

R U 2 0 1 1 0 2 7 4 3 A

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2011 102 743<sup>(13)</sup> A

(51) МПК  
G01N 33/574 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011102743/15, 26.06.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

26.06.2008 US 61/075,933

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2012 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 26.01.2011

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/048862 (26.06.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/158620 (30.12.2009)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. А.В. Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЮТ,  
ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ЧИН Линда (US),  
СКОТТ Кеннет Л. (US),  
ГХОШ Папиа (US)

(54) ХАРАКТЕРНЫЕ ПРИЗНАКИ И ДЕТЕРМИНАНТЫ, СВЯЗАННЫЕ С  
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1 Способ с заранее заданным уровнем предсказуемости для оценки риска развития метастатической опухоли у субъекта, включающий:

а. Измерение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271, в образце от субъекта и

б. Измерение клинически значимого изменения уровней двух или более ДЕТЕРМИНАНТ в образце, где изменение указывает на повышенный риск развития метастатической опухоли у субъекта.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий измерение эффективного количества одной или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 26-40, 42-60, 64, 65, 67-73, 75-95, 97, 98, 100-102, 104-125, 127-134, 136, 139-176, 178-189, 191-209, 211, 213-216, 219-226, 228-238, 240-260, 262-270, 272-360.

3. Способ по п. 1 или 2, дополнительно включающий измерение по меньшей мере одного стандартного параметра, связанного с указанной опухолью.

4. Способ по п. 1, в котором уровень ДЕТЕРМИНАНТЫ измеряют электрофоретическими или иммунохимическими методами.

5. Способ по п. 4, в котором иммунохимическое определение проводят методами

R U 2 0 1 1 0 2 7 4 3 A

радиоиммуноанализа, иммунофлуоресцентного анализа или иммуноферментного анализа.

6. Способ по п. 1, в котором субъект имеет первичную опухоль, рецидивную опухоль или метастатическую опухоль.

7. Способ по п. 1, в котором образец представляет собой биопсию опухоли.

8. Способ по п. 1, в котором указанная биопсия представляет собой пункционную биопсию, эксцизионную биопсию ткани или инцизионную биопсию ткани.

9. Способ по п. 1, в котором измеряют уровень экспрессии пяти или более ДЕТЕРМИНАНТ.

10. Способ с заранее заданным уровнем предсказуемости для оценки риска развития метастатической опухоли у субъекта, включающий:

а. Измерение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271, в образце от субъекта и

б. Сравнение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ с эталонным значением.

11. Способ по п. 10, в котором эталонное значение представляет собой индексное значение.

12. Способ с заранее заданным уровнем предсказуемости для оценки прогрессирования опухоли у субъекта, включающий:

а. Определение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271 в первом образце от субъекта в первый момент времени;

б. Определение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ во втором образце от субъекта во второй момент времени;

с. Сравнение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, определенных на этапе (а), с количеством, определенным на этапе (б), или с эталонным значением.

13. Способ по п. 12, в котором первый образец берут у субъекта до начала лечения от опухоли.

14. Способ по п. 12, в котором второй образец берут у субъекта после лечения от опухоли.

15. Способ с заранее заданным уровнем предсказуемости для контроля эффективности лечения от метастатической опухоли, включающий:

а. Определение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271 в первом образце от субъекта в первый момент времени;

б. Определение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ во втором образце от субъекта во второй момент времени;

с. Сравнение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, определенных на этапе (а), с количеством, определенным на этапе (б), или с эталонным значением, где эффективность лечения контролируют по изменению уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ у субъекта.

16. Способ по п. 15, в котором субъекта ранее лечили от метастатической опухоли.

17. Способ по п. 15, в котором первый образец берут у субъекта до начала лечения от метастатической опухоли.

18. Способ по п. 15, в котором второй образец берут у субъекта после лечения от метастатической опухоли.

19. Способ с заранее заданным уровнем предсказуемости для выбора схемы лечения субъекта с диагностированной опухолью, включающий:

- а. Определение уровня эффективного количества двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271 в первом образце от субъекта в первый момент времени;
- б. Возможно, определение уровня эффективного количества двух или более ДЕТЕРМИНАНТ во втором образце от субъекта во второй момент времени;
- с. Сравнение уровня двух или более ДЕТЕРМИНАНТ, определенных на этапе (а), с эталонным значением, или, возможно, с количеством, определенным на этапе (б).
20. Способ по п. 19, в котором субъекта ранее лечили от опухоли.
21. Способ по п. 19, в котором первый образец берут у субъекта до начала лечения от опухоли.
22. Способ по п. 19, в котором второй образец берут у субъекта после лечения от опухоли.
23. Эталонный профиль экспрессии метастатической опухоли, включающий паттерн маркерных уровней эффективного количества двух или более маркеров, выбранных из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271.
24. Набор, включающий разнообразные реагенты для определения ДЕТЕРМИНАНТ, которые определяют соответствующие ДЕТЕРМИНАНТЫ, выбранные из группы, состоящей из ДЕТЕРМИНАНТ 1-25, 41, 61, 62, 63, 66, 74, 96, 99, 103, 126, 135, 137, 138, 177, 190, 210, 212, 217, 218, 227, 239, 261 и 271, достаточные для получения профиля по п. 20.
25. Набор по п. 24, в котором реагент для определения включает одно или несколько антител или их фрагментов.
26. Набор по п. 24, в котором реагент для определения включает один или несколько олигонуклеотидов.
27. Набор по п. 24, в котором реагент для определения включает один или несколько аптамеров.
28. Машиночитаемые носители, содержащие один или более эталонных профилей экспрессии метастатической опухоли по п. 23 и, необязательно, дополнительные результаты тестов и информацию о субъекте.
29. Панель ДЕТЕРМИНАНТ, содержащая одну или более ДЕТЕРМИНАНТ, указывающих на связанное с физиологическим или биохимическим путем метастазирование.
30. Панель по п. 26, в которой физиологический или биохимический путь включает миграцию клеток,angiогенез, деградацию внеклеточного матрикса или аноикоз.
31. Панель ДЕТЕРМИНАНТ, содержащая одну или более ДЕТЕРМИНАНТ, указывающих на прогрессирование опухоли.
32. Способ идентификации биомаркера, который является прогностическим для заболевания, включающий:
- а) идентификацию одного или нескольких генов, которые дифференциальны экспрессированы при указанном заболевании по сравнению с контролем, чтобы создать список генов-мишеней, и
- б) идентификацию одного или нескольких генов в указанном списке мишеней, которые связаны с функциональным аспектом прогрессирования указанного заболевания, в результате чего идентифицируют биомаркер, являющийся прогностическим для указанного заболевания.
33. Способ по п. 32, дополнительно включающий этап определения одного или нескольких генов в указанном списке генов-мишеней, которые содержат эволюционно консервативные изменения, для создания второго списка генов-мишеней.

34. Способ по п. 32, в котором указанное заболевание представляет собой рак.

35. Способ по п. 34, в котором указанный рак представляет собой метастатический рак.

36. Способ по п. 32, в котором указанный функциональный аспект представляет собой миграцию клеток, ангиогенез, деградацию внеклеточного матрикса или аноикоз.

37. Способ идентификации соединения, модулирующего активность или экспрессию ДЕТЕРМИНАНТЫ, включающий:

(а) использование клетки, экспрессирующей ДЕТЕРМИНАНТУ;

(б) создание контакта между клеткой и композицией, содержащей соединение-кандидат; и

(с) определение того, изменяет ли вещество экспрессию или активность ДЕТЕРМИНАНТЫ;

при этом, если изменение, наблюдаемое в присутствии соединения, не наблюдается, если клетка контактирует с композицией, свободной от соединения, то идентифицированное соединение модулирует активность или экспрессию ДЕТЕРМИНАНТЫ.

38. Способ по п. 37, в котором контакт для клетки создают *in vivo*, *ex vivo* или *in vitro*.

39. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения, которое модулирует активность или экспрессию ДЕТЕРМИНАНТЫ.

40. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение указанному субъекту средства, которое модулирует активность или экспрессию соединения, модулируемого ДЕТЕРМИНАНТОЙ.

41. Способ по п. 40, в котором указанное соединение представляет собой TGF $\beta$  или CXCR4.

42. Способ по п. 41, в котором указанное средство представляет собой ингибитор TGF $\beta$  или ингибитор CXCR4.

43. Способ лечения пациента с опухолью, включающий:

выявление пациента с опухолью, в которой две или более из ДЕТЕРМИНАНТ 1-360 изменены клинически значимым образом, что измеряют в образце из опухоли, и лечение пациента с применением схемы лечения, которая предотвращает или уменьшает метастазирование опухоли.

44. Способ выбора пациента с опухолью, нуждающегося в адьювантном лечении, включающий:

оценку риска метастазирования у пациента посредством измерения двух или более из ДЕТЕРМИНАНТ 1-360, где клинически значимое изменение указанных двух или более ДЕТЕРМИНАНТ в образце опухоли от пациента указывает на то, что пациент нуждается в адьювантном лечении.

45. Способ предоставления информации для принятия решения о лечении пациента с опухолью, включающий:

получение информации о двух или более из ДЕТЕРМИНАНТ 1-360 в образце опухоли от пациента и

выбор схемы лечения, которая предотвращает или уменьшает метастазирование опухоли у пациента, если две или более ДЕТЕРМИНАНТ изменены клинически значимым образом.