



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012133434/15, 13.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
06.01.2010 US 61/292,730

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2014 Бюл. № 6

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 06.08.2012(86) Заявка РСТ:  
US 2010/060139 (13.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/084387 (14.07.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО  
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ЮНИВЕРСИТИ ОФ ФЛОРИДА РИСЕРЧ  
ФАУНДЕЙШН, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**КАТЦ Джозеф (US),  
ЛЭНГАЙ Тэймор Й. (US)**(54) **СПОСОБЫ И НАБОРЫ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОНЕКРОЗА  
ЧЕЛЮСТИ И СПОСОБЫ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ определения индивидуума с предрасположенностью к индуцированному бисфосфонатами остеонекрозу челюсти (BONJ) после введения бисфосфонатов, где способ включает этапы:

(a) получения образца у индивидуума;

(b) анализа образца на присутствие по меньшей мере одного гена с SNP, являющимся биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, или по меньшей мере одного SNP, являющегося маркером BONJ или предрасположенности к BONJ, где по меньшей мере один ген включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN; и

(c) установления корреляции присутствия по меньшей мере одного гена или SNP, являющегося маркером BONJ или предрасположенности к BONJ в образце с предрасположенностью индивидуума к BONJ.

2. Способ по п.1, где по меньшей мере один ген включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

3. Способ по п.1, где по меньшей мере один ген включает множество генов, включающих COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

4. Способ по п.1, где по меньшей мере один SNP включает по меньшей мере один SNP из rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

5. Способ по п.1, где по меньшей мере один SNP включает множество SNP,

включающих rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

6. Способ по п.1, где образец включает кровь, сыворотку, плазму или слюну.

7. Способ по п.1, где этап (b) анализа образца на присутствие по меньшей мере одного гена с SNP, являющимся биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, или по меньшей мере одного SNP, являющегося маркером BONJ или предрасположенности к BONJ, включает использование микропанели для детекции присутствия по меньшей мере одного гена или по меньшей мере одного SNP.

8. Способ предотвращения BONJ у индивидуума с предрасположенностью к BONJ и подвергаемого лечению бисфосфонатами, где способ включает этапы:

(a) получения образца у индивидуума;

(b) анализа образца на присутствие по меньшей мере одного гена с SNP, являющимся биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, или по меньшей мере одного SNP, являющегося биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, где по меньшей мере один ген включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN;

(c) установления корреляции присутствия по меньшей мере одного гена, белка или по меньшей мере одного SNP, являющегося биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ в образце с предрасположенностью индивидуума к BONJ;

(d) введения индивидууму бисфосфоната, который не ассоциирован с BONJ или который с меньшей вероятностью вызывает BONJ, чем другие бисфосфонаты, введения индивидууму бисфосфоната с меньшей дозой или меньшей частотой, чем это предписывают обычно.

9. Способ по п.8, где по меньшей мере один ген включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

10. Способ по п.8, где по меньшей мере один ген включает множество генов, включающих COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

11. Способ по п.8, где по меньшей мере один SNP включает по меньшей мере один SNP из rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

12. Способ по п.8, где по меньшей мере один SNP включает множество SNP, включающих rs18002, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

13. Способ по любому из пп.8-12, где образец включает кровь, сыворотку, плазму или слюну.

14. Способ по пп.8-12, где этап (b) анализа образца на присутствие по меньшей мере одного гена с SNP, являющимся биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, или по меньшей мере одного SNP, являющегося маркером BONJ или предрасположенности к BONJ, включает использование микропанели для детекции присутствия по меньшей мере одного гена или по меньшей мере одного SNP.

15. Набор для определения пациентов с предрасположенностью к BONJ после введения бисфосфонатов, где набор содержит:

(a) твердую подложку со множеством связанных с ней нуклеиновых кислот, где по меньшей мере одна из нуклеиновых кислот специфически гибридизуется с геном, содержащим SNP, являющимся биомаркером BONJ или предрасположенности к BONJ, где по меньшей мере один ген представляет собой ген, приведенный в таблице 11;

(b) реагент для детекции; и

(c) инструкции по применению.

16. Набор по п.15, где по меньшей мере один SNP представляет собой по меньшей мере один SNP, приведенный в таблице 11.

17. Набор по п.15, где по меньшей мере один ген включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

A  
4  
3  
4  
3  
4  
3  
4  
2  
1  
0  
1  
2  
3  
4  
A  
RU

RU  
2  
0  
1  
2  
1  
3  
3  
4  
3  
4  
A

18. Набор по п.15, где по меньшей мере один ген включает множество генов, включающих COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

19. Набор по п.15, где по меньшей мере один SNP включает по меньшей мере один SNP из rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

20. Набор по п.15, где по меньшей мере один SNP включает множество SNP, включающих rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

21. Способ оценки риска развития BONJ у индивидуума после лечения бисфосфонатами, включающий: а) получение биологического образца у индивидуума; б) детекцию в указанном образце одного или нескольких ассоциированных с BONJ биомаркеров, где биомаркеры относятся к одному или нескольким генам, приведенным в таблице 11, или указанные биомаркеры относятся к одному или нескольким полипептидам, кодируемым указанными генами, получая набор данных о биомаркерах; с) сравнение набора данных о биомаркерах с данными о биомаркерах у здоровых людей и людей с BONJ и d) определение риска развития BONJ у индивидуума.

22. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер представляет собой SNP, присутствующий в генах, приведенных в таблице 11.

23. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер представляет собой ассоциированный с BONJ полиморфный участок, ассоциированный с одним или несколькими из SNP-маркеров, приведенных в таблице 11.

24. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер представляет собой SNP, находящийся в полном неравновесном сцеплении с одним или несколькими из SNP-маркеров, приведенных в таблице 11.

25. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер представляет собой продукт экспрессии гена, приведенного в таблице 11.

26. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер включает по меньшей мере один ген из COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

27. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер включает множество генов, включающих COL1A1, RANK, MMP2, OPG и OPN.

28. Способ по п.21, где по меньшей мере один биомаркер включает по меньшей мере один SNP из rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

29. Способ по п.15, где по меньшей мере один биомаркер включает множество SNP, включающих rs1800012, rs12458117, rs243865, rs2073618 и rs11730582.

RU 2012133434 A

RU 2012133434 A