

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2014 126 098⁽¹³⁾ A

(51) МПК
C12Q I/68 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2014126098, 29.11.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.11.2011 US 61/629,951

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2016 Бюл. № 03

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.06.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2012/000568 (29.11.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/081645 (06.06.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
ДЖАЙСВАЛЬ Биджай Шанкар (US),
СЕШАГИРИ Сомасекар (US)

(54) МУТАЦИИ ErbB3 ПРИ РАКЕ

(57) Формула изобретения

1. Вещество для выявления ErbB3-обусловленного рака желудочно-кишечного тракта, содержащее агент, способный специфически связываться с ErbB3 мутацией в нуклеотидной последовательности ErbB3.

2. Вещество для выявления рака по п. 1, отличающееся тем, что нуклеотидная последовательность ErbB3 содержит SEQ ID NO: 3 или 1.

3. Вещество для выявления рака по п. 1, отличающееся тем, что реагент содержит полинуклеотид с формулой

5' X_a-Y-Z_b 3'

Формула I,

где X является любой нуклеиновой кислотой, и a имеет значение между около 0 и около 250;

Y является ErbB3 мутационным кодоном; и

Z является любой нуклеиновой кислотой, и b имеет значение между около 0 и около 250.

4. Вещество для выявления рака по п. 3, отличающееся тем, что мутационный кодон кодирует (i) аминокислоту в позиции SEQ ID NO: 2, выбранной из группы, состоящей из 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089 и 1164; или (ii) стоп-кодон на позиции 193.

5. Способ определения наличия ErbB3-обусловленного рака желудочно-кишечного

A
2014126098A

R U
2 0 1 4 1 2 6 0 9 8 A

тракта у пациента, включающий выявление в биологическом образце, полученном от пациента, мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей ErbB3, причем данная мутация приводит к аминокислотной замене в по меньшей мере одной позиции аминокислотной последовательности ErbB3 и указывает на наличие у пациента ErbB3-обусловленного рака желудочно-кишечного тракта.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что мутация, приводящая к аминокислотной замене, происходит в позиции SEQ ID NO: 2, выбранной из группы, состоящей из 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 и 193.

7. Способ определения наличия ErbB3-обусловленного рака у пациента включающий выявление в биологическом образце, полученном от пациента, наличия либо отсутствия аминокислотной мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей ErbB3, причем данная мутация приводит к аминокислотной замене в по меньшей мере одной позиции в SEQ ID NO: 2, выбранной из группы, состоящей из 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 и 714, а наличие мутации указывает на наличие у пациента ErbB3-обусловленного рака.

8. Способ по п. 5 или 7, дополнительно включающий введение терапевтического средства указанному пациенту.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что терапевтическое средство является ингибитором ErbB.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что ингибитор ErbB выбран из группы, состоящей из антагониста EGFR, антагониста ErbB2, антагониста ErbB3, антагониста ErbB4 и антагониста EGFR/ErbB3.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что ингибитор является низкомолекулярным ингибитором.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что антагонист является антагонистическим антителом.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из моноклонального антитела, биспецифического антитела, химерного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела и фрагмента антитела.

14. Вещество для выявления рака по п. 1 или способ по п. 5, отличающиеся тем, что рак желудочно-кишечного тракта является раком желудка или раком толстой кишки.

15. Способ по п. 7, отличающийся тем, что ErbB3-обусловленный рак выбран из группы, состоящей из рака желудка, толстой кишки, пищевода, прямой кишки, слепой кишки, немелкоклеточной adenокарциномы легкого (НМРЛ), ПКК (плоскоклеточной карциномы), рака почки, меланомы, рака яичников, крупноклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (МЛР), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), рака легкого и поджелудочной железы.

16. Способ по п. 5 или 7, дополнительно включающий (i) определение нуждающегося в лечении пациенты и/или (И) получение образца от нуждающегося в лечении пациента.

17. Способ по п. 5 или 7, отличающийся тем, что выявление включает амплификацию или секвенирование мутации и выявление мутации или ее последовательности.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что амплификация включает смешивание амплификационного праймера или пары амплификационных праймеров с нуклеотидной матрицей, выделенной из образца.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что праймер или пара праймеров является комплементарным либо частично комплементарным участку близлежащему к или содержащему указанную мутацию и способен инициировать полимеризацию нуклеиновой кислоты полимеразой на нуклеотидной матрице.

20. Способ по п. 18, дополнительно включающий удлинение праймера или пары праймеров в реакции полимеризации ДНК, включающей полимеразу и нуклеотидную

матрицу, для образования ампликона.

21. Способ по п. 17, отличающийся тем, что мутацию выявляют способом, который включает один или более из следующих этапов: секвенирование мутации в геномной ДНК, выделенной из биологического образца, гибридизацию мутации или ее ампликона с матрицей, обработку мутации или ее ампликона рестрикционным ферментом или ПЦР амплификацию мутации в режиме настоящего времени.

22. Способ по п. 17, включающий частичное либо полное секвенирование мутации в нуклеиновой кислоте, выделенной из биологического образца.

23. Способ по п. 17, отличающийся тем, что амплификация включает проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР), ПЦР с обратной транскриптазой (ПЦР-ОТ) или лигазной цепной реакции (ЛЦР) с участием нуклеиновой кислоты, выделенной из биологического образца в качестве матрицы в ПЦР, ПЦР-ОТ или ЛЦР.

24. Способ лечения рака желудочно-кишечного тракта у нуждающегося в этом пациента, включающий

а) выявление в биологическом образце, полученном от пациента, мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей ErbB3, причем данная мутация приводит к аминокислотной замене в по меньшей мере одной позиции аминокислотной последовательности ErbB3 и указывает на наличие у пациента ErbB3-обусловленного рака желудочно-кишечного тракта; и

б) введение указанному пациенту терапевтического средства.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что мутация, приводящая к аминокислотной замене, происходит в позиции SEQ ID NO: 2, выбранной из группы, состоящей из 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164 и 193.

26. Способ лечения ErbB3-обусловленного рака у пациента, включающий:

а) выявление в биологическом образце, полученном от пациента, наличия либо отсутствия аминокислотной мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей ErbB3, причем данная мутация приводит к аминокислотной замене в по меньшей мере одной позиции в SEQ ID NO: 2, выбранной из группы, состоящей из 104, 809, 232, 262, 284, 325, 846, 928, 60, 111, 135, 295, 406, 453, 498, 1089, 1164, 193, 492 и 714, а наличие мутации указывает на наличие у пациента ErbB3-обусловленного рака; и

б) введение указанному пациенту терапевтического средства.

27. Способ по п. 24 или 26, отличающийся тем, что терапевтическое средство является ингибитором ErbB.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что ингибитор ErbB выбран из группы, состоящей из антагониста EGFR, антагониста ErbB2, антагониста ErbB3, антагониста ErbB4 и антагониста EGFR/ErbB3.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что ингибитор является низкомолекулярным ингибитором.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что антагонист является антагонистическим антителом.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что антитело выбрано из группы, состоящей из моноклонального антитела, биспецифического антитела, химерного антитела, человеческого антитела, гуманизированного антитела и фрагмента антитела.

32. Способ по п. 24, отличающийся тем, что рак желудочно-кишечного тракта является раком желудка или раком толстой кишки.

33. Способ по п. 26, отличающийся тем, что ErbB3-обусловленный рак выбран из группы, состоящей из рака желудка, толстой кишки, пищевода, прямой кишки, слепой кишки, немелкоклеточной adenокарциномы легкого (НМРЛ), ПКК (плоскоклеточной карциномы), рака почки, меланомы, рака яичников, крупноклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого (МЛР), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), рака

легкого и поджелудочной железы.

R U 2 0 1 4 1 2 6 0 9 8 A

R U 2 0 1 4 1 2 6 0 9 8 A