



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014147625, 15.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.04.2012 US 61/639,407

(43) Дата публикации заявки: 20.06.2016 Бюл. № 17

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.11.2014(86) Заявка РСТ:
US 2013/032677 (15.03.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/162776 (31.10.2013)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", О.Ю. Карпенко

(71) Заявитель(и):

**РЕДЖЕНТС ОФ ЗЭ ЮНИВЕРСИТИ ОФ
МИННЕСОТА (US)**

(72) Автор(ы):

**ЛАНГЕ Кэрол (US),
КНАТСОН Тодд Филип (US),
НИКАС Джейсон Басил (US)**

(54) **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРЕДСКАЗАНИЕ ПОДТИПА
ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ПРЕДСКАЗАНИЕ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ
АНТИПРОГЕСТИНОМ НА ОСНОВАНИИ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ**

(57) Формула изобретения

1. Способ определения содержит ли злокачественная опухоль клетки, экспрессирующие активный прогестероновый рецептор (KR) и будет ли отвечать на терапевтическое лечение антипрогестином, включающий: (а) получение биологического образца от пациента с диагнозом злокачественной опухоли; (b) определение в клетках указанного биологического образца по меньшей мере одного уровня экспрессии образца по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из KBTBD11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8 и какой-либо их комбинации; и (с) сравнение по меньшей мере одного уровня экспрессии образца на стадии (b) по меньшей мере с одним уровнем экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в клетках контрольного образца дикого типа (WT), при этом если уровень экспрессии образца является пониженным по сравнению с указанным контрольным образцом, то злокачественная опухоль отвечает на лечение антипрогестином.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий (d) определение уровня экспрессии в клетках указанного биологического образца по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации; и (e) сравнение уровня экспрессии на стадии (d) с уровнями экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в контрольном образце дикого типа (WT), при этом злокачественная опухоль отвечает на лечение антипрогестином,

если уровень экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в биологическом образце является повышенным по сравнению с указанным контрольным образцом WT.

3. Способ по любому из пп. 1 или 2, при котором злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из опухоли молочной железы, яичника, эндометрия, головного мозга, легкого, предстательной железы, эндометрия, менингиомы или матки.

4. Способ определения, будет ли пациент со злокачественной опухолью отвечать на лечение антипрогестинном, включающий:

а. измерение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8 и какой-либо их комбинации, в опухолевых клетках биологического образца от пациента,

б. при этом пониженный уровень экспрессии по меньшей мере одного гена в биологическом образце по сравнению с указанным уровнем в контрольном образце WT является показателем того, что пациент будет отвечать на лечение антипрогестинном.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий (с) определение уровня экспрессии в клетках указанного биологического образца по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации; и (d) сравнение уровня экспрессии на стадии (с) с уровнями экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в контрольном образце дикого типа (WT), при этом пациент отвечает на лечение антипрогестинном, если уровень экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в биологическом образце является повышенным по сравнению с указанным контрольным образцом WT.

6. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, при котором измеряют уровни мРНК генов как индикатор уровней генной экспрессии.

7. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, при котором экспрессию гена KB7BD11 выявляют путем гибридизации с зондом из SEQ ID NO: 1.

8. Способ по п. 7, при котором зонд зафиксирован по отношению к устройству.

9. Способ по п. 8, при котором устройством является микрочип.

10. Способ по п. 7, при котором зондом является один из множества зафиксированных зондов, которые гибридизируются по меньшей мере с двумя из указанных генов.

11. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, при котором измерение уровня экспрессии по меньшей мере одного из указанных генов включает *in situ* гибридизацию, нозерн-блоттинг, амплификацию нуклеиновых кислот, анализ с использованием микрочипа или их комбинацию.

12. Способ по любому из пп. 2 или 4, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере двух генов, выбранных из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8, VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации.

13. Способ по п. 12, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 3 генов, выбранных из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8, VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации.

14. Способ по п. 13, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 4 генов, выбранных из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8, VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации.

15. Способ по п. 14, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 6 генов, выбранных из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8, VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации.

16. Способ по п. 15, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14 или 15 генов, выбранных из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8, VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации.

17. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, при котором биологическим образцом является образец биопсии ткани, протокового лаважа или аспирации тонкой иглой.

18. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, при котором контрольным образцом является образец неопухолевого ткани.

19. Способ по п. 18, при котором контроль берут от пациента.

20. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, дополнительно включающий информирование поставщика медицинских услуг о начале или прекращении терапии антипрогестинном.

21. Способ по любому из пп. 1, 2 или 4, дополнительно включающий лечение пациента от злокачественной опухоли.

22. Способ по п. 21, при котором лечение включает введение эффективного количества по меньшей мере одного антипрогестина.

23. Способ по п. 21, при котором лечение дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

24. Способ лечения пациента со злокачественной опухолью, включающий введение пациенту антипрогестина, отдельно или в комбинации с другим видом лечением, при этом понижают уровень по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из KR78D11, RBPMS2, PLA2G48, FL112684, SH2D4B, RASCD2, CLDN8 и какой-либо их комбинации и/или при этом повышают уровень по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации по сравнению с контролем для того, чтобы лечить указанного пациента со злокачественной опухолью.

25. Способ по п. 24, дополнительно включающий (с) определение уровня экспрессии в клетках указанного биологического образца по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из VCX, CHN2, AFAP1L2, PXMP4, THY1, ZNF26, CDH10, ZNF812 и какой-либо их комбинации; и (d) сравнение уровня экспрессии на стадии (а) с уровнями экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в контроле, при этом пациент отвечает на лечение антипрогестинном, если уровень экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в биологическом образце является повышенным по сравнению с указанным контролем.

26. Способ определения содержит ли пациент с диагнозом злокачественной опухоли клетки, экспрессирующие активный прогестероновый рецептор (KR), и будет ли отвечать на терапевтическое лечение антипрогестинном, включающий: (а) получение биологического образца от указанного пациента; (b) определение уровня экспрессии в клетках указанного биологического образца по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации; и (с) сравнение уровня экспрессии на стадии (b) с уровнями экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в контрольном образце дикого типа (WT), при этом пациент отвечает на лечение антипрогестинном, если уровень экспрессии указанного по меньшей мере одного гена в биологическом образце является повышенным по сравнению с указанным контрольным образцом WT.

27. Способ по п. 26, при котором злокачественной опухолью является опухоль молочной железы, яичника, эндометрия, головного мозга, легкого, предстательной железы, эндометрия, менингиома или матки.

28. Способ определения, будет ли пациент со злокачественной опухолью отвечать на лечение антипрогестинном, включающий:

а. измерение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена выбранного из группы,

состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации, в биологическом образце от пациента,

в. при этом повышенный уровень экспрессии по меньшей мере одного гена в биологическом образце по сравнению с уровнем его экспрессии в контрольном образце WT является показателем того, что субъект будет отвечать на лечение антипрогестинном.

29. Способ по любому из пп. 26-28, при котором измеряют уровни мРНК как индикатор уровней генной экспрессии.

30. Способ по п. 26, при котором экспрессию гена THY1 выявляют путем гибридизации с зондом из SEQ ID NO: 16.

31. Способ по п. 30, при котором зонд зафиксирован по отношению к устройству.

32. Способ по п. 31, при котором устройством является микрочип.

33. Способ по любому из пп. 26-28, при котором измерение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена включает *in situ* гибридизацию, нозерн-блоттинг, амплификацию нуклеиновых кислот, анализ с использованием микрочипа или их комбинацию.

34. Способ по любому из пп. 26-28, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере двух генов, выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

35. Способ по п. 34, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 3 генов выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

36. Способ по п. 35, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 4 генов, выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

37. Способ по п. 36, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 6 генов, выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

38. Способ по п. 37, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 7 генов, выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

39. Способ по п. 38, при котором измеряют экспрессию по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации.

40. Способ по любому из пп. 26-28, при котором биологическим образцом является образец биопсии ткани, протокового лаважа или аспирации тонкой иглой.

41. Способ по любому из пп. 26-28, при котором контрольным образцом является образец неопухолевой ткани.

42. Способ по п. 41, при котором контроль берут от пациента.

43. Способ по любому из пп. 26-28, дополнительно включающий информирование поставщика медицинских услуг о начале или прекращении терапии антипрогестинном.

44. Способ по любому из пп. 26-28, дополнительно включающий лечение пациента

от злокачественной опухоли.

45. Способ по п. 44, при котором лечение включает введение эффективного количества по меньшей мере одного антипрогестина.

46. Способ по п. 45, при котором лечение дополнительно включает введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства.

47. Способ лечения пациента со злокачественной опухолью, включающий введение пациенту антипрогестина, отдельно или в комбинации с другим видом лечения, при этом повышают уровень экспрессии по меньшей мере одного гена, выбранного из группы, состоящей из THY1, KLF9, SPINK5L.3, PHLDA1, MAP1A, SPRYD5, ATG12, PDK4, MSX2, TUBA3E, TSC22D1, TUBA3D, KHDRBS3, UTS2D, SLC35C1, KIAA0513 и какой-либо их комбинации, по сравнению с контролем для того, чтобы лечить указанного пациента со злокачественной опухолью.

RU 2014147625 A

RU 2014147625 A