

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 085**

51 Int. Cl.:

C12N 15/115 (2010.01)

A61K 31/7105 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2016 PCT/EP2016/055089**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16142449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2016 E 16709394 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3268473**

54 Título: **Métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones por filovirus**

30 Prioridad:

11.03.2015 EP 15305367

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.12.2020

73 Titular/es:

**INSERM - INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE (50.0%)
101, rue de Tolbiac
75013 Paris, FR y
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AMRANE, SAMIR;
MERGNY, JEAN-LOUIS y
BEDRAT, AMINA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 797 085 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones por filovirus

Campo

5 La presente invención se refiere a métodos y a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones por filovirus.

Antecedentes

La familia Filoviridae (Filovirus) es el hogar taxonómico de varios virus relacionados que forman partículas virales infecciosas filamentosas (viriones) y codifican su genoma en forma de ARN de cadena sencilla de sentido negativo. Dos miembros de la familia que se conocen comúnmente son el virus del Ébola y el virus de Marburg. Ambos virus, y algunos de sus parientes menos conocidos, provocan enfermedades graves en seres humanos y primates no humanos en forma de fiebres hemorrágicas virales. El virus del Ébola recibió su nombre del río Ebola en Zaire, África, cerca de donde el Dr. Ngoy Mushola constató el primer brote en 1976 después de un brote significativo tanto en Yambuku, Zaire (ahora la República Democrática del Congo) como en Nzara, oeste de Sudán. Existen tres especies distintas de virus del Ébola que provocan enfermedades fatales en seres humanos: el virus del Ébola de Zaire (ZEBOV) (también conocido como EBOV), el virus del Ébola de Sudán (SEBOV) y el virus del Ébola de Costa de Marfil (ICEBOV). Entre los seres humanos, el virus del Ébola se transmite por contacto directo con fluidos corporales infectados tales como la sangre. El período de incubación de la infección por el virus del Ébola varía de dos días a cuatro semanas. Los síntomas también son variables, pero el inicio es habitualmente repentino y se caracteriza por fiebre alta, postración, mialgia, artralgia, dolores abdominales y dolor de cabeza. Estos síntomas progresan a vómitos, diarrea, lesiones orofaríngeas, conjuntivitis, daño a los órganos (especialmente el riñón y el hígado) por necrosis co-localizada, proteinuria y sangrado tanto interno como externo, comúnmente a través del tracto gastrointestinal. La muerte o la recuperación a la convalecencia se producen dentro de los seis a diez días posteriores al inicio de la sintomatología. Aunque varios antivirales han demostrado eficacia contra la infección por el virus del Ébola *in vitro* o en modelos animales, pocos de ellos han sido evaluados en seres humanos con la enfermedad del virus del Ébola. Por lo tanto, existe una gran necesidad en la técnica de un tratamiento curativo eficaz contra la enfermedad por el virus del Ébola.

Recientemente se describieron 2 aptámeros de ARN que unen la proteína del virus del Ébola VP35 con una baja afinidad nanomolar (Binning, Jennifer M., *et al.* "Development of RNA aptamers targeting Ebola virus VP35." *Biochemistry* 52.47 (2013): 8406-8419).

30 Compendio de la invención

Tal como se define por las reivindicaciones, la presente invención se refiere a al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15 para uso en el tratamiento de infecciones por filovirus. La presente invención también se refiere a un oligonucleótido que comprende la secuencia como se recoge en SEQ ID NO: 2 a SEQ ID NO: 15.

35 Descripción detallada

La presente invención se refiere a un método para tratar la infección por filovirus en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15.

El término "filovirus" se refiere colectivamente a los miembros de la familia Filoviridae de virus de ARN (-) de cadena sencilla, incluidos los virus Ébola y Marburg. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "virus del Ébola" se refiere a un miembro de la familia Filoviridae, se asocia con brotes de fiebre hemorrágica altamente letal en seres humanos y primates no humanos. Patógenos humanos incluyen el Ébola del Zaire, el Ébola del Sudán y el Ébola de la Costa de Marfil. El Ébola Reston es un patógeno mono y no se considera un patógeno humano significativo. En particular, dicho virus del Ébola es el virus del Ébola de la Costa de Marfil (ICEBOV), el virus del Ébola de Zaire (ZEBOV o EBOV), el virus del Ébola de Sudán (SEBOV) o una nueva cepa o especie de virus del Ébola.

El método de la presente divulgación es particularmente adecuado para el tratamiento de enfermedades por filovirus, en particular enfermedad por virus del Ébola. Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "enfermedad del virus del Ébola" (EVD), anteriormente conocida como fiebre hemorrágica del Ébola, es una enfermedad grave, a menudo mortal en seres humanos. El período de incubación, es decir, el intervalo de tiempo desde la infección con el virus hasta la aparición de los síntomas es de 2 a 21 días. Los seres humanos no son infecciosos hasta que desarrollan síntomas. Los primeros síntomas son la aparición repentina de fiebre, fatiga, dolor muscular, dolor de cabeza y dolor de garganta. Esto es seguido por vómitos, diarrea, erupción cutánea, síntomas de insuficiencia renal y función hepática y, en algunos casos, sangrado interno y externo (p. ej., exudado de las encías, sangre en las heces). Hallazgos de laboratorio incluyen recuentos bajos de glóbulos blancos y plaquetas y enzimas hepáticas elevadas.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere tanto al tratamiento profiláctico o preventivo como al tratamiento curativo o modificador de la enfermedad, incluido el tratamiento de sujetos con riesgo de contraer la enfermedad o sospechosos de haber contraído la enfermedad, así como sujetos que están enfermos o han sido diagnosticados con una enfermedad o afección médica, e incluye la supresión de la recaída clínica. El tratamiento se puede administrar a un sujeto que tiene un trastorno médico o que finalmente puede adquirir el trastorno, para prevenir, curar, retrasar la aparición, reducir la gravedad o mejorar uno o más síntomas de un trastorno o trastorno recurrente, o para prolongar la supervivencia de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. Por "régimen terapéutico" se entiende el patrón de tratamiento de una enfermedad, p. ej., el patrón de dosificación utilizado durante la terapia. Un régimen terapéutico puede incluir un régimen de inducción y un régimen de mantenimiento. La frase "régimen de inducción" o "período de inducción" se refiere a un régimen terapéutico (o la parte de un régimen terapéutico) que se utiliza para el tratamiento inicial de una enfermedad. El objetivo general de un régimen de inducción es proporcionar un alto nivel de fármaco a un sujeto durante el período inicial de un régimen de tratamiento. Un régimen de inducción puede emplear (en parte o en su totalidad) un "régimen de carga", que puede incluir la administración de una dosis mayor del fármaco que la que un médico emplearía durante un régimen de mantenimiento, la administración de un fármaco con más frecuencia de la que un médico administraría el fármaco durante un régimen de mantenimiento, o ambos. La expresión "régimen de mantenimiento" o "período de mantenimiento" se refiere a un régimen terapéutico (o la parte un régimen terapéutico) que se utiliza para el mantenimiento de un sujeto durante el tratamiento de una enfermedad, p. ej., para mantener al sujeto en remisión durante largos periodos de tiempo (meses o años). Un régimen de mantenimiento puede emplear terapia continua (p. ej., administrar un fármaco a intervalos regulares, p. ej., semanal, mensual, anual, etc.) o terapia intermitente (p. ej., tratamiento interrumpido, tratamiento intermitente, tratamiento en caso de recaída o tratamiento tras el logro de un criterio predeterminado particular [p. ej., manifestación de la enfermedad, etc.]).

En particular, el sujeto está infectado o está en riesgo de ser infectado con un filovirus. El diagnóstico puede realizarse por cualquier medio adecuado. Un experto en la técnica entenderá que un sujeto a tratar de acuerdo con la presente divulgación puede haber sido identificado utilizando tests estándares o puede haber sido identificado, sin examen, como uno de alto riesgo debido a la presencia de uno o más factores de riesgo (p. ej., exposición al virus del Ébola, etc.). En particular, el sujeto está infectado pero es asintomático (es decir, los síntomas no se detectan). En particular, el diagnóstico se realiza mediante la detección de ácidos nucleicos del virus filovirus en una muestra obtenida del sujeto mediante cualquier método familiar para un experto en la técnica. Métodos de este tipo incluyen típicamente los métodos basados en la detección de la expresión de ácidos nucleicos del virus filovirus. Los ácidos nucleicos de Filovirus pueden detectarse en una muestra de ARN, preferiblemente después de la amplificación. Por ejemplo, el ARN aislado puede someterse a transcripción inversa y amplificación acopladas, tales como transcripción inversa y amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), utilizando cebadores oligonucleotídicos específicos que son específicos para un ácido nucleico de filovirus (p. ej., los que codifican la nucleoproteína (NP) y las cuatro proteínas estructurales de virión (VP40, VP35, VP30 y VP24). Por ejemplo, un ensayo de RT-PCR está destinado a la detección cualitativa *in vitro* de ARN de filovirus en muestras clínicas, incluyendo sangre entera, suero, plasma y orina, de individuos que cumplen con los criterios clínicos y/o epidemiológicos de filovirus (por ejemplo, signos y síntomas clínicos asociados con filovirus, contacto con un caso de filovirus probable o confirmado, historia de ubicaciones de viaje a geográficas en los casos en los que se detectaron filovirus, u otros enlaces epidemiológicos para los cuales puede estar indicado el ensayo de filovirus como parte de una investigación sanitaria pública.

En particular, la presente divulgación contempla el uso de AS1411 (tal como se describe en el documento WO2009098464) que tiene la secuencia 5'-GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG-3' (SEQ ID NO: 1) y también se conoce como GR026B y AGRO100. AS 1411 es un aptámero de ADN de 26-mero con enlaces fosfodiéster no modificados y forma una estructura G cuadruplex (Dapic, V. et al. 2003) que es resistente a la degradación por las enzimas séricas (Dapic, V. et al. 2002).

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 2 a SEQ ID NO: 15.

Para su uso en la presente divulgación, el oligonucleótido de la presente divulgación se sintetiza de novo utilizando cualquiera de un cierto número de procedimientos bien conocidos en la técnica. La síntesis química puede realizarse mediante una diversidad de sintetizadores de ácido nucleico automatizados disponibles en el mercado. A estos ácidos nucleicos se les puede aludir como ácidos nucleicos sintéticos. Alternativamente, el oligonucleótido de la presente divulgación se puede producir a gran escala en plásmidos. El oligonucleótido de la presente divulgación puede prepararse a partir de secuencias de ácido nucleico existentes utilizando técnicas conocidas, tales como las que emplean enzimas de restricción, exonucleasas o endonucleasas.

En particular, el oligonucleótido de la presente invención se conjuga con nanopartículas para formar conjugados de nanopartícula-oligonucleótido. En particular, las nanopartículas son partículas de metales, tales como oro, plata, cobre y platino tal como se describe en el documento WO2005113817, Dam et al, 2015 y Malik et al, 2015.

Por una "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad suficiente del oligonucleótido de la presente divulgación para tratar la infección por Filovirus en una relación beneficio/riesgo razonable, aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente

divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier sujeto particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el polipéptido específico empleado; y factores similares, bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de los conocimientos de la técnica comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. Sin embargo, la dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por adulto al día. Preferiblemente, las composiciones contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferiblemente de 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Normalmente se suministra una cantidad efectiva del fármaco a un nivel de dosificación de 0,002 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal al día, especialmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 7 mg/kg de peso corporal al día.

El oligonucleótido de la presente divulgación puede administrarse por vías de administración conocidas que incluyen la administración intravenosa, la vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intra-articular, intrasnovial, intratecal, oral, tópica o por inhalación. Dosis efectivas y programas para administrar antagonistas o agonistas se determinan empíricamente de acuerdo con las pautas generalmente reconocidas por los expertos en la técnica. Se pueden emplear dosis únicas o múltiples.

Como se indicó anteriormente, el oligonucleótido de la presente divulgación, útil en los métodos de la presente divulgación, puede incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un animal tal como un mamífero. Métodos para formular composiciones de este tipo son generalmente bien conocidos. La guía está disponible, por ejemplo, en Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19ª edición, Gennaro (ed.) 1995, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Composiciones de este tipo comprenden típicamente al menos un aptámero anti-RT y un soporte farmacéuticamente aceptable. La expresión "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera y todos los revestimientos, excipientes, disolventes, medios de dispersión, agentes retardadores de la absorción y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Este tipo de soportes también incluyen, por ejemplo, cloruro sódico, sílice coloidal, talco, diversos soportes poliméricos que incluyen polivinilpirrolidona, compuestos a base de celulosa, tales como carboximetilcelulosa o metilcelulosa, polivinilpirrolidona, poliacrílatos y polietilenglicol. Formas de dosificación incluyen, por ejemplo, comprimidos orales o sublinguales, gránulos, microcápsulas y nanocápsulas, liposomas, formas de inhalación, aerosoles nasales y preparados de liberación sostenida. Las soluciones o suspensiones utilizadas para administrar ácidos nucleicos de la presente divulgación pueden incluir uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina; aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil-parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como EDTA; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. En particular, una composición farmacéutica puede administrarse a través de una formulación o matriz de liberación lenta que comprende ácidos nucleicos de la presente divulgación o construcciones de ADN adecuadas para la expresión de ácidos nucleicos de la presente divulgación en o alrededor de un sitio dentro del cuerpo.

La presente divulgación se ilustrará adicionalmente mediante las siguientes Figuras y Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos y Figuras no deben interpretarse de modo alguno como limitantes del alcance de la presente divulgación.

45 Figuras

Figura 1. A. Representación esquemática de una tétrada compuesta por 4 nucleósidos de guanina. B. El apilamiento de 3 tétradas da como resultado la formación de una estructura G cuádruplex. C. Perfiles de fusión UV típicos de la estructura G4, definiendo T_m la transición específica del punto medio.

Figura 2: Búsqueda de secuencias propensas a G4 en genomas EBOV y MBGV. Búsqueda bioinformática de secuencias formadoras de G4. Esta representación gráfica muestra la puntuación media en función de las secuencias genómicas alineadas de EBOV y MBGV.

Ejemplo

Material y métodos:

55 *Análisis bioinformático:* 13 secuencias genómicas completas de EBOV y 20 de MBGV se extrajeron del Viral Bioinformatics Resource Center. Los genomas de los archivos Fasta se alinearon utilizando el programa ClustalW. Para detectar secuencias conservadoras de formación de G4 en los alineamientos de genomas, los autores de la invención utilizaron el algoritmo "G4-hunter" que desarrollaron en el laboratorio (Bedrat et al, en preparación). Busca la asimetría G/C y la presencia de bloques G/C en el alineamiento. Analiza el genoma utilizando una ventana

deslizante de 25 nucleótidos y atribuye una puntuación al primer nucleótido de la ventana. El análisis de la conservación de la secuencia se realizó utilizando el software WebLogo para generar la representación LOGO.

5 *Preparación de los oligonucleótidos:* Los oligonucleótidos se adquirieron de Eurogentec (Seraing, Bélgica) con "Purificación de oro en cartucho de fase inversa". Todos los oligonucleótidos se disolvieron en 100 µM de agua bidestilada y se almacenaron a -20°C. Las concentraciones se determinaron por absorción ultravioleta (UV) utilizando los coeficientes de extinción proporcionados por el fabricante.

Para los experimentos UV, se diluyen 4 µM de oligonucleótidos en tampón de cacodilato de litio 10 mM y KCl 100 mM.

10 Para los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN), la concentración de cada una de las muestras fue típicamente de 100 µM en tampón fosfato de potasio 20 mM pH 7 que contenía KCl 70 mM y 10% de D₂O.

15 *Experimentos de fusión UV:* las mediciones de fusión UV se realizaron en un espectrofotómetro visible UV Uvikon XS (Secomam) acoplado a un accesorio de control de la temperatura del baño de agua. Se aplicó una tasa de aumento de la temperatura de 0,2°C/min y los valores de absorbancia se midieron cada 1°C. La temperatura se midió con un sensor de vidrio inerte sumergido en una celda de cuarzo de control llena de agua. La absorbancia se controló a 240 y 295 nm utilizando celdas de cuarzo de 0,2 o 1 cm de longitud de recorrido y 580 µl de volumen. Los perfiles de fusión UV típicos de las estructuras G4 se representan en la Figura 1C.

Resultados

20 Previamente, los autores de la invención demostraron que oligonucleótidos de G quadruplexes pueden actuar como señuelos y, por lo tanto, son adecuados para el establecimiento de nuevas estrategias antivirales. Esta estrategia se desarrolló en el contexto del virus VIH-1 y varias secuencias G4 (documento EP14305763). En esta estrategia, los autores de la invención demostraron que los oligonucleótidos sintéticos formadores de G4, derivados del genoma del VIH, son capaces de inhibir fuertemente la infectividad del VIH-1 en un test de infectividad viral realizado in vivo con virus reales del VIH que infectan las células HeLap4. Por lo tanto, estas G4 podrían actuar como señuelos y atrapar proteínas cruciales implicadas en el reconocimiento de las mismas secuencias presentes en el genoma viral. Los autores de la invención presumieron que la presencia de secuencias G4 en cualquier genoma viral podría revelar un papel potencial de estas estructuras en los ciclos de replicación del virus. Si este es el caso, la estrategia de los señuelos que desarrollaron los autores de la invención contra el VIH podría aplicarse también para el virus deseado.

30 Utilizando el algoritmo G4-hunter analizaron dos alineamientos de secuencias genómicas completas de 13 aislados de EBOV y 20 de MBGV, respectivamente. La media de las 13 o 20 puntuaciones obtenida para cada una de las ventanas de 25 nt se muestra en una representación gráfica (Figura 2). Los autores de la invención consideraron que las puntuaciones superiores a 1 en valor absoluto (-1 o +1) son potencialmente capaces de formar estructuras de G4 de ADN o ARN en la cadena (-) (para valores positivos) o en la cadena (+) para los valores negativos. Seis secuencias conservadas de EBOV y 20 de MBGV se detectaron como secuencias propensas a G4. Un análisis biofísico a fondo mediante experimentos de fusión UV reveló que solo 5 secuencias de EBOV y 9 de MBGV realmente formaron G4 termodinámicamente estables *in vitro* (Tabla 1).

Conclusiones

40 Se identificaron 5 secuencias formadoras de G4 de EBOV y 9 de MBGV. Tal como se observó para el virus VIH, plantearon la hipótesis de que estas secuencias podrían ser reconocidas por proteínas virales o celulares implicadas en etapas importantes de los ciclos de replicación de EBOV y MBGV. Por lo tanto, tal como se desarrolló en el contexto del VIH, estos oligonucleótidos pueden utilizarse como señuelos para inhibir la replicación viral de EBOV y MBGV. Más en general, otras secuencias formadoras de G4 también podrían tener propiedades antivirales similares, en particular el aptámero formador de G4 de AS1411 (5'GGTGGTGGTGGTTGTGGTGGTGGTGG3') (SEQ ID NO: 1) para el que recientemente demostraron algunos efectos inhibitorios sobre la replicación del VIH.

ES 2 797 085 T3

Tabla 1: 5 secuencias de EBOV y 9 de MBGV realmente formaron G4 termodinámicamente estables *in vitro*

EBOV	Inicio/Fin	Cadena	Secuencias (5'-3')	Longitud	Puntuación	T _m
E1	2298-2323	(+)	CGGTGGGGCGACAGTGGGTGT GCGG (SEQ ID NO:2)	25	1,32	40°C
E2	6980-7005	(-)	CGGGGAGTGGGCCTTCTGGAA (SEQ ID NO:3)	21	1,32	30°C
E3	7480-7509	(+)	GTTTTGGGGACTTGTTGTGGTG GCGGGGT (SEQ ID NO :4)	29	1,41	35°C
E4	10646-10678	(-)	AGGGGTGGAAGTTTATTGGGC TGGTATTG (SEQ ID NO :5)	30	1,23	30°C
E5	13901-13930	(-)	AGGGGTCATATGGGAGGGATT GAAGGA (SEQ ID NO :6)	27	1,41	20°C
<hr/>						
MBGV	Inicio/Fin		Secuencias	Longitud	Puntuación	T _m
M1	486-524	(-)	AGAGGGGAGGATTGGGC (SEQ ID NO :7)	18	1,83	nd
M2	3423-3461	(+)	CGCGGGTTGAGGAGGAGGA (SEQ ID NO :8)	20	1,3	20°C
M4	6642-6679	(+)	CGGATGGGCTGTGGGCAGTGGT AAAGGT (SEQ ID NO :9)	28	1,04	35°C
M5	6833-6870	(+)	GCGTGCTTGGTTGTGGTGAGGG AGTGGGTGGC (SEQ ID NO :10)	32	1,03	35°C
M8	7190-7242	(+)	TGGGGGTGGGGGAGGGACTGG TGGA (SEQ ID NO :11)	25	2,24	55°C
M8-1	7194-7242	(+)	CAAGATGTTGTGCAGTCGAGTT GGGGGTGGGGGAGGGACTGGT GGAATAC (SEQ ID NO :12)	50	1,18	50°C
M9	7848-7898	(-)	AGAGGGGACTGGTTGGGGTCTG GGTGGTAAATGGTGGA (SEQ ID NO :13)	38	1,47	30°C
M18-1	17341-17375	(-)	TGGCTGAAGGGGAAGGAAGTG GTGCTCGGT (SEQ ID NO :14)	30	1,07	30°C
M19	17346-17375	(-)	TGAAGGGGAAGGAAGTGGTGC TCGGT (SEQ ID NO :15)	26	1,12	20°C

Referencias

A lo largo de esta solicitud, diversas referencias describen el estado de la técnica al que pertenece la presente divulgación.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Inserm

5 <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR FILOVIRUS

<130> BI015017 AMRANE / MC

10 <160> 15

<170> PatentIn versión 3.3

15 <210> 1
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> AS1141

<400> 1
ggtggtggtg gttgtggtgg tgggtg 26

25 <210> 2
<211> 25
<212> ADN
<213> Artificial

30 <220>
<223> E1

<400> 2
cggtggggcg acagtgggtg tgcgg 25

35 <210> 3
<211> 21
<212> ADN
<213> Artificial

40 <220>
<223> E2

<400> 3
cggggagtgg gccttctgga a 21

45 <210> 4
<211> 29
<212> ADN
<213> Artificial

50 <220>
<223> E3

55 <400> 4
gttttgggga ctgtgtggtg tggcggggt 29

60 <210> 5
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

65 <220>
<223> E4

ES 2 797 085 T3

<400> 5
 aggggtggaa ggttattgg gctggtattg 30

5 <210> 6
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> E5

<400> 6
 aggggtcata tgggagggat tgaagga 27

15 <210> 7
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> M1

<400> 7
 agagggggag gattgggc 18

25 <210> 8
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> M2

<400> 8
 cgcgggttga ggaggagga 20

35 <210> 9
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> M4

<400> 9
 cggatgggct gtggcagtg gtaaaggt 28

45 <210> 10
 <211> 32
 <212> ADN
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> M5

<400> 10
 gcgtgcttgg ttgtggtgag ggagtgggtg gc 32

55 <210> 11
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> M8

65 <220>
 <223> M8

ES 2 797 085 T3

<400> 11
tgggggtggg ggagggactg gtgga 25

5 <210> 12
<211> 50
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> M8-1

<400> 12
caagatgttg tgcagtcgag ttgggggtgg gggagggact ggtggaatac 50

15 <210> 13
<211> 38
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> M9

<400> 13
agaggggact ggttggggtc tgggtggtaa atggtgga 38

25 <210> 14
<211> 30
<212> ADN
<213> Artificial

30 <220>
<223> M18-1

<400> 14
tggctgaagg ggaaggaagt ggtgctcggt 30

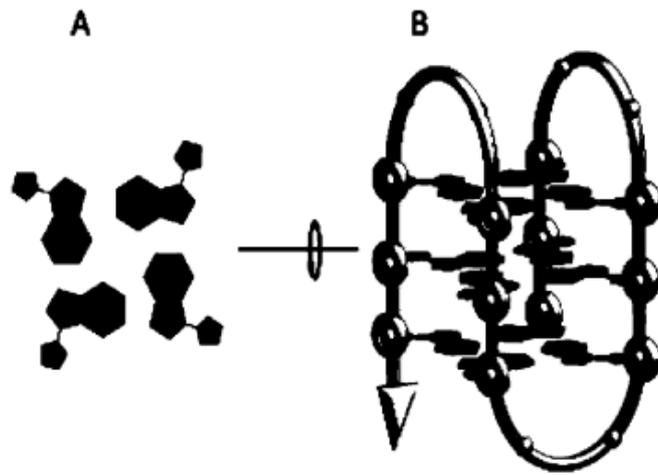
35 <210> 15
<211> 26
<212> ADN
<213> Artificial

40 <220>
<223> M19

45 <400> 15
tgaaggggaa ggaagtggg ctcggt 26

REIVINDICACIONES

1. Al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso en el tratamiento de infección por filovirus en un sujeto que lo necesita.
- 5 2. El al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infección por filovirus es una infección por el virus del Ébola.
3. El al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho virus del Ébola es el virus del Ébola de Costa de Marfil (ICEBOV), el virus del Ébola de Zaire (ZEBOV o EBOV), el virus del Ébola de Sudán (SEBOV).
- 10 4. El al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de enfermedades por filovirus, en particular la enfermedad por el virus del Ébola.
5. El al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho oligonucleótido está conjugado a nanopartículas.
- 15 6. El al menos un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 15, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dichas nanopartículas son nanopartículas de oro.
7. Un oligonucleótido que comprende la secuencia tal como se recoge en SEQ ID NO: 2 a SEQ ID NO: 15.



C

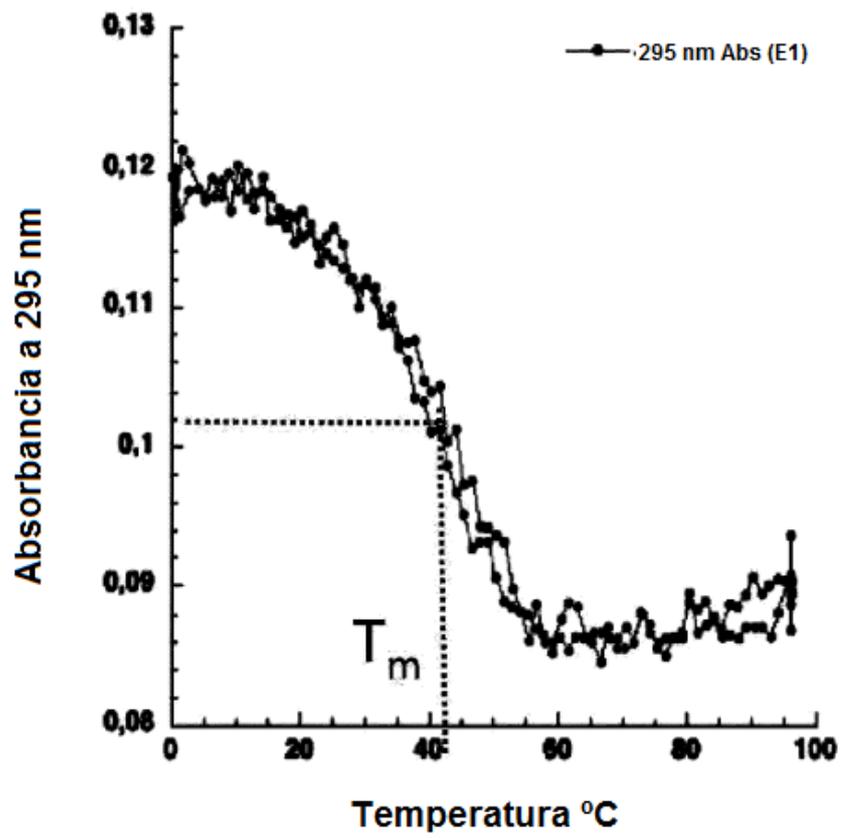


Figura 1

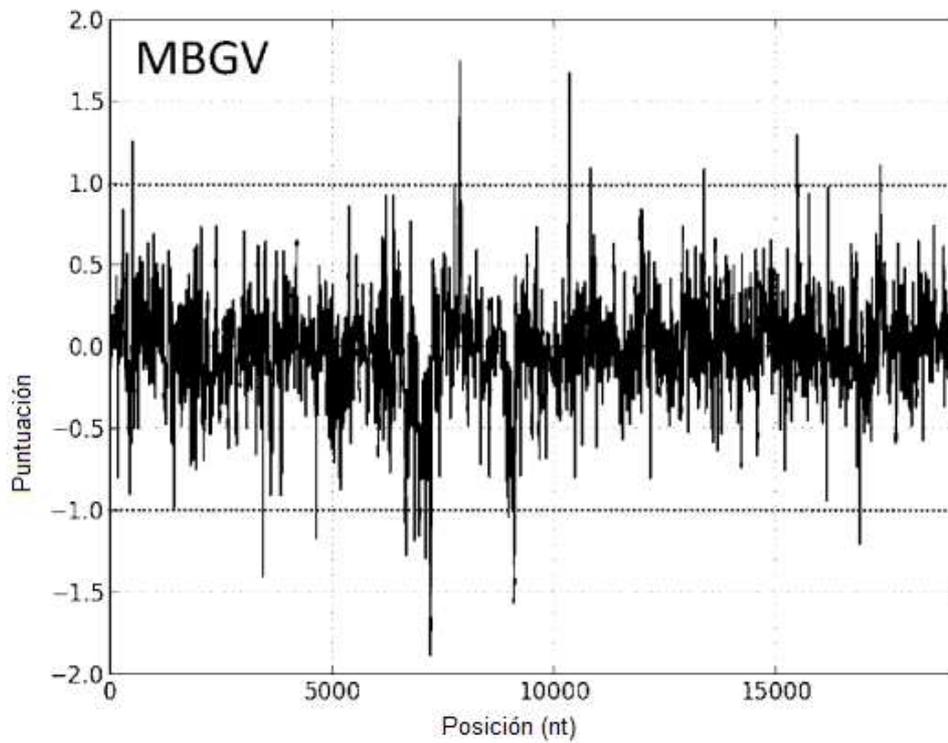
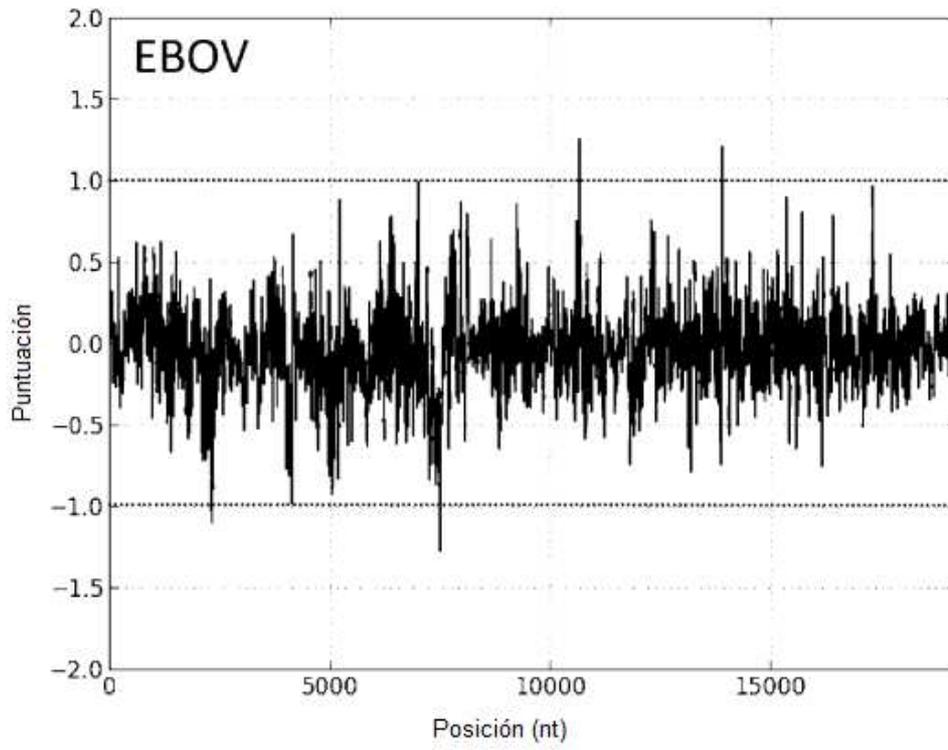


Figura 2