



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006120483/15, 04.11.2004

(30) Конвенционный приоритет:
13.11.2003 US 60/520,398
31.03.2004 US 60/557,951

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2007 Бюл. № 35

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
13.06.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/036651 (04.11.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/050200 (02.06.2005)Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ФИЛВАРОФФ Эллен Х. (US)

(54) СКРИНИНГ-АНАЛИЗЫ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ

(57) Формула изобретения

1. Способ скрининга, включающий в себя следующие стадии: (1) введение множества тестируемых веществ не являющемуся человеком сингенному иммунокомпетентному модельному животному, имеющему по меньшей мере один метастаз в мягкой или костной ткани, в присутствии или в отсутствие первичной опухоли; (2) определение эффектов, оказываемых указанными тестируемыми веществами на метастаз в мягкой или костной ткани и рост первичной опухоли, если она имеется; и (3) идентификацию тестируемого вещества, которое ингибирует рост метастаза мягкой или костной ткани, не оказывая при этом неблагоприятного эффекта на состояние первичной опухоли, если она имеется.

2. Способ по п.1, согласно которому метастаз мягкой ткани находится в ткани, выбранной из группы, состоящей из ткани легкого и ткани печени.

3. Способ по п. 2, согласно которому метастаз приводит к разрушению кости.

4. Способ по п.1, согласно которому животная модель является носителем метастазов как в мягкой ткани, так и в костной ткани.

5. Способ по п.1, согласно которому животная модель является носителем первичной опухоли.

6. Способ по п.4, согласно которому первичная опухоль удалена оперативным путем из организма животного.

7. Способ по п.6, согласно которому животным является представитель грызунов.

8. Способ по п.7, согласно которому животным является мышь или крыса.

9. Способ по п.8, согласно которому животным является мышь.

10. Способ по любому из пп.1-9, согласно которому первичная опухоль представляет собой рак молочной железы.

11. Способ по п.10, согласно которому опухоль молочной железы развивалась из клеток, полученных из спонтанной карциномы молочной железы мыши.

12. Способ по п.11, согласно которому клетки представляют собой клетки 4T1 карциномы молочной железы мыши.

13. Способ по п.10, согласно которому первичная опухоль молочной железы представляет собой Her2⁺, которая развилась из эпителиальных клеток, полученных из опухолей Her2⁺ или в результате пассажей опухолей Her2⁺.

14. Способ по п.13, согласно которому первичная опухоль молочной железы является трастузумаб-резистентной.

15. Способ по п.13, согласно которому первичная опухоль молочной железы является трастузумаб-отвечающей.

16. Способ по п.10, согласно которому первичная опухоль молочной железы представляет собой опухоль РумТ, которая развилась из эпителиальных клеток, полученных из опухолей РумТ или в результате пассажей опухолей РумТ.

17. Способ по любому из пп.1-9, согласно которому первичная опухоль представляет собой меланому.

18. Способ по п.17, согласно которому меланома представляет собой меланому подлинки В16.

19. Способ по любому из пп.1-9, 11-16 и 18, согласно которому идентифицируемое тестируемое вещество является антагонистом секретируемой молекулы.

20. Способ по п.19, согласно которому идентифицируемое тестируемое вещество является антагонистом трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета).

21. Способ по п.20, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета.

22. Способ по п.20, согласно которому антагонист TGF-бета ингибирует метастаз в костной ткани.

23. Способ по любому из пп.20-22, согласно которому антагонист TGF-бета уменьшает разрушение кости или потерю кости.

24. Способ по любому из пп.1-9, 11-16, 18, 20-22, согласно которому тестируемые вещества, вводимые указанному животному, включают в себя известный химиотерапевтический или цитотоксический агент.

25. Способ по п.24, согласно которому химиотерапевтический или цитотоксический агент представляет собой таксоид.

26. Способ по п.24 или 25, согласно которому животному вводят два тестируемых вещества, одним из которых является антагонист TGF-бета, а другим - химиотерапевтический или цитотоксический агент, и определяют комбинированное действие этих двух тестируемых веществ в отношении метастазов в мягкой ткани или костной ткани, а также на рост первичной опухоли, если она имеется.

27. Способ по п.26, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета, а химиотерапевтическим или цитотоксическим агентом является таксоид.

28. Способ по любому из пп.1-9, 11-16, 18, 20-22, 25 и 27, согласно которому животное дополнительно подвергают эффективной дозе рентгенотерапии.

29. Способ определения того, является ли относящийся к млекопитающим пациент, у которого диагностирован рак, пациентом, которому лечение антагонистом TGF-β, вероятнее всего, пойдет на пользу, включающий в себя следующее:

(а) тестирование чувствительности раковых клеток, полученных у пациента, к рост-ингибирующему эффекту TGF-бета;

(b) получение профиля экспрессии гена в раковых клетках, полученных у пациента, и сравнение его с профилем экспрессии гена в раковых клетках, полученных у модельного животного, которое является отвечающим на лечение антагонистом TGF-бета; и

(с) идентификацию пациента как, вероятнее всего, относящегося к таким пациентам, которым лечение антагонистом TGF пойдет на пользу в случае, если раковые клетки,

полученные из организма пациента, являются нечувствительными к рост-ингибирующему эффекту TGF-бета и имеют профиль экспрессии гена, подобный профилю экспрессии гена раковых клеток, полученных из организма указанного модельного животного, которое является отвечающим на указанное лечение.

30. Способ по п.29, согласно которому рак представляет собой рак молочной железы.

31. Способ по п.29 или 30, согласно которому рак представляет собой метастазирующий рак молочной железы.

32. Способ по п. 31, который дополнительно включает в себя стадию определения статуса Her2 клеток рака молочной железы, полученных из организма пациента, и идентификации того, насколько вероятно, что пациент будет отвечать на лечение антагонистом TGF- β , если клетки являются Her2-отрицательными.

33. Способ по п.32, согласно которому пациентом является человек.

34. Способ по любому из пп.29-30, 32 и 33, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета.

35. Способ по п.34, согласно которому пациент имеет метастазы в мягкой ткани.

36. Способ по п.35, согласно которому метастазы в мягкую ткань включают в себя по меньшей мере один из метастазов в ткань легкого или в ткань печени.

37. Способ по п.36, согласно которому пациент дополнительно имеет метастаз в костной ткани.

38. Способ по любому из пп.29, 30, 32, 33, 35-37, согласно которому у пациента обнаруживают разрушение кости или потерю кости.

39. Способ по п. 38, который дополнительно включает в себя стадию введения пациенту эффективного количества антагониста TGF-бета для лечения рака.

40. Способ по п.39, согласно которому лечение предпринимают после хирургического удаления первичного рака молочной железы.

41. Способ по п. 40, который дополнительно включает в себя стадию введения пациенту эффективного количества химиотерапевтического или цитотоксического агента или эффективной дозы рентгенотерапии для лечения рака.

42. Способ по п.41, согласно которому химиотерапевтическим агентом является таксоид.

43. Способ по любому из пп.39-42, который дополнительно включает в себя введение пациенту эффективного количества антитела, специфически связывающегося с Her2, для лечения рака.

44. Способ по п.43, согласно которому антитело является трастузумабом.

45. Способ по п. 44, который дополнительно включает в себя введение пациенту эффективного количества антиангиогенного агента для лечения рака.

46. Способ по п.45, согласно которому антиангиогенный агент представляет собой антитело, специфически связывающееся с фактором роста сосудистого эндотелия.

47. Способ лечения разрушения кости или потери кости, ассоциированных с опухолевыми метастазами у млекопитающего пациента, включающий в себя введение пациенту эффективного количества антагониста TGF-бета.

48. Способ по п.47, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета.

49. Способ лечения млекопитающего пациента, у которого диагностирован рак, включающий в себя введение пациенту эффективного количества комбинации антагониста TGF-бета и химиотерапевтического или цитотоксического агента, и мониторинг ответа пациента на указанную комбинацию, где эффективное количество указанной комбинации ниже, чем сумма эффективных количеств указанного антагониста TGF-бета и химиотерапевтического или цитотоксического агента при их индивидуальном введении в виде отдельных агентов.

50. Способ по п.49, согласно которому рак представляет собой рак молочной железы или рак толстой/ободочной кишки.

51. Способ по п. 50, согласно которому рак представляет собой метастазирующий рак молочной железы.

52. Способ по п.51, согласно которому химиотерапевтическим агентом является таксоид.

53. Способ по любому из пп.49-52, согласно которому пациента дополнительно лечат

эффективной дозой рентгенотерапии.

54. Способ лечения млекопитающего пациента, у которого диагностирован рак, включающий в себя введение пациенту эффективного количества комбинации антагониста TGF-бета и рентгенотерапии, причем эффективное количество указанной комбинации ниже, чем сумма эффективных количеств указанного антагониста TGF-бета и указанной рентгенотерапии при их индивидуальном введении в виде отдельных агентов.

55. Способ по п.54, согласно которому рак представляет собой рак молочной железы.

56. Способ по п.54, согласно которому рак представляет собой рак толстой/ободочной кишки.

57. Способ по любому из пп.54-56, дополнительно включающий в себя введение пациенту антиангиогенного агента.

58. Способ по п.57, согласно которому антиангиогенный агент представляет собой антитело, специфически связывающееся с фактором роста сосудистого эндотелия.

59. Способ по п.58, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета.

60. Способ лечения млекопитающего пациента, у которого диагностирован рак, включающий в себя введение пациенту эффективного количества комбинации антагониста TGF-бета и антиангиогенного агента, и мониторинга ответа пациента на указанную комбинацию.

61. Способ по п.60, согласно которому антиангиогенный агент представляет собой антитело, специфически связывающееся с фактором роста сосудистого эндотелия.

62. Способ по п.60 или 61, согласно которому антагонист TGF-бета представляет собой антитело, специфически связывающееся с TGF-бета.

63. Способ по п.62, дополнительно включающий в себя введение пациенту эффективного количества химиотерапевтического или цитотоксического агента.

64. Способ по п.63, согласно которому эффективное количество указанной комбинации ниже, чем сумма эффективных количеств указанного антагониста TGF-бета и указанного антиангиогенного агента при их индивидуальном введении в виде отдельных агентов.

65. Способ лечения млекопитающего пациента, у которого диагностирован рак и который предварительно определен как неответающий или как слабо отвечающий на антагонист TGF- β , включающий в себя введение пациенту эффективного количества комбинации антагониста TGF-бета и химиотерапевтического или цитотоксического агента, и мониторинг ответа пациента на указанную комбинацию.

66. Способ по п.65, согласно которому раком является рак молочной железы.

67. Способ по п.65 или 66, согласно которому химиотерапевтическим агентом является таксоид.

68. Набор, включающий в себя контейнер, содержащий антитело, специфически связывающееся с фактором роста сосудистого эндотелия, контейнер, содержащий антитело, специфически связывающееся с TGF-бета, и инструкции для применения обоих антител в комбинации в эффективных количествах для лечения рака у млекопитающего пациента.