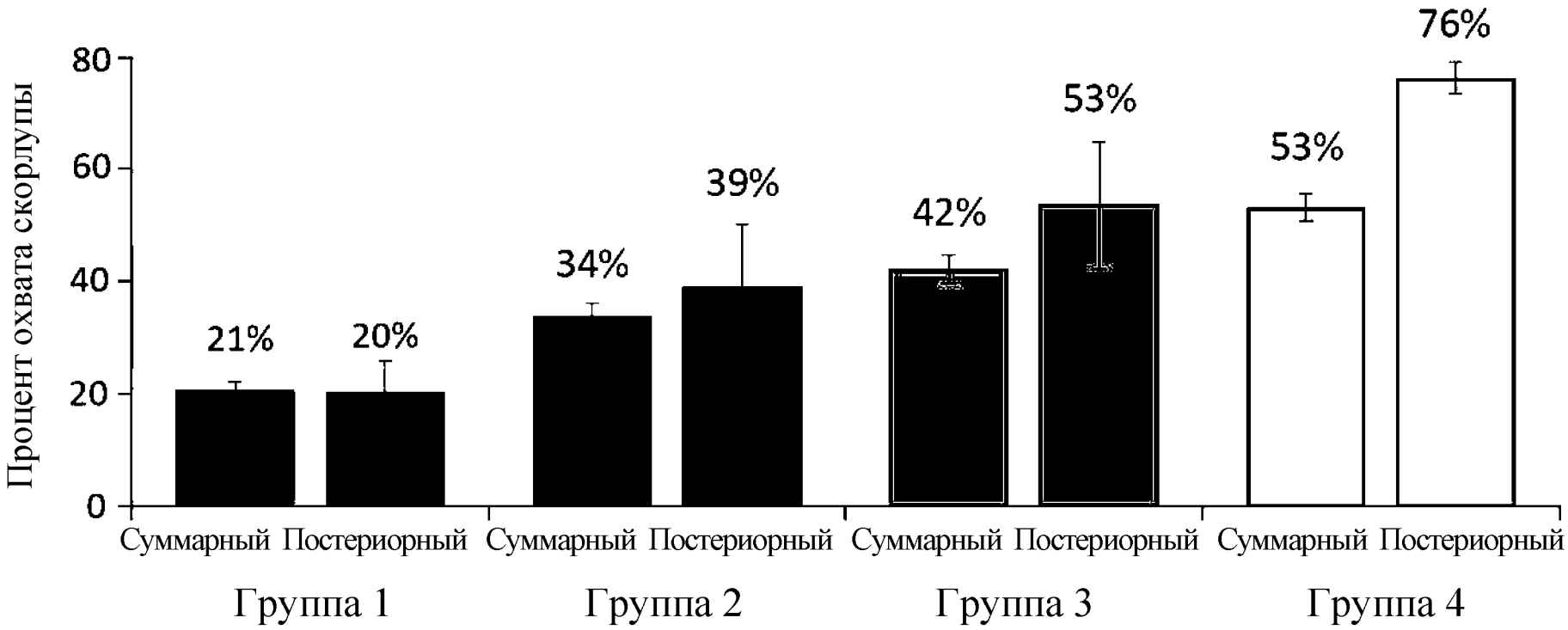
мере на 2,5 часа по сравнению с исходным уровнем, что измеряют с помощью дневника оценки двигательных функций Хаузера через 12 месяцев.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что уменьшение указанного в дневнике периода выключения по сравнению с исходным уровнем составляет от 2,5 часов до 3,0 часов через 12 месяцев.

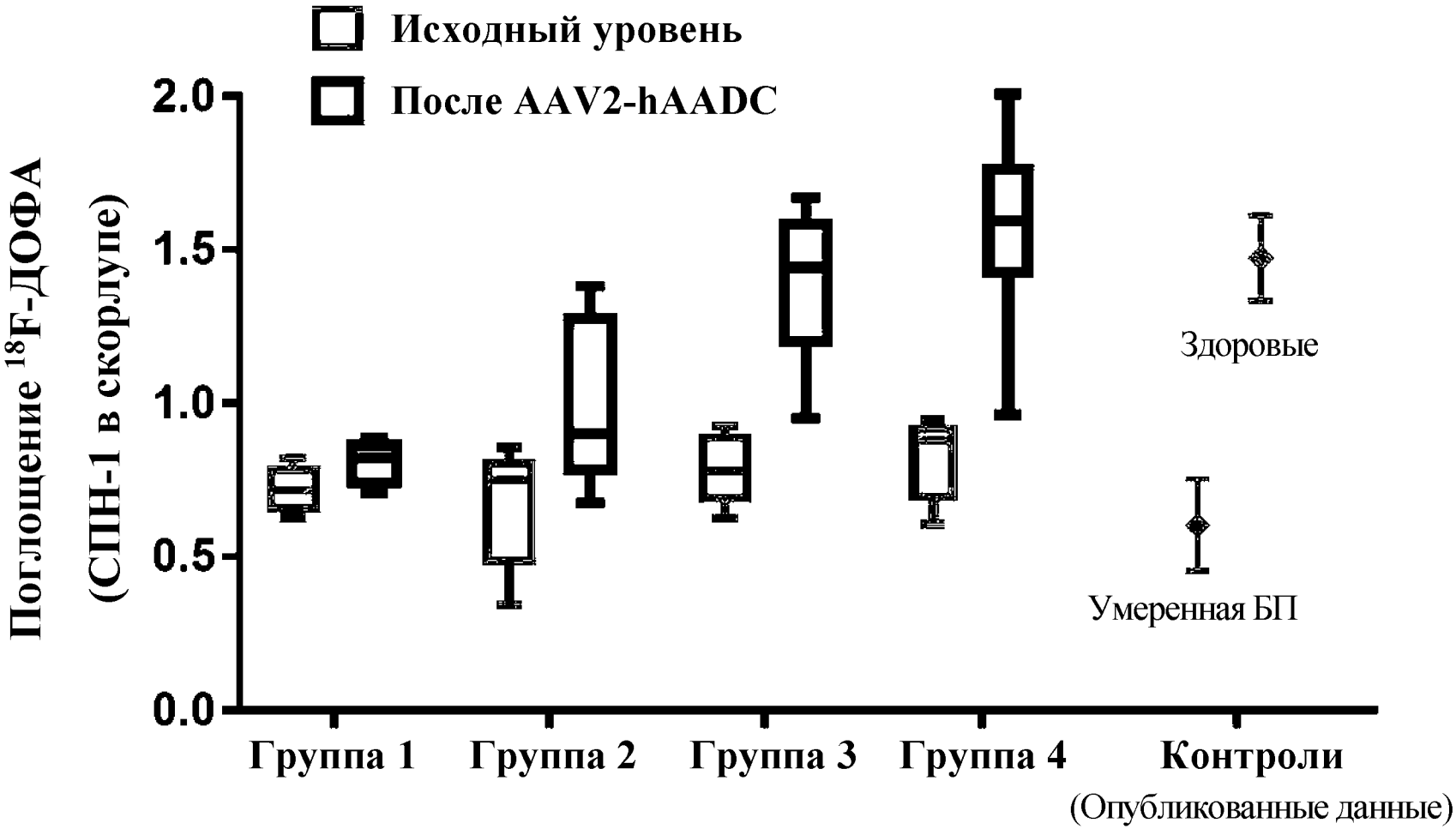
ФИГ. 1



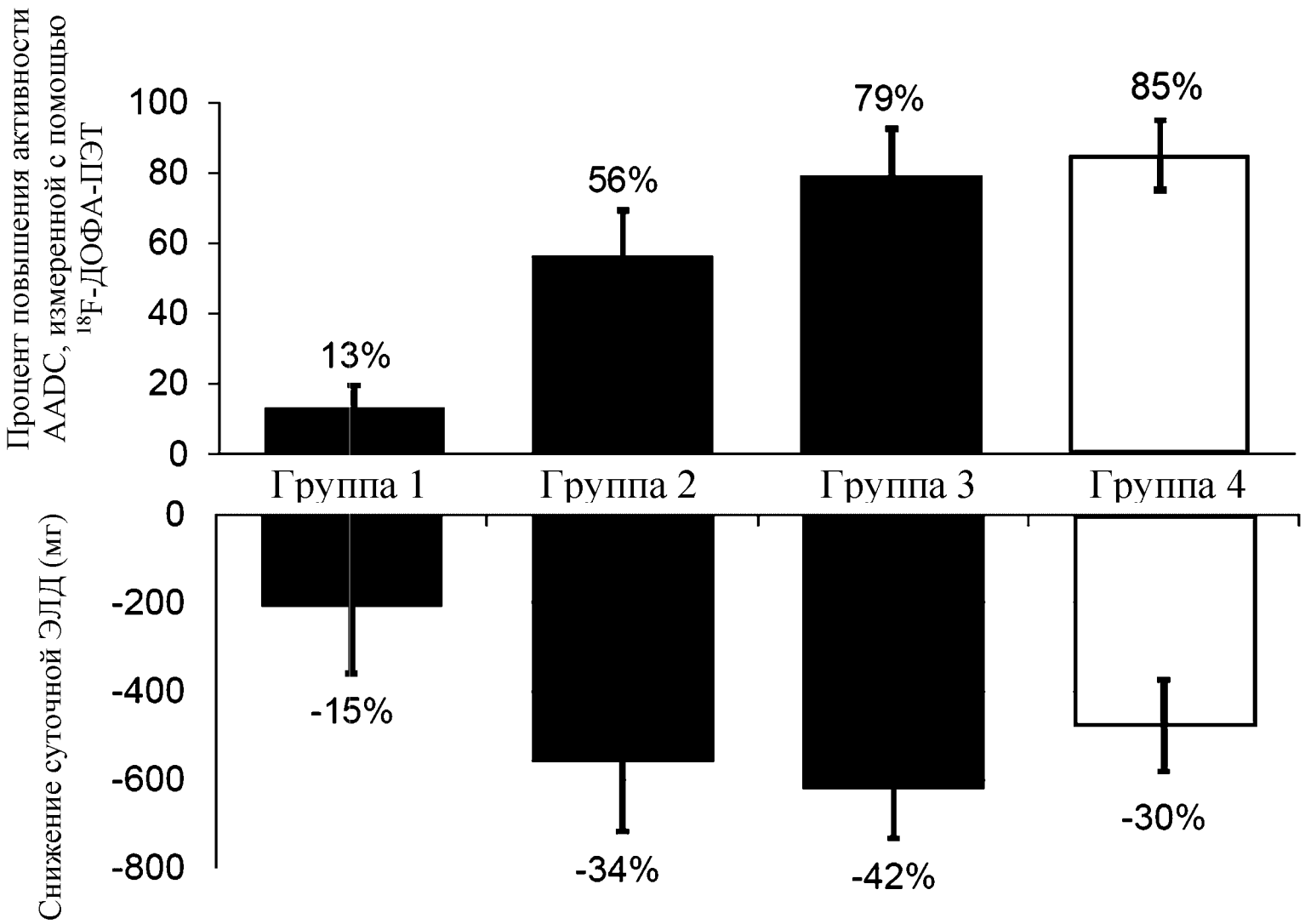
ФИГ. 2


Процент охвата скорлупы
80
60
40
20
0
21%
20%
34%
39%
42%
53%
53%
76%
Суммарный
Постериорный
Суммарный
Постериорный
Суммарный
Постериорный
Суммарный
Постериорный
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4

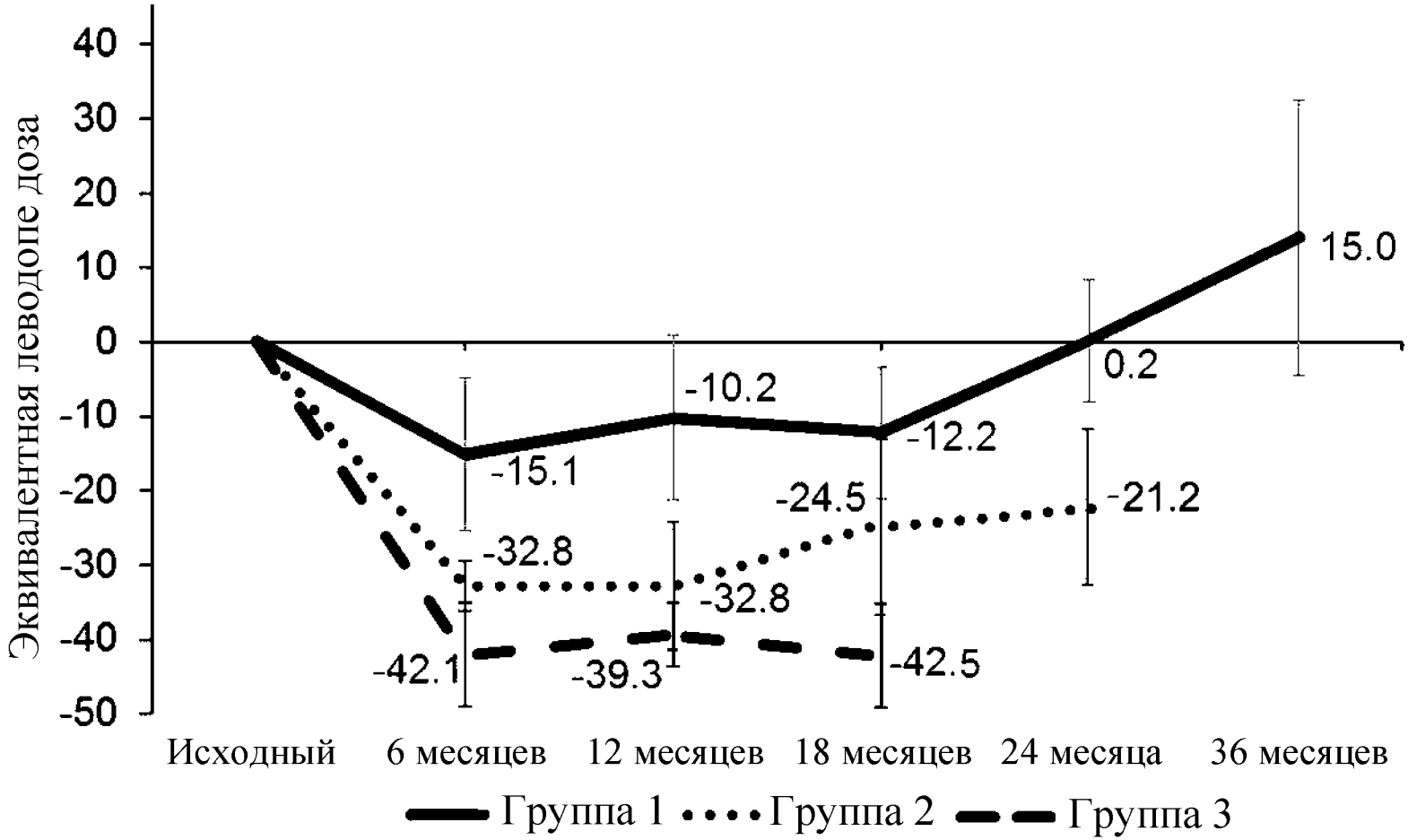
ФИГ. 3


Исходный уровень
После AAV2-hAADC
Поглощение ^{18}F-ДОФА
(СПН-1 в скорлупе)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Здоровые
Умеренная БП
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4
Контроли
(Опубликованные данные)

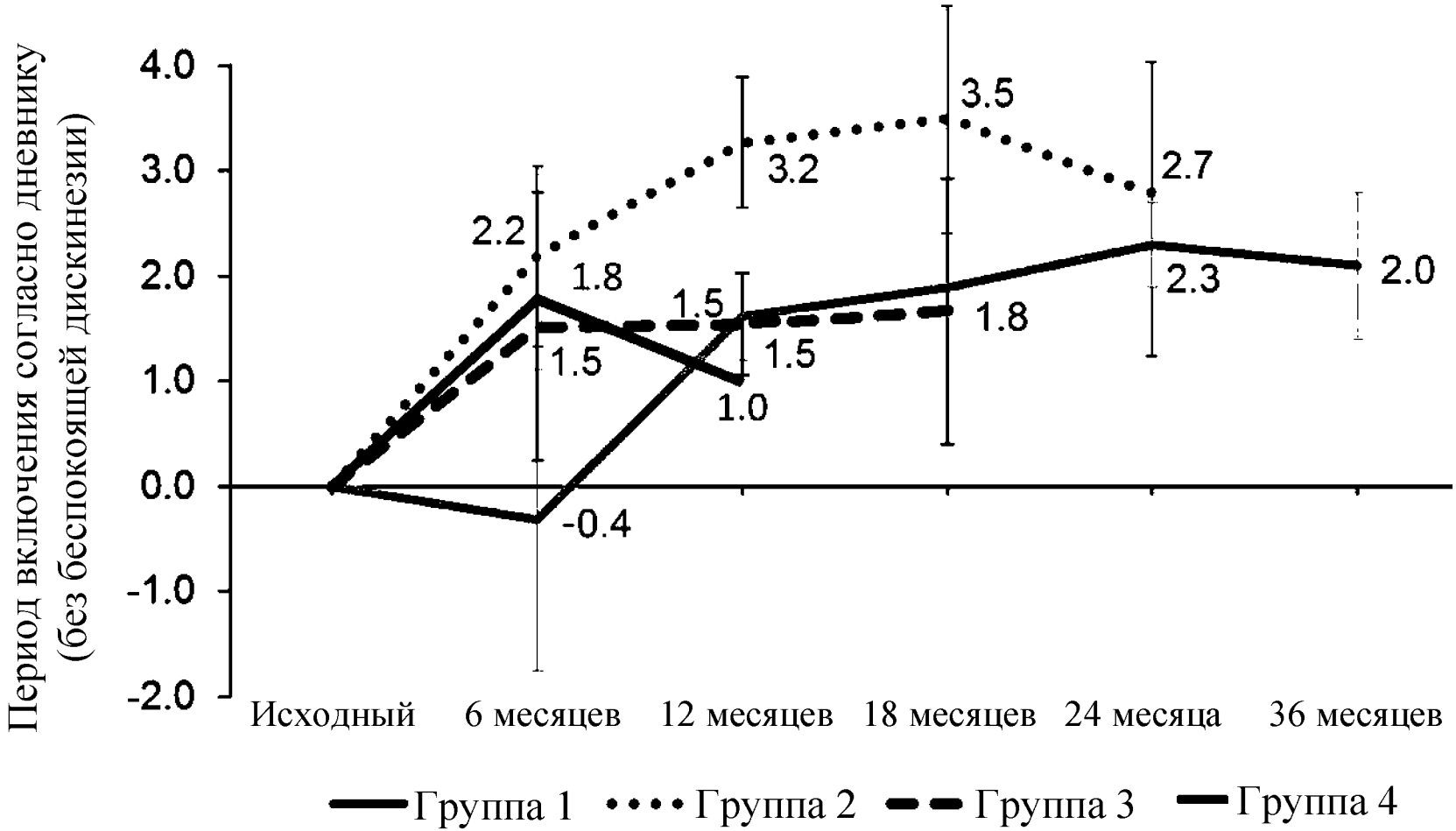
ФИГ. 4


Процент повышения активности AADC, измеренной с помощью ^{18}F-ДОФА-ПЭТ
100
80
60
40
20
0
13%
56%
79%
85%
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4
0
-200
-400
-600
-800
Снижение суточной ЭЛД (мг)
-15%
-34%
-42%
-30%

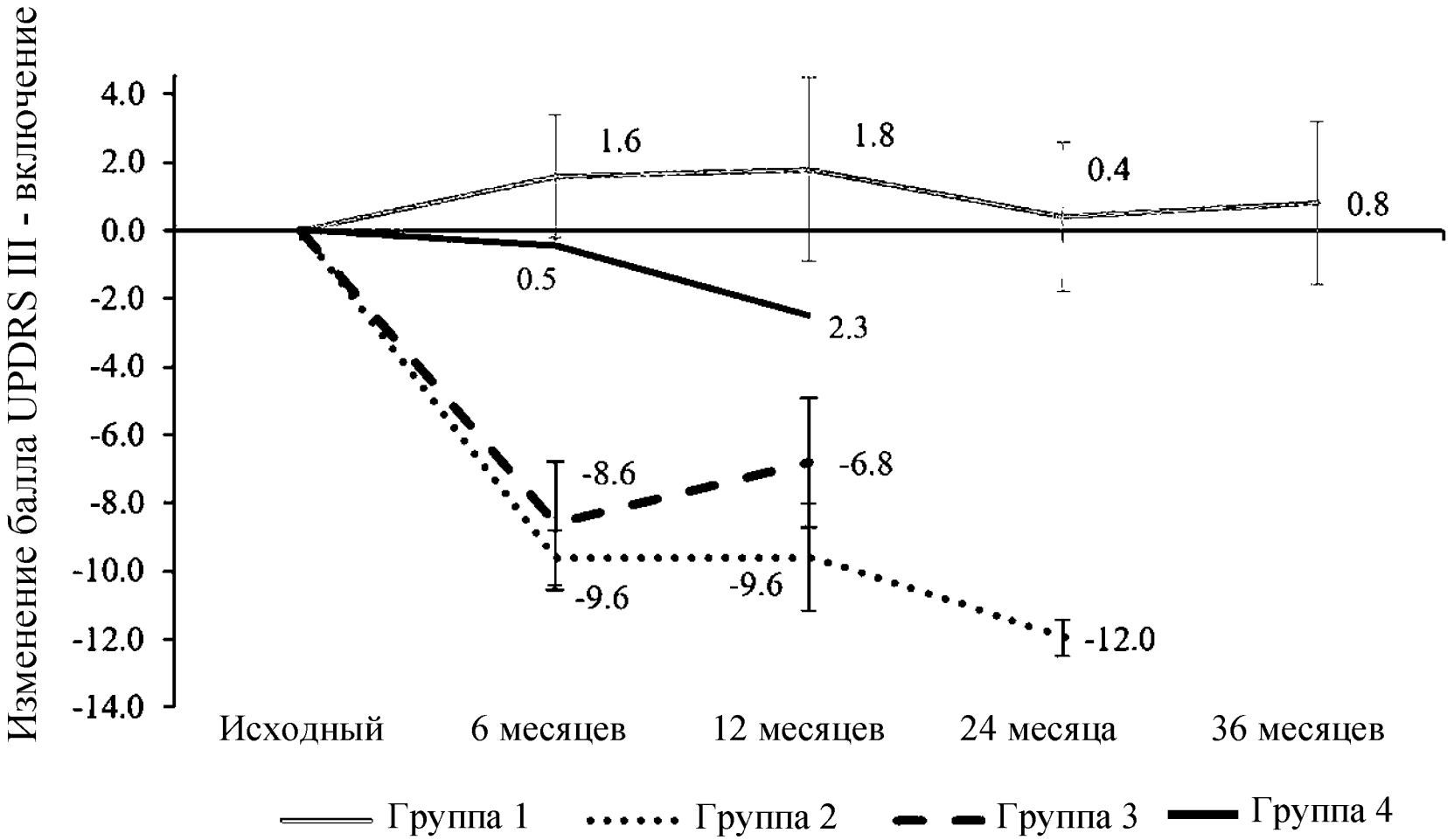
ФИГ. 5


Эквивалентная леводопе доза
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-15.1
-10.2
-12.2
0.2
15.0
-32.8
-24.5
-21.2
-32.8
-42.1
-39.3
-42.5
Исходный
6 месяцев
12 месяцев
18 месяцев
24 месяца
36 месяцев
Группа 1
Группа 2
Группа 3

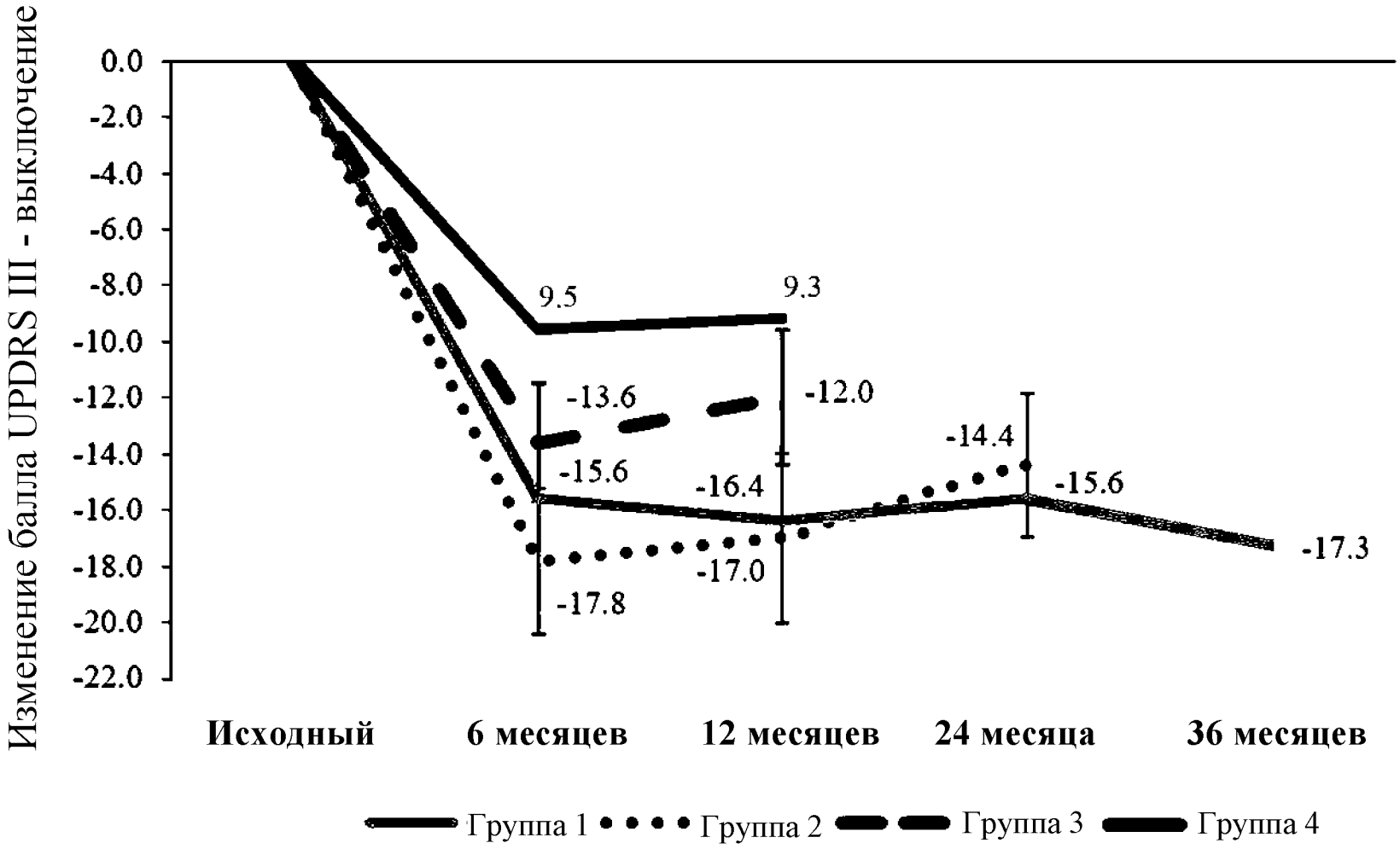
ФИГ. 6


Период включения согласно дневнику
(без беспокоящей дискинезии)
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
2.2
1.8
1.5
-0.4
3.2
1.5
1.0
3.5
1.8
2.7
2.3
2.0
Исходный
6 месяцев
12 месяцев
18 месяцев
24 месяца
36 месяцев
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4

ФИГ. 7


Изменение балла UPDRS III - включение
4.0
2.0
0.0
-2.0
-4.0
-6.0
-8.0
-10.0
-12.0
-14.0
1.6
1.8
0.4
0.8
0.5
2.3
-8.6
-6.8
-9.6
-9.6
-12.0
Исходный
6 месяцев
12 месяцев
24 месяца
36 месяцев
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4

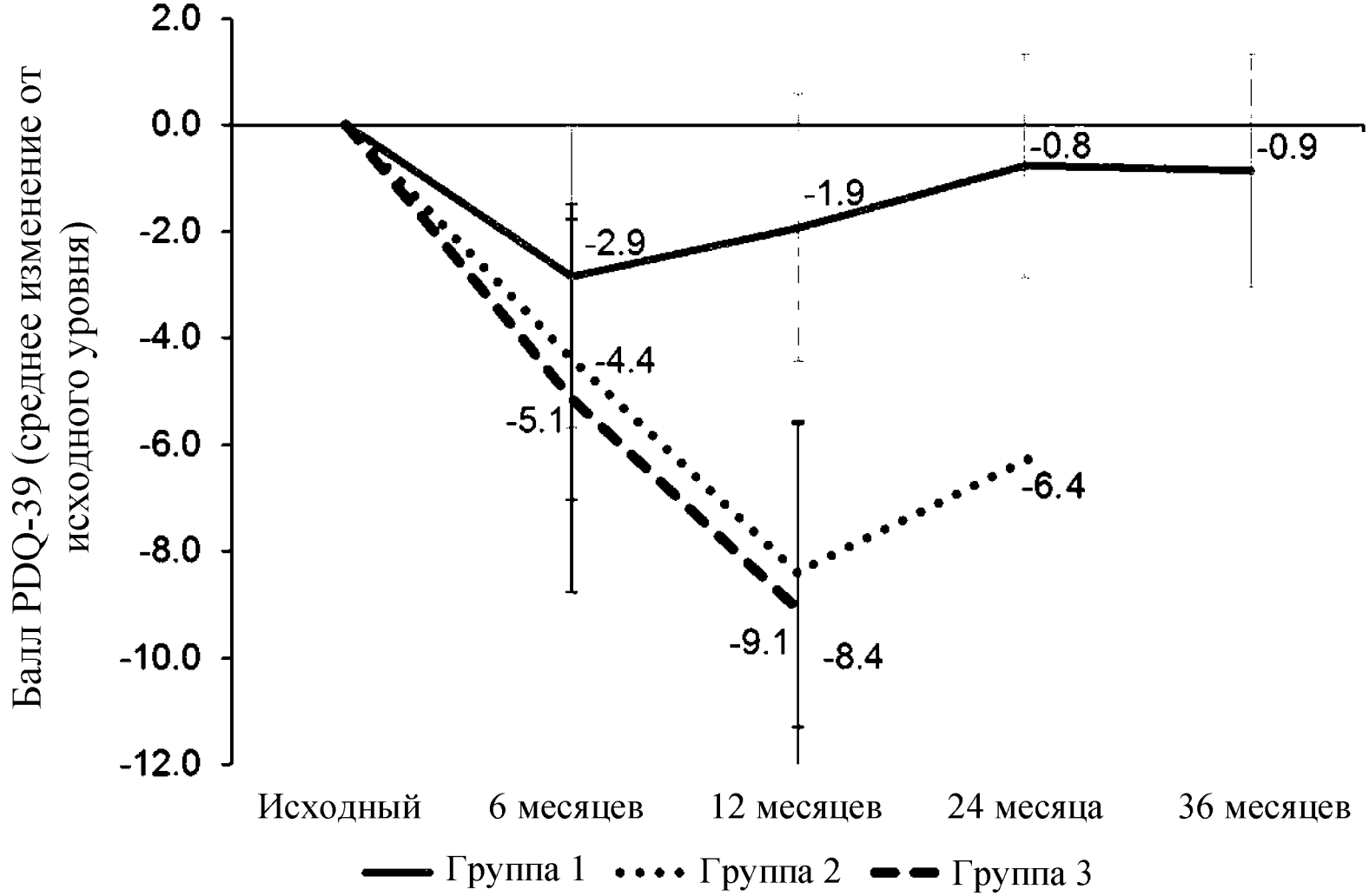
ФИГ. 8


Изменение балла UPDRS III - выключение
0.0
-2.0
-4.0
-6.0
-8.0
-10.0
-12.0
-14.0
-16.0
-18.0
-20.0
-22.0
9.5
9.3
-13.6
-12.0
-14.4
-15.6
-16.4
-15.6
-17.3
-17.0
-17.8
Исходный
6 месяцев
12 месяцев
24 месяца
36 месяцев
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4

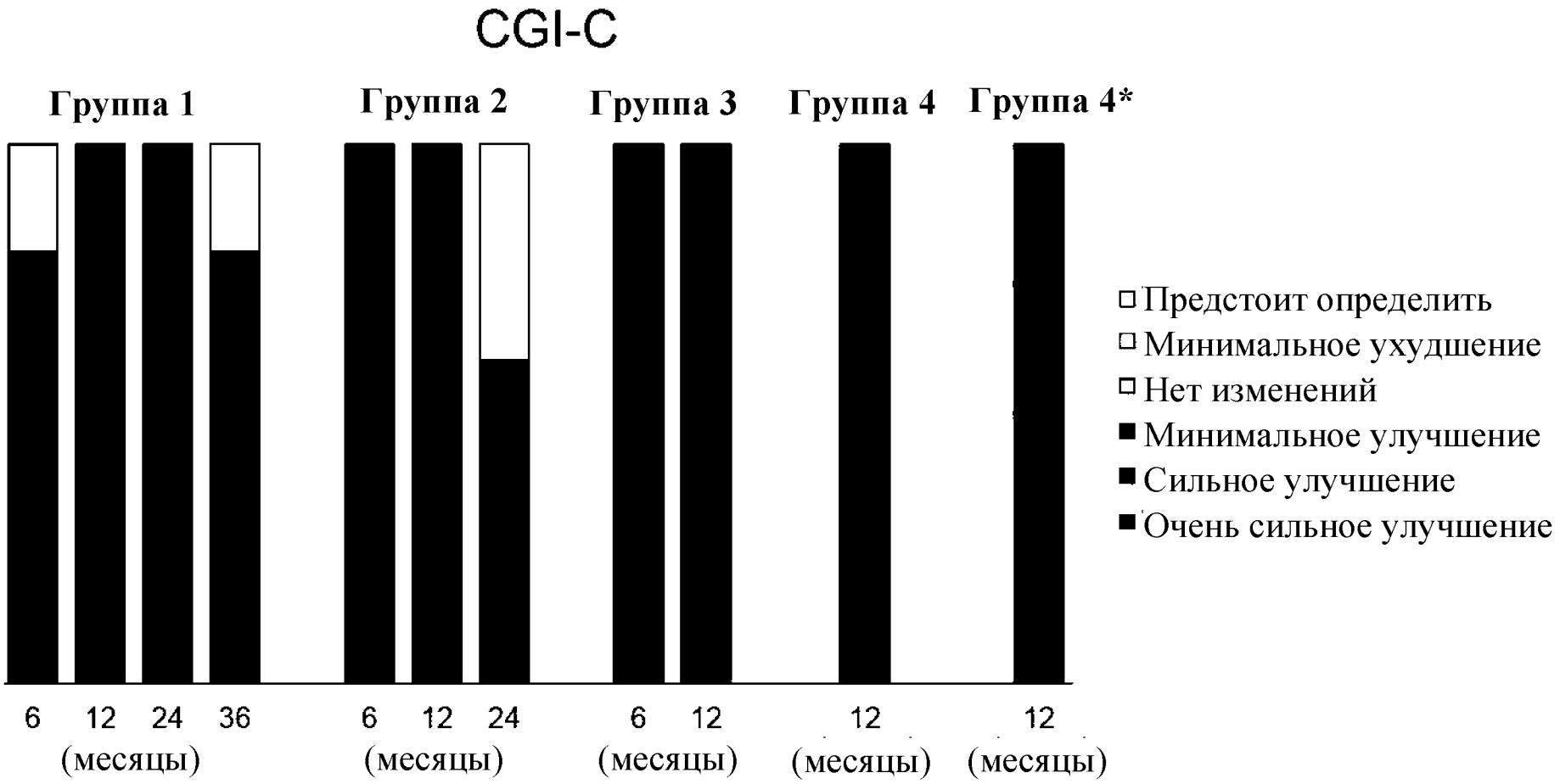
ФИГ. 9

Через 12 месяцев после AAV2-hAADC
Исходный уровень
Количество пациентов
14
12
10
8
6
4
2
0
Стадия 1
Стадия 2
Стадия 2,5
Стадия 3
Стадия 4
Стадия по модифицированной шкале Хена и Яра

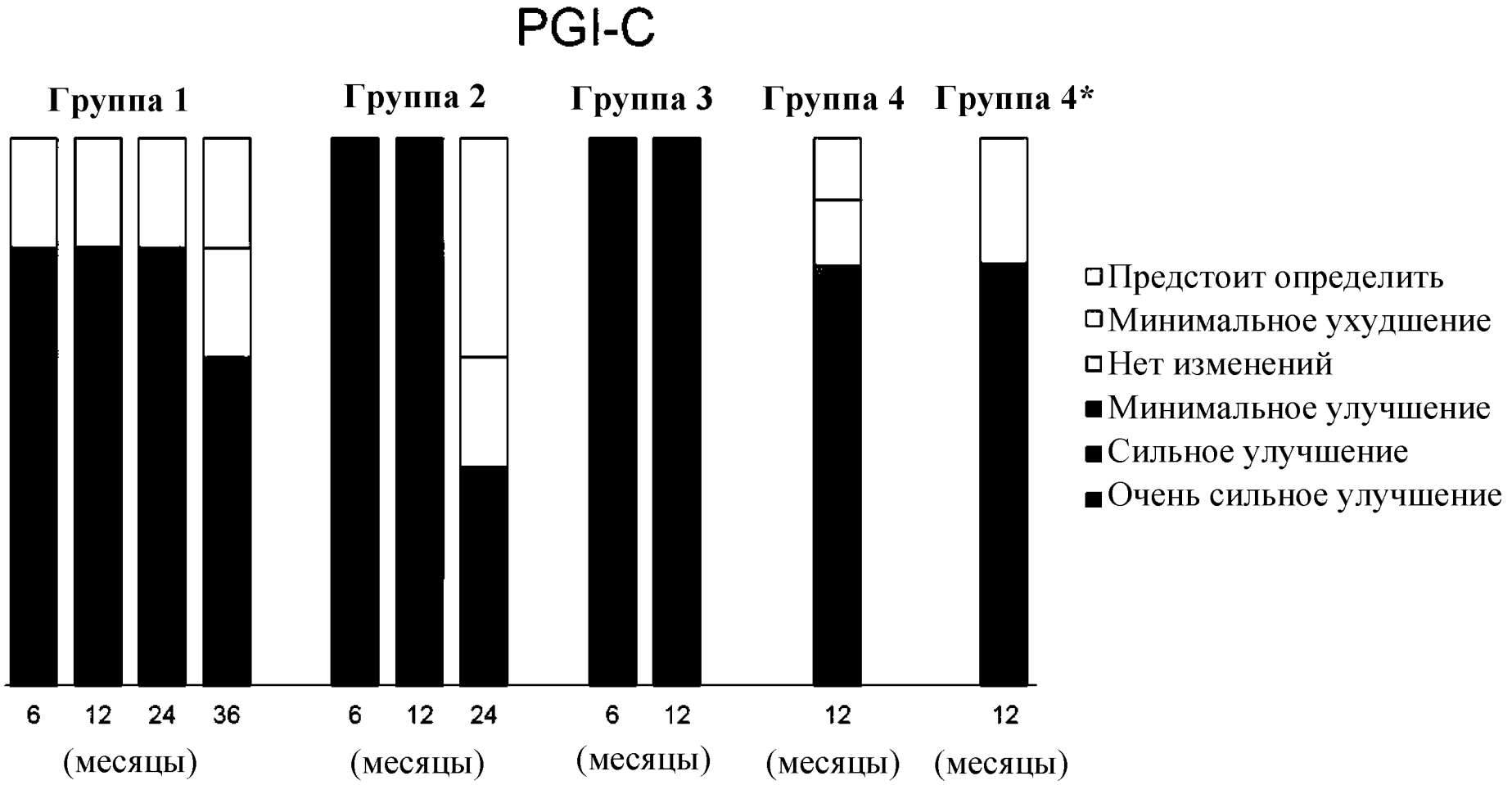
ФИГ. 10


Балл PDQ-39 (среднее изменение от исходного уровня)
2.0
0.0
-2.0
-4.0
-6.0
-8.0
-10.0
-12.0
-2.9
-1.9
-0.8
-0.9
-4.4
-5.1
-6.4
-9.1
-8.4
Исходный
6 месяцев
12 месяцев
24 месяца
36 месяцев
Группа 1
Группа 2
Группа 3

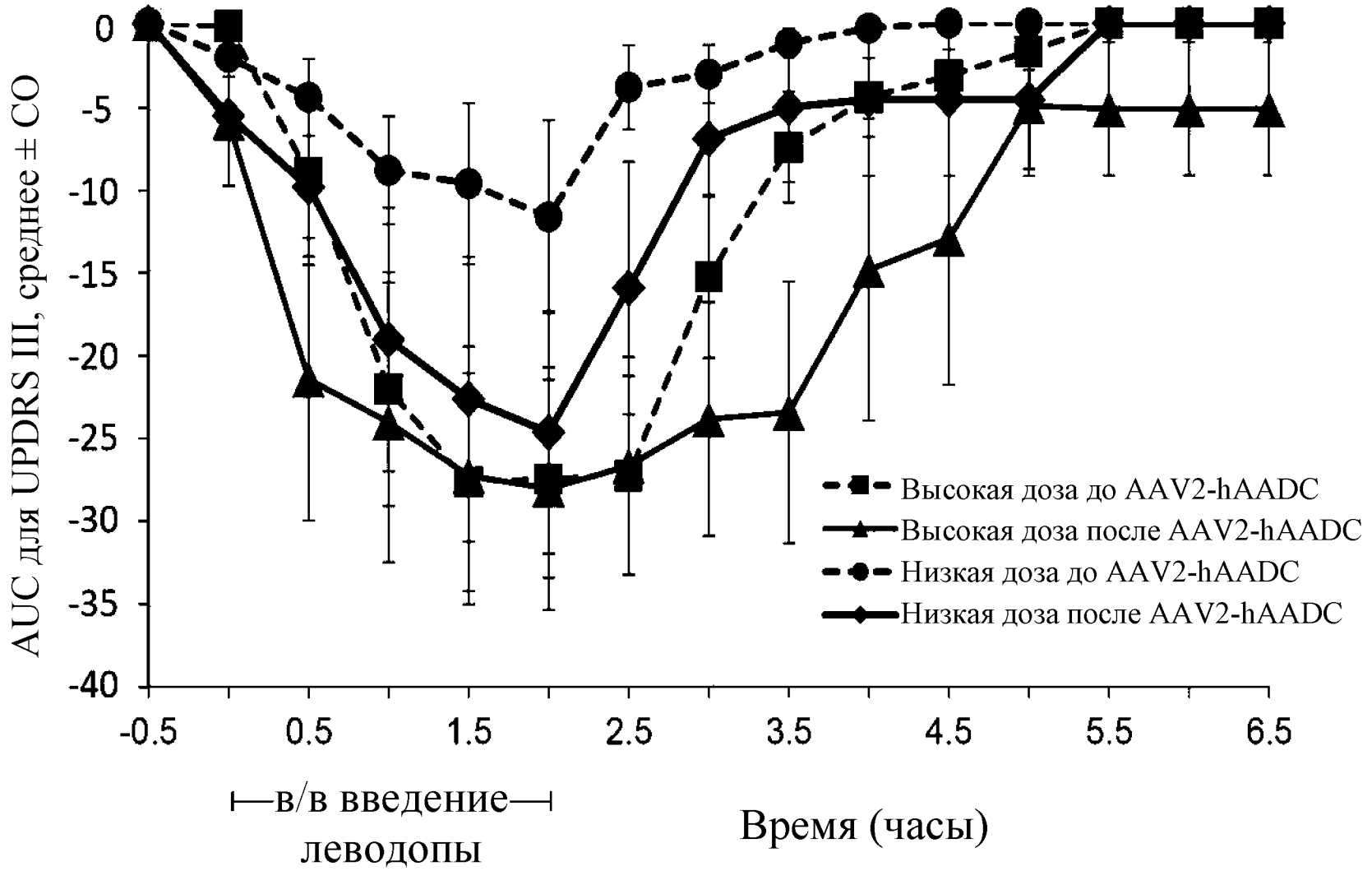
ФИГ. 11а


CGI-C
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4
Группа 4*
6 12 24 36
(месяцы)
6 12 24
(месяцы)
6 12
(месяцы)
12
(месяцы)
12
(месяцы)
Предстоит определить
Минимальное ухудшение
Нет изменений
Минимальное улучшение
Сильное улучшение
Очень сильное улучшение

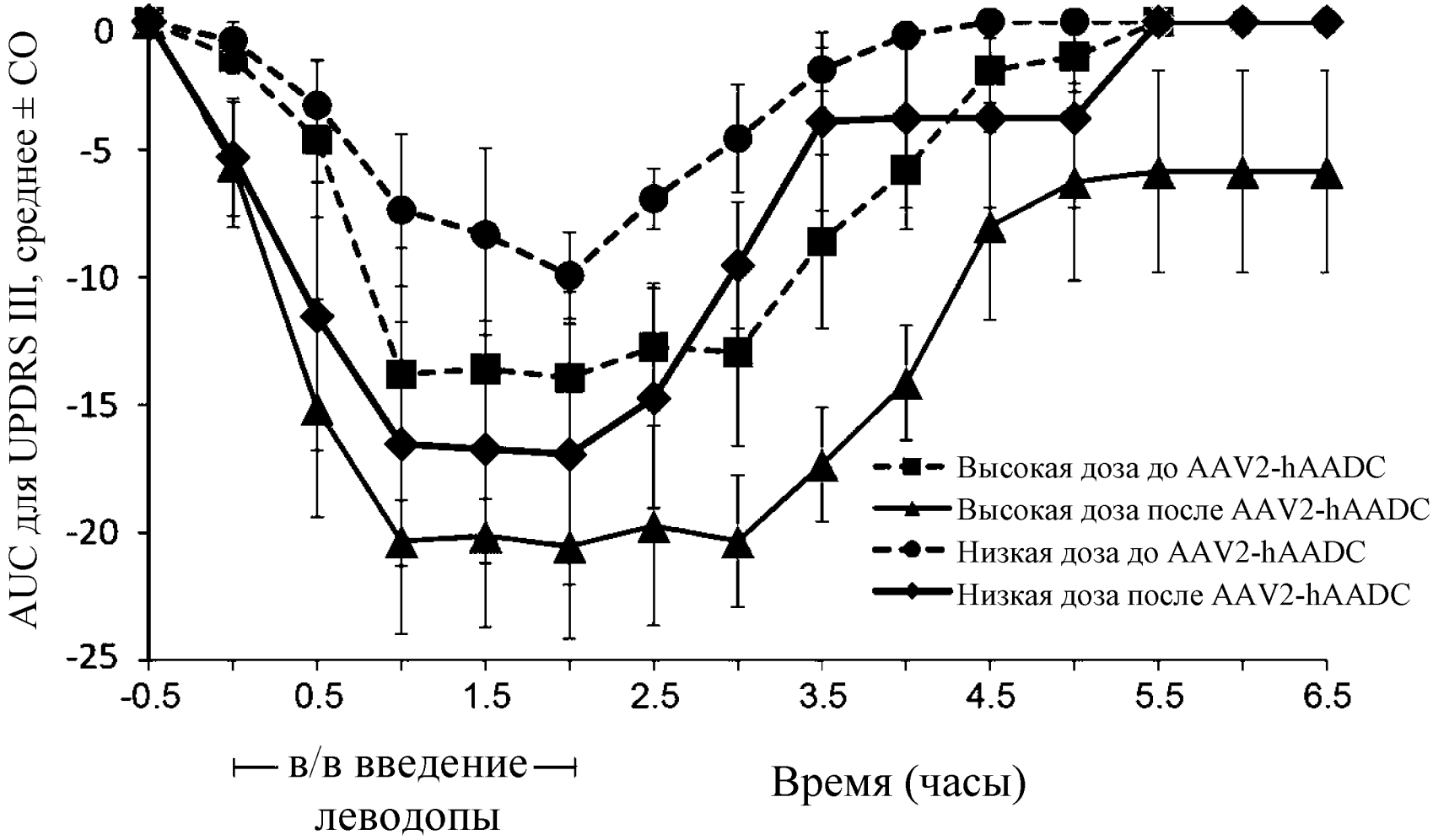
ФИГ. 11b


PGI-C
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4
Группа 4*
6
12
24
36
(месяцы)
6
12
24
(месяцы)
6
12
(месяцы)
12
(месяцы)
12
(месяцы)
Предстоит определить
Минимальное ухудшение
Нет изменений
Минимальное улучшение
Сильное улучшение
Очень сильное улучшение

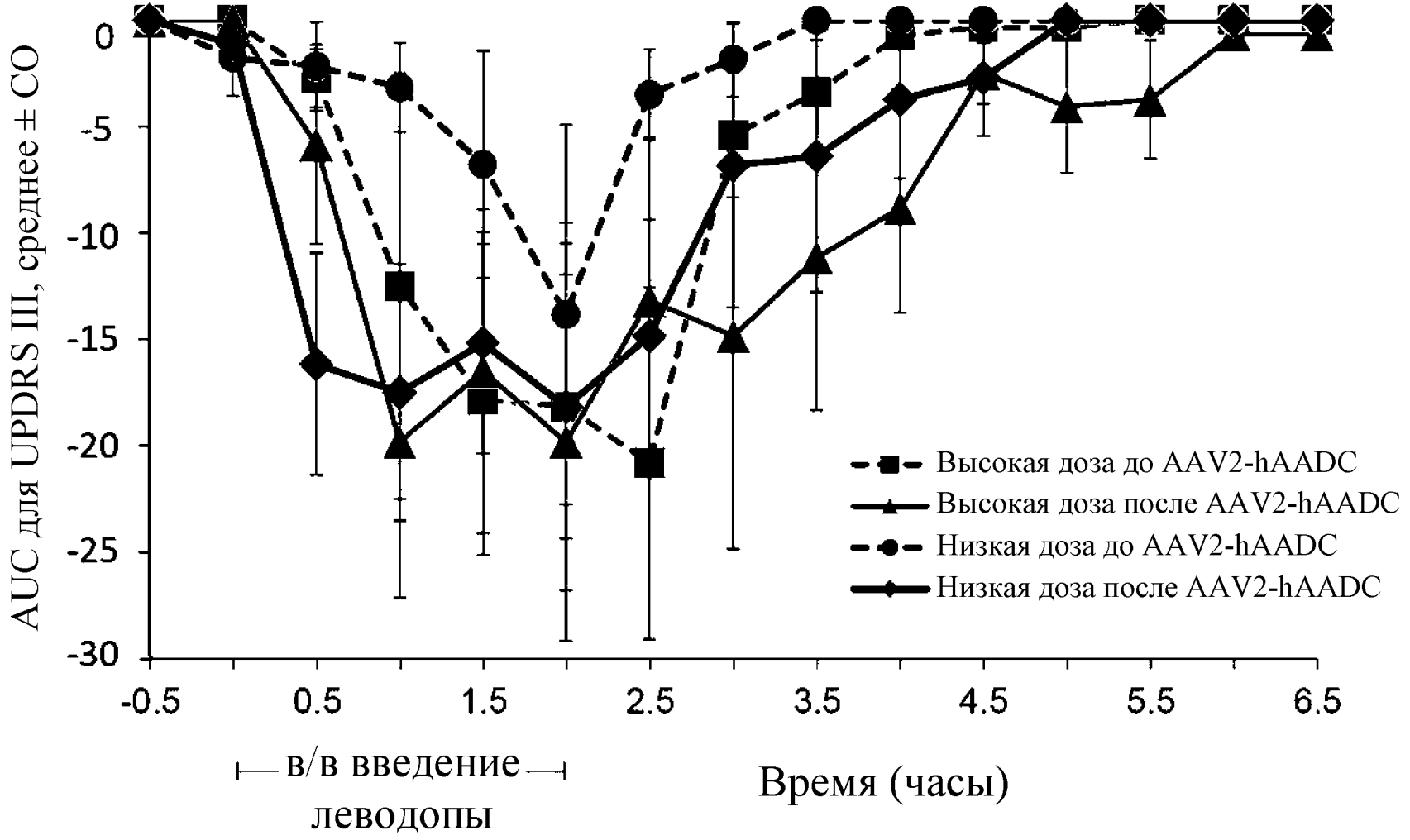
ФИГ. 12а


AUC для UPDRS III, среднее ± СО
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-40
-0.5
0.5
1.5
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5
Высокая доза до AAV2-hAADC
Высокая доза после AAV2-hAADC
Низкая доза до AAV2-hAADC
Низкая доза после AAV2-hAADC
в/в введение
леводопы
Время (часы)

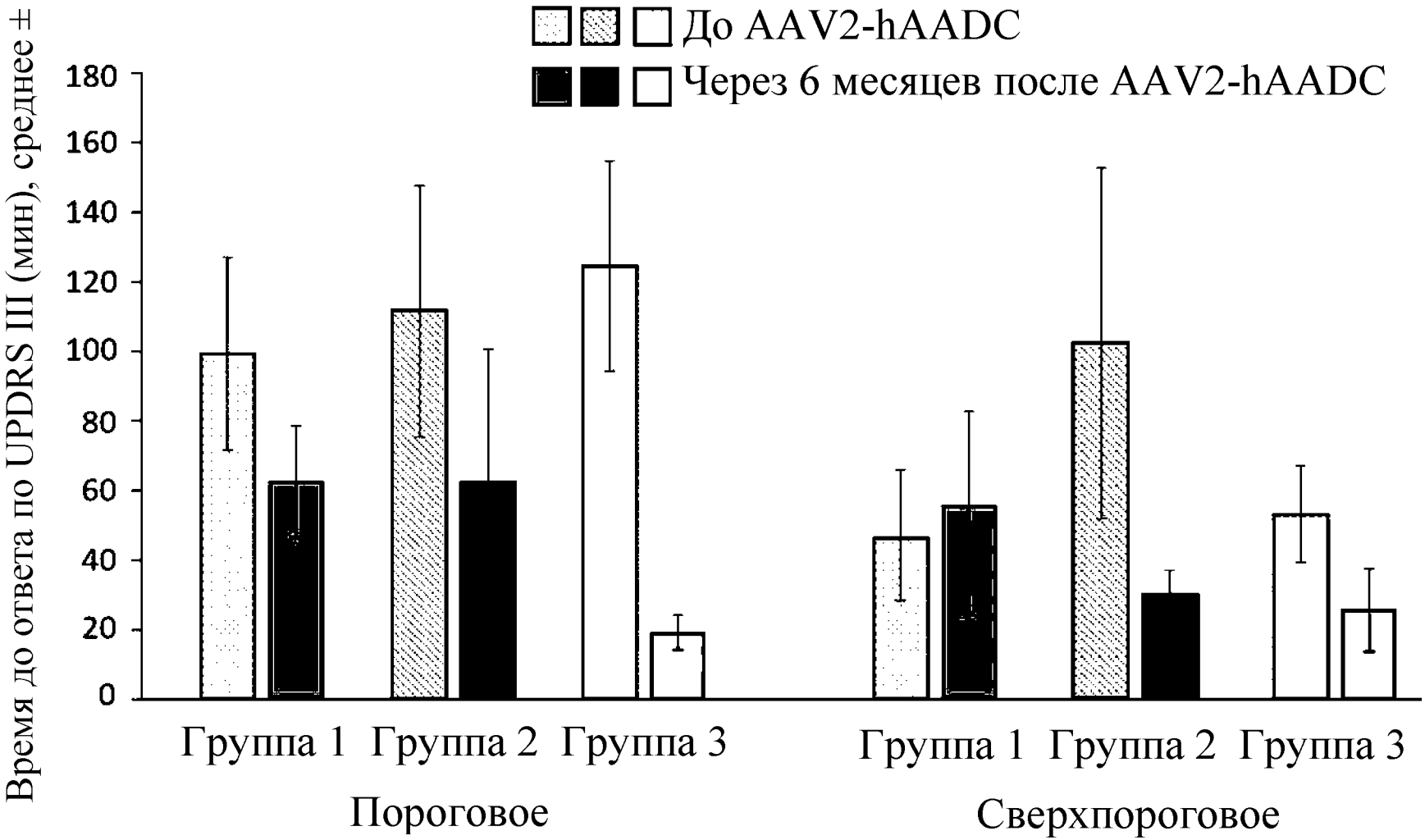
ФИГ. 12b


AUC для UPDRS III, среднее ± СО
0
-5
-10
-15
-20
-25
-0.5
0.5
1.5
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5
в/в введение
леводопы
Время (часы)
Высокая доза до AAV2-hAADC
Высокая доза после AAV2-hAADC
Низкая доза до AAV2-hAADC
Низкая доза после AAV2-hAADC

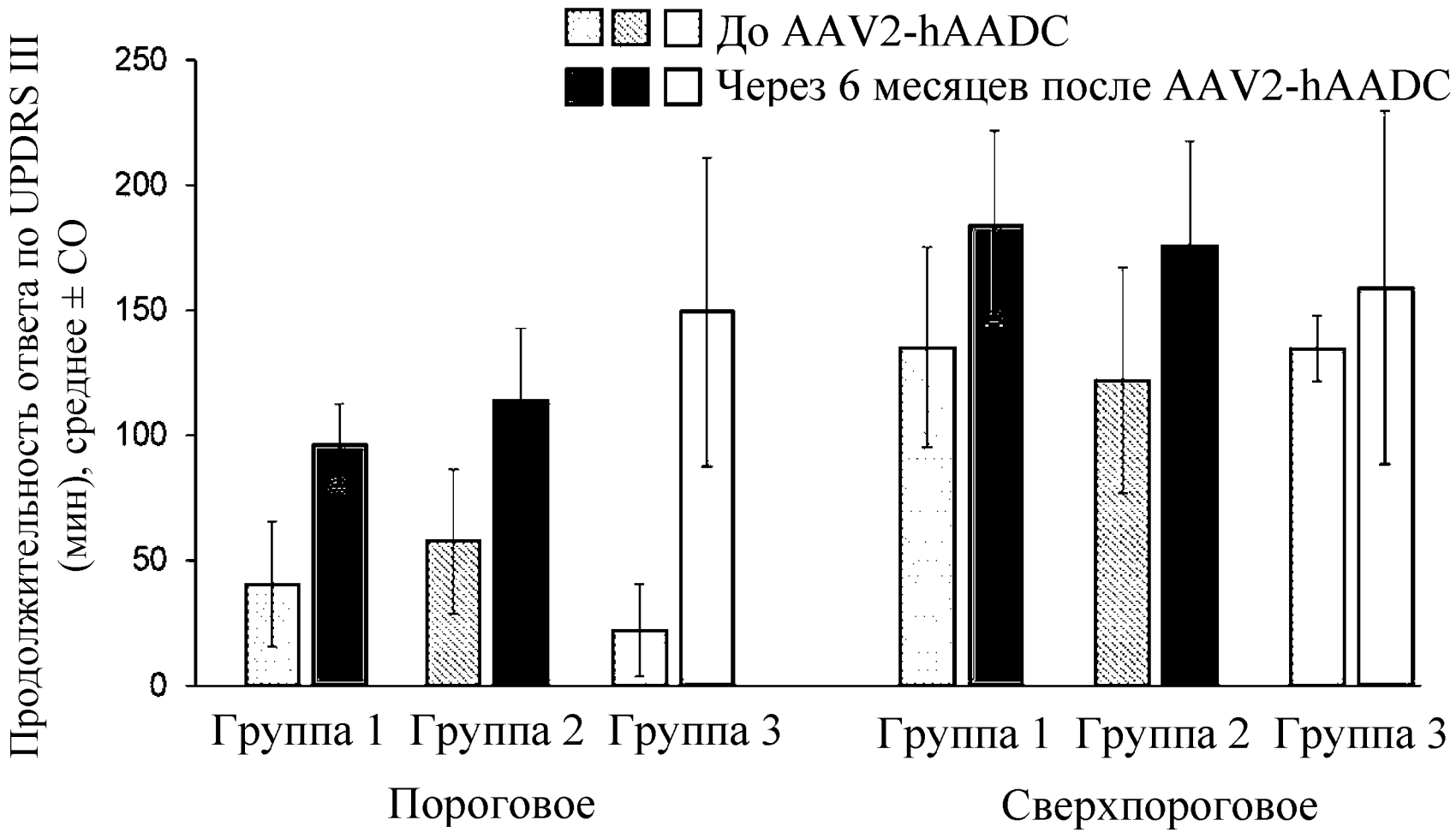
ФИГ. 12c


AUC для UPDRS III, среднее ± СО
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-0.5
0.5
1.5
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5
в/в введение леводопы
Время (часы)
Высокая доза до AAV2-hAADC
Высокая доза после AAV2-hAADC
Низкая доза до AAV2-hAADC
Низкая доза после AAV2-hAADC

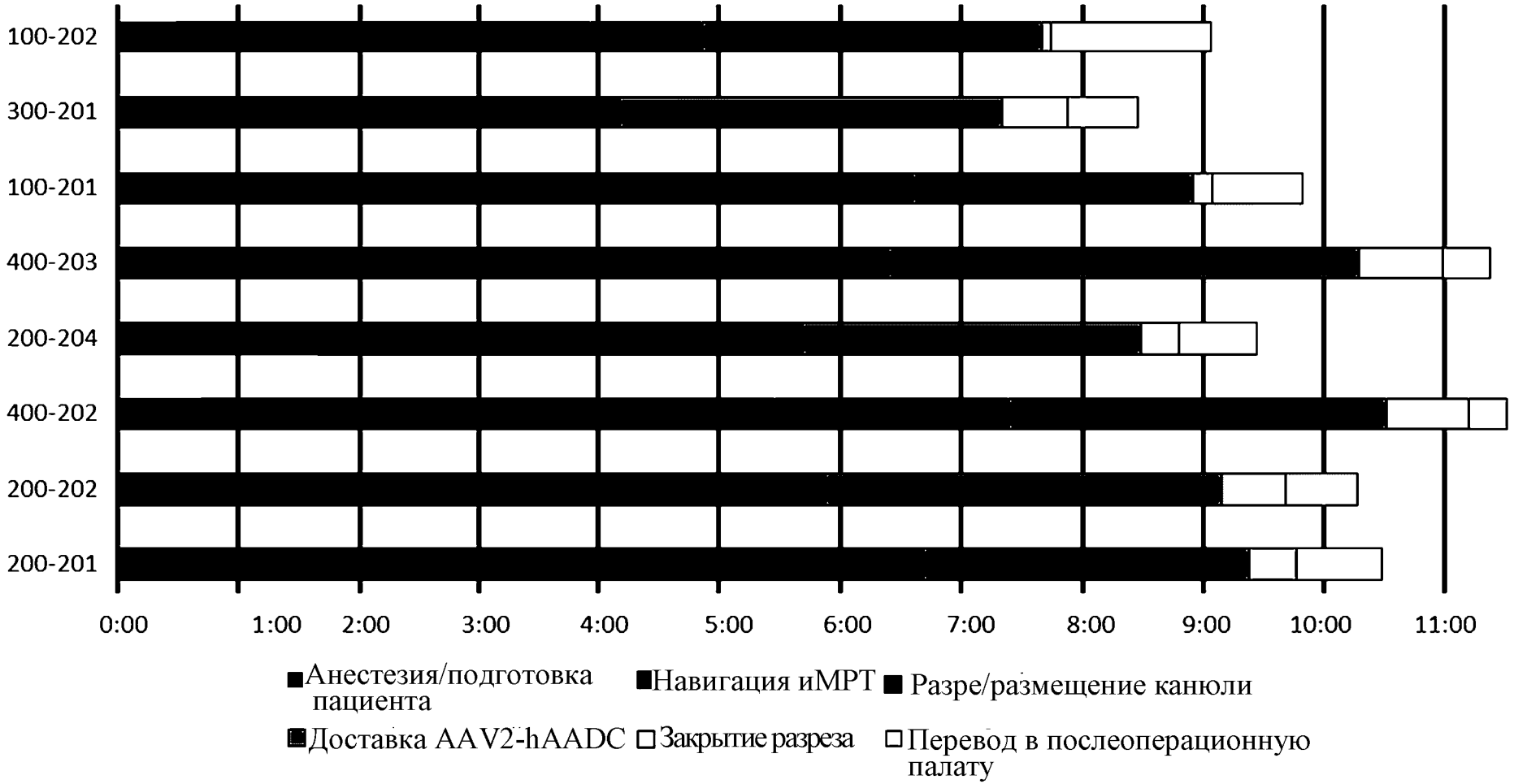
ФИГ. 13


До AAV2-hAADC
Через 6 месяцев после AAV2-hAADC
Время до ответа по UPDRS III (мин), среднее ± СО
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Пороговое
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Сверхпороговое

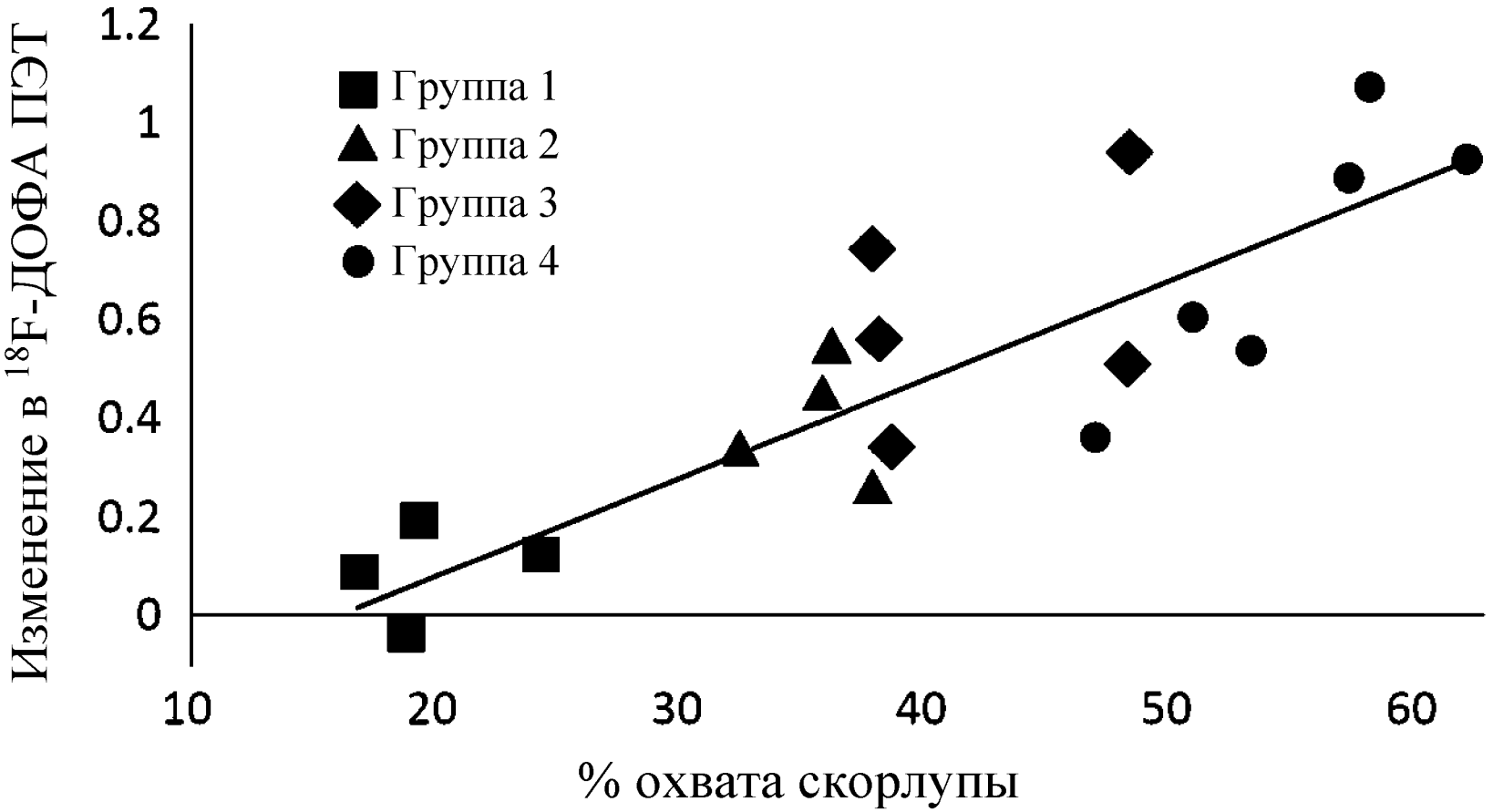
ФИГ. 14


До AAV2-hAADC
Через 6 месяцев после AAV2-hAADC
Продолжительность ответа по UPDRS III (мин), среднее ± СО
250
200
150
100
50
0
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Пороговое
Сверхпороговое

ФИГ. 15


100-202
300-201
100-201
400-203
200-204
400-202
200-202
200-201
0:00
1:00
2:00
3:00
4:00
5:00
6:00
7:00
8:00
9:00
10:00
11:00
Анестезия/подготовка пациента
Навигация иМРТ
Разре/размещение канюли
Доставка AAV2-hAADC
Закрытие разреза
Перевод в послеоперационную палату

ФИГ. 16


Изменение в ^{18}F-ДОФА ПЭТ
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
Группа 1
Группа 2
Группа 3
Группа 4
10
20
30
40
50
60
% охвата скорлупы