

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014101492/10, 20.06.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

20.06.2011 EP 11382211.8;

14.07.2011 US 61/507,833;

16.09.2011 EP 11382294.4

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2015 Бюл. № 21

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.01.2014

(86) Заявка РСТ:

EP 2012/061790 (20.06.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/175537 (27.12.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ТРАСЛЭШИОНАЛ КЭНСЭР ДРАГЗ
ФАРМА, С.Л. (ES)**

(72) Автор(ы):

ЛАКАЛЬ САНХУАН Хуан Карлос (ES)(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ У
СУБЪЕКТА, ИМЕЮЩЕГО РАК

(57) Формула изобретения

1. Способ прогнозирования *in vitro* клинического ответа субъекта, страдающего от рака, на химиотерапевтическое лечение, включающий определение уровня экспрессии гена холинкиназы альфа (ChoKa) в образце от субъекта.

2. Способ по п. 1, где способ дополнительно включает сравнение уровня экспрессии ChoKa с референсным значением, где изменение уровня экспрессии гена ChoKa в указанном образце в сравнении с указанным референсным значением является показателем низкого клинического ответа субъекта на указанное химиотерапевтическое лечение или высокого клинического ответа субъекта на указанное химиотерапевтическое лечение.

3. Способ *in vitro* по п. 2, где изменение уровней экспрессии ChoKa представляет повышение указанного уровня экспрессии в сравнении с указанным референсным значением, и где повышение указанного уровня экспрессии является показателем низкого клинического ответа, или где изменение уровня экспрессии ChoKa представляет снижение указанного уровня экспрессии в сравнении с указанным референсным значением, и где снижение указанного уровня экспрессии является показателем высокого клинического ответа.

4. Способ разработки *in vitro* индивидуальной терапии для субъекта, страдающего от рака, включающий определение уровня экспрессии гена холинкиназы альфа (ChoKa) в образце от субъекта.

5. Способ *in vitro* по п. 4, где способ дополнительно включает сравнение уровня экспрессии ChoKa с референсным значением,

где снижение или отсутствие изменения уровня экспрессии гена ChoKa в указанном образце в сравнении с референсным значением является показателем того, что субъект является кандидатом для терапии, основанной на указанном химиотерапевтическом лечении,

где повышение уровня экспрессии гена ChoKa в указанном образце в сравнении с указанным референсным значением является показателем того, что субъект является кандидатом для лечения препаратом, выбранным из группы, состоящей из:

- (i) ингибитора ChoKa,
- (ii) антиметаболита фолатов,
- (iii) антимицротубулярного препарата,
- (iv) препарата, нацеленного на EGFR,
- (v) комбинации одного или более из вышеуказанных препаратов (i)-(iv).

6. Способ *in vitro* по п. 5, где химиотерапевтическое лечение представляет собой химиотерапевтическое лечение, основанное на препаратах платины.

7. Способ *in vitro* по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

8. Способ *in vitro* по п. 7, где NSCLC выбран из плоскоклеточной карциномы легких, крупноклеточной карциномы легких и аденокарциномы легких.

9. Способ *in vitro* по п. 7, где NSCLC представляет NSCLC на поздних стадиях, предпочтительно, стадиях IIIA, IIIB или IV.

10. Способ *in vitro* по п. 1 или 4, где образец представляет собой образец ткани, предпочтительно образец опухолевой ткани, более предпочтительно образец опухолевой ткани легких.

11. Применение реагента, с помощью которого возможно определять уровни экспрессии гена холинкиназы альфа (ChoKa) в образце от субъекта, страдающего от рака, для прогнозирования клинического ответа указанного субъекта на химиотерапевтическое лечение и разработки индивидуальной терапии для субъекта, страдающего от указанного рака.

12. Применение по п. 11, где рак представляет немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

13. Применение по п. 11 или 12, где химиотерапевтическое лечение представляет собой химиотерапевтическое лечение, основанное на препаратах платины.

14. Химиотерапевтическое лечение, основанное на препаратах платины, для применения в лечении NSCLC у субъекта, где образец указанного субъекта показывает низкие или такие же уровни экспрессии гена ChoKa в сравнении с референсными значениями.

15. Ингибитор ChoKa, антиметаболит фолатов, препарат, нацеленный на EGFR, или комбинация одного или более вышеуказанных препаратов для применения в терапии субъекта, страдающего NSCLC, где образец указанного субъекта показывает высокие уровни экспрессии гена ChoKa в сравнении с референсными значениями.

16. Способ *in vitro* идентификации пациента, имеющего вероятность ответа на терапию препаратом, выбранным из группы, состоящей из:

- (i) ингибитора ChoKa;
- (ii) антиметаболита фолатов;
- (iii) антимицротубулярного препарата;
- (iv) препарата, нацеленного на EGFR;

(v) комбинации одного или более вышеуказанных препаратов (i)-(iv), включающий определение уровня экспрессии гена ChoKa в образце указанного пациента и сравнение указанного уровня с референсным значением,

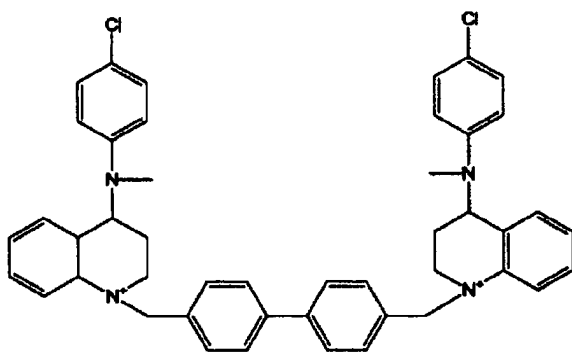
где повышение уровня экспрессии гена ChoKa в указанном образце в сравнении с указанным референсным значением является показателем того, что пациент имеет вероятность ответа на указанную терапию, или

где снижение или отсутствие изменения уровня экспрессии гена ChoKa в указанном образце в сравнении с указанным референсным значением является показателем того, что пациент не имеет вероятности ответа на указанную терапию.

17. Способ по п. 16, где препарат является ингибитором ChoKa.

18. Способ по п. 17, где ингибитор ChoKa представляет соединение, выбранное из таблицы 2.

19. Способ по п. 18, где ингибитор ChoKa имеет формулу:



или его аналог, соль или сольват.

20. Способ по любому из пп. 16-19, где пациент страдает от рака.

21. Способ по п. 20, где рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака молочной железы, рака ободочной кишки и рака поджелудочной железы.

22. Способ по п. 21, где рак представляет рак легких.

23. Способ по п. 22, где рак легких представляет немелкоклеточный рак легких (NSCLC).

24. Способ по п. 23, где NSCLC выбран из плоскоклеточной карциномы легких, крупноклеточной карциномы легких и аденокарциномы легких.

25. Способ по любому из п.п. 23 или 24, где NSCLC представляет NSCLC на поздних стадиях, предпочтительно стадиях IIIA, IIIB или IV.

26. Способ по п. 16, где образец представляет собой образец ткани, предпочтительно образец опухолевой ткани, более предпочтительно, образец опухолевой ткани легких.

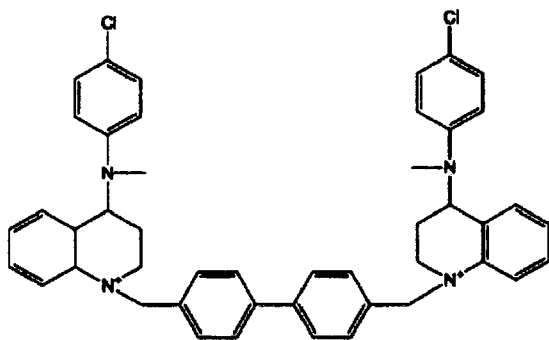
27. Способ по п. 16, где уровни экспрессии гена ChoKa определяют анализом уровней мРНК, кодированной указанным геном, или анализом уровней белка ChoKa или его вариантов.

28. Способ по п. 27, где уровни экспрессии мРНК определяют количественной ПЦР, предпочтительно ПЦР в режиме реального времени, и/или где уровни экспрессии белка ChoKa, или его вариантов определяют вестерн-блоттингом или иммуногистохимией.

29. Применение реагента, с помощью которого можно определять уровни экспрессии гена ChoKa в образце от субъекта, страдающего от рака, для прогнозирования клинического ответа или отсутствия клинического ответа у указанного субъекта на лечение препаратом, выбранным из группы, состоящей из:

(i) ингибитора ChoKa;

- (ii) антиметаболита фолатов;
 - (iii) антимиотубулярного препарата;
 - (iv) препарата, нацеленного на EGFR;
 - (v) комбинации одного или более вышеуказанных препаратов (i)-(iv).
30. Применение по п. 29, где препарат является ингибитором ChoKa.
31. Применение по п. 30, где ингибитор ChoKa выбран из таблицы 2.
32. Применение по п. 31, где ингибитор ChoKa имеет формулу:



или его аналог, соль или сольват.

33. Применение по любому из пп. 29-32, где пациент страдает от рака.
34. Применение по п. 33, где рак выбран из группы, состоящей из рака легких, рака молочной железы, рака ободочной кишки и рака поджелудочной железы.
35. Применение по п. 34, где рак представляет собой рак легких.
36. Применение по п. 35, где рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).
37. Применение по п. 36, где NSCLC выбран из плоскоклеточной карциномы легких, крупноклеточной карциномы легких и аденокарциномы легких.
38. Применение по любому из п.п. 36 или 37, где NSCLC представляет NSCLC на поздних стадиях, предпочтительно стадиях IIIA, IIIB или IV.
39. Применение по п. 29, где образец представляет собой образец ткани, предпочтительно образец опухолевой ткани, более предпочтительно образец опухолевой ткани легких.
40. Применение по п. 29, где уровни экспрессии гена ChoKa определяют анализом уровня мРНК, кодированной указанным геном, или анализом уровней белка ChoKa или его вариантов.
41. Применение по п. 30, где уровни экспрессии мРНК определяют количественной ПЦР, предпочтительно, ПЦР в режиме реального времени, и/или где уровни экспрессии белка ChoKa или его вариантов определяют вестерн-блоттингом или иммуногистохимией.