

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成27年11月26日(2015.11.26)

【公表番号】特表2015-502137(P2015-502137A)

【公表日】平成27年1月22日(2015.1.22)

【年通号数】公開・登録公報2015-005

【出願番号】特願2014-534774(P2014-534774)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/00

C 0 7 K 16/40

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 37/64

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年10月2日(2015.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むUBA3変異体ポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、UBA3変異体ポリペプチド；

b) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体の断片を含むUBA3変異体ポリペプチドであって、前記断片が配列番号2の少なくとも15個の連続アミノ酸を含み、且つ断片がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、UBA3変異体ポリペプチド、

c) 残基 1 2 1 に変異を有する配列番号 2 7 の S A E 2 変異体、残基 5 4 8 に変異を有する配列番号 2 8 の U B A 1 変異体、残基 5 8 0 に変異を有する配列番号 2 9 の U B A 1 変異体、残基 1 8 5 に変異を有する配列番号 3 0 の U B A 4 変異体、残基 1 8 7 に変異を有する配列番号 3 1 の U B A 5 変異体、残基 5 7 3 に変異を有する配列番号 3 2 の U B A 6 変異体、残基 5 4 4 に変異を有する配列番号 3 3 の U B A 7 変異体、残基 4 8 0 に変異を有する配列番号 3 4 の A T G 7 変異体、残基 1 3 4 に変異を有する配列番号 3 5 の m o e b 変異体および残基 1 3 1 に変異を有する配列番号 3 6 の t h i f 変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むポリペプチド；並びに

d) c) における変異型 E 1 酵素の断片を含むポリペプチドであって、前記断片が変異したアミノ酸を含む E 1 酵素の少なくとも 1 5 個の連続アミノ酸を含む、ポリペプチドからなる群から選択される単離 E 1 酵素変異体ポリペプチドであって、前記 E 1 酵素変異体が E 1 酵素阻害剤に対する減少した感受性を有する、単離 E 1 酵素変異体ポリペプチド

【請求項 2】

請求項 1 に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を同定するための方法であって、

a) 請求項 1 に記載のポリペプチドを試験化合物と接触させ；

b) 前記ポリペプチドの活性に対する試験化合物の効果を決定し、それによって前記ポリペプチドの活性を調節する化合物を同定すること、を含む、上記方法。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の E 1 酵素変異体ポリペプチドをコードする単離された変異体核酸分子

【請求項 4】

a) 配列番号 1 の変異体を含む核酸分子であって、前記変異体がヌクレオチド 5 3 1、5 3 2、5 3 3、6 2 1、6 2 2、6 2 3、6 3 0、6 3 1、6 3 2、6 3 3、6 3 4、6 3 5、6 4 5、6 4 6、6 4 7、6 5 1、6 5 2、6 5 3、7 0 2、7 0 3、7 0 4、7 0 5、7 0 6、7 0 7、7 6 5、7 6 6、7 6 7、9 3 3、9 3 4、9 3 5、9 5 1、9 5 2、9 5 3、9 6 0、9 6 1、9 6 2、9 8 9、9 9 0、および 9 9 1 からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子；ならびに

b) 配列番号 1 のヌクレオチド配列の少なくとも 2 0 ヌクレオチドの断片を含む核酸分子であって、前記断片がヌクレオチド 5 3 1、5 3 2、5 3 3、6 2 1、6 2 2、6 2 3、6 3 0、6 3 1、6 3 2、6 3 3、6 3 4、6 3 5、6 4 5、6 4 6、6 4 7、6 5 1、6 5 2、6 5 3、7 0 2、7 0 3、7 0 4、7 0 5、7 0 6、7 0 7、7 6 5、7 6 6、7 6 7、9 3 3、9 3 4、9 3 5、9 5 1、9 5 2、9 5 3、9 6 0、9 6 1、9 6 2、9 8 9、9 9 0、および 9 9 1 からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子

からなる群から選択される核酸分子を含む、請求項 3 に記載の単離された変異体核酸分子

【請求項 5】

請求項 3 または 4 に記載の変異体核酸分子に特異的に結合し、その野生型核酸分子には結合しない試薬。

【請求項 6】

(a) ベクター核酸配列、または

(b) 異種ポリペプチドをコードする核酸配列

をさらに含む、請求項 3 または 4 に記載の核酸分子。

【請求項 7】

請求項 3 または 4 に記載の核酸分子を含む、培養宿主細胞。

【請求項 8】

請求項 3 または 4 に記載の核酸分子を発現する培養哺乳類宿主細胞である、請求項 7 に

記載の培養宿主細胞。

【請求項 9】

E 1 酵素変異体ポリペプチドを作製するための、核酸分子が発現される条件下で請求項 7 または 8 に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。

【請求項 10】

試料中の請求項 1 に記載のポリペプチドの存在を検出するための方法であって、

- a) 試料を前記ポリペプチドに選択的に結合する化合物と接触させ；
 - b) 前記化合物が試料中のポリペプチドに結合するかどうかを決定すること、
- を含む、方法。

【請求項 11】

ポリペプチドに結合する化合物が抗体である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

試料中の請求項 3 または 4 に記載の核酸分子の存在を検出するための方法であって、

- a) 試料を核酸分子に選択的にハイブリダイズする核酸プローブまたはプライマーと接触させ；
 - b) 核酸プローブまたはプライマーが試料中の核酸分子に結合するかどうかを決定する、
- ステップを含む、上記方法。

【請求項 13】

試料が mRNA 分子を含み、核酸プローブと接触せられる、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

請求項 1 に記載のポリペプチドに結合する化合物を同定するための方法であって、

- a) 前記ポリペプチド、または前記ポリペプチドを発現する細胞を、試験化合物と接触させ；
 - b) 前記ポリペプチドが前記試験化合物に結合するかどうかを決定する、
- ステップを含む、上記方法。

【請求項 15】

以下からなる群から選択される方法によって、試験化合物のポリペプチドへの結合が検出される、請求項 14 に記載の方法：

- a) 試験化合物 / ポリペプチド結合の直接検出による結合の検出；
- b) 競合結合アッセイを用いる結合の検出；
- c) NAE 経路活性についてのアッセイを用いる結合の検出。

【請求項 16】

請求項 1 に記載のポリペプチドに特異的に結合する抗体。

【請求項 17】

請求項 1 に記載のポリペプチドの活性を調節するための方法であって、前記ポリペプチド、または前記ポリペプチドを発現する細胞を、前記ポリペプチドの活性を調節するのに十分な濃度の、前記ポリペプチドに結合する化合物と接触させることを含む、上記方法。

【請求項 18】

試験化合物がE 1 酵素阻害剤に対する細胞の耐性を調節するかどうかを決定するための方法であって、

- a) 試験化合物存在下での細胞内の請求項 1 に記載のポリペプチドの発現または活性のレベルを測定し；
 - b) 試験化合物非存在下での細胞内の前記ポリペプチドの発現または活性のレベルを測定し；
 - c) 試験化合物存在下での細胞内の前記ポリペプチドの発現または活性のレベルが、試験化合物非存在下での細胞内の前記ポリペプチドの発現レベルと異なる場合に、前記化合物をE 1 酵素阻害剤に対する細胞の耐性の調節剤として同定すること、
- を含む、上記方法。

【請求項 19】

試験細胞が薬剤耐性表現型を有するかどうかを決定するための方法であって、

- a) 前記試験細胞内でのE 1酵素変異体配列の発現または活性を測定し；
 - b) ステップa)で測定されたE 1酵素変異体配列の発現または活性を、薬剤耐性表現型を有さない対照細胞内でのE 1酵素配列の発現または活性と比較し；
 - c) 前記試験細胞内のE 1酵素変異体配列の発現または活性が、対照細胞内のE 1酵素変異体配列の発現または活性と比較して異なる場合に、前記試験細胞が薬剤耐性表現型を有することを決定すること、
- を含み、前記薬剤がE 1酵素阻害剤である、上記方法。

【請求項20】

前記E 1酵素変異体配列が、

- i) 配列番号1の変異体を含む核酸分子であって、前記変異体がヌクレオチド531、532、533、621、622、623、630、631、632、633、634、635、645、646、647、651、652、653、702、703、704、705、706、707、765、766、767、933、934、935、951、952、953、960、961、962、989、990、および991からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子； ならびに

- ii) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド、
- からなる群から選択されるUBA3変異体配列である、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

対象から得られた腫瘍細胞を含む生物試料内のE 1酵素変異体の発現レベルを、対象が薬剤耐性腫瘍を有するかどうか、またはそれを発達させる危険性があるかどうかの指標とする方法であって、

- a) 対象から得られた腫瘍細胞を含む生物試料内の請求項1に記載のE 1酵素変異体の発現を測定し； および
 - b) ステップa)で測定された前記E 1酵素変異体の発現を、薬剤耐性ではない対照生物試料内の前記E 1酵素変異体の発現と比較すること
- を含み、

患者から得られた生物試料内の前記E 1酵素変異体の発現が、上方制御される場合、患者が薬剤耐性腫瘍を有する、またはそれを発達させる危険性があることを特徴とする、

上記方法。

【請求項22】

前記E 1酵素変異体のmRNA量が測定される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

腫瘍細胞を含む第一患者生物試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルと、腫瘍細胞を含む第二患者生物試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルとの間の比較を、E 1酵素阻害剤を含む薬物療法が患者において継続されるべきかどうかの指標とする方法であって、

- a. 腫瘍細胞を含む第一患者生物試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルを測定し；
 - b. 腫瘍細胞を含む第二患者生物試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルを測定し、
- ここで、第一試料は第二試料の前に入手され、；
- c. ステップ(a)で決定されたE 1酵素変異体配列の発現レベルを、ステップ(b)のE 1酵素変異体配列の発現レベルと比較すること
- を含み、

第二試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルが第一試料内のE 1酵素変異体配列の発現レベルと比較して上方制御されている場合に治療が中止されることを特徴とする、

上記方法。

【請求項24】

患者における薬剤耐性腫瘍を治療する方法に使用するための、請求項1に記載のE 1酵

素変異体ポリペプチドのE1酵素阻害剤に対する耐性を克服する薬剤。

【請求項25】

請求項1に記載のポリペプチドに選択的に結合する化合物および使用説明書を含むキット。

【請求項26】

請求項5に記載の試薬および使用説明書を含むキット。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

本発明は、患者における薬剤耐性腫瘍を治療するための方法も提供し、該方法は、患者における前記腫瘍の薬剤耐性を低減させるのに有効なある量の耐性配列のアンタゴニストまたはアゴニストを前記対象に投与することを含む。別の態様では、本発明は、患者における薬剤耐性腫瘍を治療するための薬剤を製造するための、耐性配列の発現の阻害剤、またはその薬剤的に許容できる塩、またはいずれかの物質(entity)を含有する医薬組成物の用途を提供する。

本発明は、例えば、以下の項目も提供する。

(項目1)

a) 配列番号1の変異体を含む核酸分子であって、前記変異体がヌクレオチド531、532、533、621、622、623、630、631、632、633、634、635、645、646、647、651、652、653、702、703、704、705、706、707、765、766、767、933、934、935、951、952、953、960、961、962、989、990、および991からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子；

b) 配列番号1のヌクレオチド配列の少なくとも20ヌクレオチドの断片を含む核酸分子であって、前記断片がヌクレオチド531、532、533、621、622、623、630、631、632、633、634、635、645、646、647、651、652、653、702、703、704、705、706、707、765、766、767、933、934、935、951、952、953、960、961、962、989、990、および991からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子；

c) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドをコードする核酸分子であって、前記変異体がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、核酸分子；並びに

d) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドの断片をコードする核酸分子であって、前記断片が配列番号2の少なくとも15個の連続アミノ酸を含み、且つ断片がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドの断片をコードする核酸分子、
からなる群から選択される単離核酸分子。

(項目2)

項目1に記載の変異体に特異的に結合し、その野生型核酸分子には結合しない試薬。

(項目3)

ベクター核酸配列をさらに含む、項目1に記載の核酸分子。

(項目4)

異種ポリペプチドをコードする核酸配列をさらに含む、項目 1 に記載の核酸分子。

(項目 5)

項目 1 に記載の核酸分子を含む、培養宿主細胞。

(項目 6)

哺乳類宿主細胞である、項目 5 に記載の宿主細胞。

(項目 7)

項目 1 に記載の核酸分子を発現する、培養哺乳類宿主細胞。

(項目 8)

a) 配列番号 1 の変異体のヌクレオチド配列を含む核酸分子にコードされるポリペプチドであって、前記変異体がヌクレオチド 5 3 1、5 3 2、5 3 3、6 2 1、6 2 2、6 2 3、6 3 0、6 3 1、6 3 2、6 3 3、6 3 4、6 3 5、6 4 5、6 4 6、6 4 7、6 5 1、6 5 2、6 5 3、7 0 2、7 0 3、7 0 4、7 0 5、7 0 6、7 0 7、7 6 5、7 6 6、7 6 7、9 3 3、9 3 4、9 3 5、9 5 1、9 5 2、9 5 3、9 6 0、9 6 1、9 6 2、9 8 9、9 9 0、および 9 9 1 からなる群から選択される塩基の変異を有する、ポリペプチド；

b) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基 1 7 1、2 0 1、2 0 4、2 0 5、2 0 9、2 1 1、2 2 8、2 2 9、2 4 9、3 0 5、3 1 1、3 1 4 および 3 2 4 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド；並びに

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体の断片を含むポリペプチドであって、前記断片が配列番号 2 の少なくとも 1 5 個の連続アミノ酸を含み、且つ断片がアミノ酸残基 1 7 1、2 0 1、2 0 4、2 0 5、2 0 9、2 1 1、2 2 8、2 2 9、2 4 9、3 0 5、3 1 1、3 1 4 および 3 2 4 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド

からなる群から選択される単離ポリペプチド。

(項目 9)

異種アミノ酸配列をさらに含む、項目 8 に記載のポリペプチド。

(項目 10)

配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体に結合する抗体であって、前記変異体がアミノ酸残基 1 7 1、2 0 1、2 0 4、2 0 5、2 0 9、2 1 1、2 2 8、2 2 9、2 4 9、3 0 5、3 1 1、3 1 4 および 3 2 4 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、抗体

(項目 11)

a) 配列番号 1 の変異体のヌクレオチド配列を含む核酸分子にコードされるポリペプチドであって、前記変異体がヌクレオチド 5 3 1、5 3 2、5 3 3、6 2 1、6 2 2、6 2 3、6 3 0、6 3 1、6 3 2、6 3 3、6 3 4、6 3 5、6 4 5、6 4 6、6 4 7、6 5 1、6 5 2、6 5 3、7 0 2、7 0 3、7 0 4、7 0 5、7 0 6、7 0 7、7 6 5、7 6 6、7 6 7、9 3 3、9 3 4、9 3 5、9 5 1、9 5 2、9 5 3、9 6 0、9 6 1、9 6 2、9 8 9、9 9 0、および 9 9 1 からなる群から選択される塩基の変異を有する、ポリペプチド；

b) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基 1 7 1、2 0 1、2 0 4、2 0 5、2 0 9、2 1 1、2 2 8、2 2 9、2 4 9、3 0 5、3 1 1、3 1 4 および 3 2 4 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド；並びに

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体の断片を含むポリペプチドであって、前記断片が配列番号 2 の少なくとも 1 5 個の連続アミノ酸を含み、且つ断片がアミノ酸残基 1 7 1、2 0 1、2 0 4、2 0 5、2 0 9、2 1 1、2 2 8、2 2 9、2 4 9、3 0 5、3 1 1、3 1 4 および 3 2 4 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド

からなる群から選択されるポリペプチドを作製するための、

核酸分子が発現される条件下で項目 5 に記載の宿主細胞を培養することを含む、方法。

(項目 1 2)

試料中の項目 8 に記載のポリペプチドの存在を検出するための方法であって、

a) 試料を項目 8 に記載のポリペプチドに選択的に結合する化合物と接触させ ;

b) 化合物が試料中のポリペプチドに結合するかどうかを決定すること、を含む、方法。

(項目 1 3)

ポリペプチドに結合する化合物が抗体である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

項目 8 に記載のポリペプチドに選択的に結合する化合物および使用説明書を含む、キット。

(項目 1 5)

試料中の項目 1 に記載の核酸分子の存在を検出するための方法であって、

a) 試料を核酸分子に選択的にハイブリダイズする核酸プローブまたはプライマーと接触させ ;

b) 核酸プローブまたはプライマーが試料中の核酸分子に結合するかどうかを決定する、

ステップを含む、上記方法。

(項目 1 6)

試料が m R N A 分子を含み、核酸プローブと接触せられる、項目 1 5 に記載の方法

(項目 1 7)

項目 1 に記載の核酸分子に選択的にハイブリダイズする化合物および使用説明書を含む、キット。

(項目 1 8)

項目 8 に記載のポリペプチドに結合する化合物を同定するための方法であって、

a) 項目 8 に記載のポリペプチド、または項目 8 に記載のポリペプチドを発現する細胞を、試験化合物と接触させ ;

b) ポリペプチドが試験化合物に結合するかどうかを決定する、ステップを含む、上記方法。

(項目 1 9)

以下からなる群から選択される方法によって、試験化合物のポリペプチドへの結合が検出される、項目 1 8 に記載の方法 :

a) 試験化合物 / ポリペプチド結合の直接検出による結合の検出 ;

b) 競合結合アッセイを用いる結合の検出 ;

c) N A E 経路活性についてのアッセイを用いる結合の検出。

(項目 2 0)

項目 8 に記載のポリペプチドの活性を調節するための方法であって、項目 8 に記載のポリペプチド、または項目 8 に記載のポリペプチドを発現する細胞を、前記ポリペプチドの活性を調節するのに十分な濃度の、前記ポリペプチドに結合する化合物と接触させることを含む、上記方法。

(項目 2 1)

項目 8 に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を同定するための方法であって、

a) 項目 8 に記載のポリペプチドを試験化合物と接触させ ;

b) ポリペプチドの活性に対する試験化合物の効果を判定し、それによってポリペプチドの活性を調節する化合物を同定すること、

を含む、上記方法。

(項目 2 2)

試験化合物が細胞の薬剤耐性を調節するかどうかを決定するための方法であって、

a) 試験化合物存在下での細胞内の U B A 3 変異体配列の発現または活性のレベルを

測定し；

b) 試験化合物非存在下での細胞内の耐性配列の発現または活性のレベルを測定し；

c) 試験化合物存在下での細胞内のUBA3変異体配列の発現または活性のレベルが、試験化合物非存在下での細胞内のUBA3変異体配列の発現レベルと異なる場合に、前記化合物を細胞の薬剤耐性の調節剤として同定すること、を含む、上記方法。

(項目23)

試験細胞が薬剤耐性表現型を有するかどうかを決定するための方法であって、

a) 細胞内での、

i) 配列番号1の変異体を含む核酸分子であって、前記変異体がヌクレオチド531、532、533、621、622、623、630、631、632、633、634、635、645、646、647、651、652、653、702、703、704、705、706、707、765、766、767、933、934、935、951、952、953、960、961、962、989、990、および991からなる群から選択される塩基の変異を有する、核酸分子；

ii) 配列番号2のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314および324からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド、

からなる群から選択されるUBA3変異体配列の発現または活性を測定し；

b) ステップa)で測定されたUBA3変異体配列の発現または活性を、薬剤耐性表現型を有さない対照細胞内での耐性配列の発現または活性と比較し；

c) 試験細胞内のUBA3変異体配列の発現または活性が、対照細胞内のUBA3変異体配列の発現または活性と比較して異なる場合に、試験細胞が薬剤耐性表現型を有することを決定すること、を含む、上記方法。

(項目24)

対象が薬剤耐性腫瘍を有するかどうか、またはそれを発達させる危険性があるかどうかを決定するための方法であって、

a) 対象から得られた腫瘍細胞を含む生物試料内の上方制御されたまたは下方制御されたUBA3変異体mRNAの発現を測定し；

b) ステップa)で測定されたmRNAの発現を、薬剤耐性ではない対照生物試料内のmRNAの発現と比較し；

c) 患者から得られた生物試料内の上方制御されたmRNAの発現が、対照生物試料内の上方制御されたmRNAの発現よりも高い場合、または、患者から得られた生物試料内の下方制御されたmRNAの減少された発現が、対照生物試料内の下方制御されたmRNAの発現よりも低い場合、患者が薬剤耐性腫瘍を有する、またはそれを発達させる危険性があることを決定すること、

を含む、上記方法。

(項目25)

患者における薬剤耐性腫瘍を治療するための方法であって、患者内の前記腫瘍の薬剤耐性を低減させるのに効果的なある量の上方制御されたタンパク質のアンタゴニストまたは下方制御されたタンパク質のアゴニストを前記対象に投与すること、を含む、上記方法。

(項目26)

薬物療法が患者において継続されるべきかどうかを決定するための方法であって、

a. 患者から腫瘍細胞を含む生物試料を取得し；

b. 患者試料内のUBA3変異体配列の発現レベルを測定し；

c. ステップ(b)で決定された発現レベルを、薬剤感受性生物試料内のUBA3変異体配列の発現と比較し；

d. 患者試料内のUBA3変異体配列の発現レベルが、薬剤感受性試料内のUBA3変

異体配列の発現と比較して変化している場合に、治療を中止すること、を含む、上記方法。

(項目 27)

U B A 3 変異体配列が上方制御された配列であり、前記配列の発現が薬剤感受性試料内の前記配列の発現と比較して増加している場合に治療が中止される、項目 26 に記載の方法。

(項目 28)

U B A 3 変異体配列が下方制御された配列であり、前記配列の発現が薬剤感受性試料内の前記配列の発現と比較して減少している場合に治療が中止される、項目 26 に記載の方法。

(項目 29)

薬物療法が患者において継続されるべきかどうかを決定するための方法であって、

a . 腫瘍細胞を含む第一患者生物試料および腫瘍細胞を含む第二生物試料を入手し、ここで第一試料は第二試料の前に入手され；

b . 第二試料内の U B A 3 変異体配列の発現レベルを測定し；

c . 第一試料内の U B A 3 変異体配列の発現レベルを測定し；

d . ステップ (b) で決定された U B A 3 変異体配列の発現レベルを、ステップ (c) における耐性配列の発現レベルと比較し；

e . 第二試料の発現レベルが第一試料内の耐性配列の発現レベルと異なる場合に治療を中止すること、

を含む、上記方法。

(項目 30)

耐性配列が上方制御された配列であり、第一試料内の前記配列の発現と比較して第二試料内の前記配列の発現が増加している場合に治療が中止される、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

耐性配列が下方制御された配列であり、第一試料内の前記配列の発現と比較して第二試料内の前記配列の発現が減少している場合に治療が中止される、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

患者における薬剤耐性腫瘍を治療するための方法であって、

a) 配列番号 1 の変異体のヌクレオチド配列を含む核酸分子にコードされるポリペプチドであって、前記変異体がヌクレオチド 531、532、533、621、622、623、630、631、632、633、634、635、645、646、647、651、652、653、702、703、704、705、706、707、765、766、767、933、934、935、951、952、953、960、961、962、989、990、および 991 からなる群から選択される塩基の変異を有する、ポリペプチド；

b) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体を含むポリペプチドであって、前記変異体がアミノ酸残基 171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314 および 324 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド；並びに

c) 配列番号 2 のアミノ酸配列の変異体の断片を含むポリペプチドであって、前記断片が配列番号 2 の少なくとも 15 個の連続アミノ酸を含み、断片がアミノ酸残基 171、201、204、205、209、211、228、229、249、305、311、314 および 324 からなる群から選択されるアミノ酸の変異を有する、ポリペプチド、からなる群から選択されるタンパク質の活性を低減する化合物を患者に投与することを含む、上記方法。

(項目 33)

a) E 1 酵素の変異体を含むポリペプチドであって、前記 E 1 酵素が、残基 121 に変異を有する配列番号 27 の変異体、残基 548 に変異を有する配列番号 28 の変異体、残基 580 に変異を有する配列番号 29 の変異体、残基 185 に変異を有する配列番号 3

0の変異体、残基187に変異を有する配列番号31の変異体、残基573に変異を有する配列番号32の変異体、残基544に変異を有する配列番号33の変異体、残基480に変異を有する配列番号34の変異体、残基134に変異を有する配列番号35の変異体および残基131に変異を有する配列番号36の変異体からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、ポリペプチド；並びに

b) a)における変異型E1酵素の断片を含むポリペプチドであって、前記断片が変異したアミノ酸を含むE1酵素の少なくとも15個の連続アミノ酸を含む、ポリペプチド、からなる群から選択される、単離ポリペプチド。

(項目34)

項目33に記載のポリペプチドの活性を調節する化合物を同定するための方法であって、

a) 項目33に記載のポリペプチドを試験化合物と接触させ；

b) 前記ポリペプチドの活性に対する試験化合物の効果を決定し、それによって前記ポリペプチドの活性を調節する化合物を同定すること、を含む、上記方法。

(項目35)

患者における薬剤耐性腫瘍を治療する方法であって、E1酵素変異体への耐性を克服する治療有効量の薬剤を患者に投与すること、を含む、上記方法。