

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
18. Oktober 2012 (18.10.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/139732 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
C07K 14/47 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2012/001511
- (22) Internationales Anmeldedatum:
5. April 2012 (05.04.2012)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2011 016 875.3
13. April 2011 (13.04.2011) DE
- (72) Erfinder; und
- (71) Anmelder : KORTH, Carsten [DE/DE]; Fürstenwall 57,
40219 Düsseldorf (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HUSTON, Joseph, P.
[US/DE]; Goethestrasse 69, 40237 Düsseldorf (DE). PUM,
Martin [AT/DE]; Oberbilker Allee 10, 40215 Düsseldorf
(DE).
- (74) Anwalt: EMMEL, Thomas; Schaefer Emmel Hausfeld,
Krohnstieg 43, 22415 Hamburg (DE).

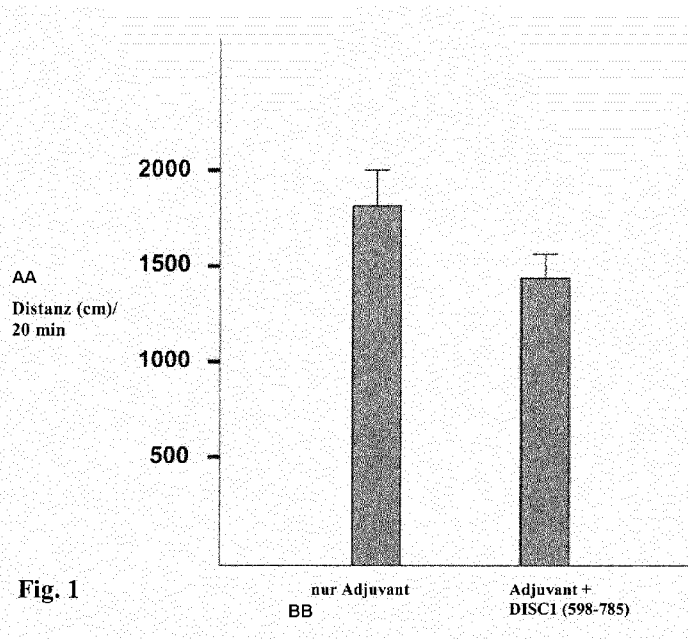
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: PREPARATION CONTAINING DISC1 AND/OR AT LEAST ONE DISC1 FRAGMENT FOR USE IN THE
THERAPEUTIC TREATMENT OF THE HUMAN OR ANIMAL BODY

(54) Bezeichnung : ZUBEREITUNG ENTHALTEND DISC1 UND/ODER MINDESTENS EIN DISC1-FRAGMENT ZUR
ANWENDUNG BEI DER THERAPEUTISCHEN BEHANDLUNG DES MENSCHLICHEN ODER TIERISCHEN KÖRPERS



AA... Distance (cm)/20 min
BB... only adjuvant

(57) Abstract: The invention relates to a preparation containing DISC1 and/or at least one DISC1 fragment for use in the therapeutic treatment of the human or animal body, wherein preferably at least one immunostimulating substance is additionally contained and preferably the at least one DISC1 fragment is DISC1-598-785.

(57) Zusammenfassung: Zubereitung enthaltend DISC1 und/oder mindestens ein DISC1 -Fragment zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, wobei bevorzugt zusätzlich mindestens eine immunstimulierende Substanz enthalten ist und bevorzugt das mindestens eine DISC1 -Fragment DISC1-598-785 ist.

Zubereitung enthaltend DISC1 und/oder mindestens ein DISC1-Fragment zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Die Erfindung bezieht sich auf eine neuartige Zubereitung zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, insbesondere zur Modulation neurochemischer Prozesse und von Verhalten, wobei in einer Ausgestaltung die Zubereitung mindestens ein DISC1-Fragment in Kombination mit einer immunstimulierenden Substanz aufweist.

Dem DISC1 Protein wird aufgrund von genetischen Untersuchungen (Chubb et.al. 2008 "Molecular Psychiatry" 13:36), sowie revers genetischen Untersuchungen an Tiermodellen (Shen et al., 2008, J. Neuroscience 48:10893) eine zentrale Rolle in der Steuerung der Verhaltenskontrolle und mentalen Homöostase zugeschrieben. Unter anderem hatten Tiere, die eine Dysfunktionalität von DISC1 modellierten auch Lern- oder Gedächtnisstörungen, sowie Störungen des Sensory gating oder Depressions-ähnliche Symptome (Übersicht bei Shen et al., 2008, J. Neuroscience 48:10893).

DISC1 ist ein Protein, dessen Funktion noch nicht abschließend bekannt ist. Es spielt eine Rolle in der neuronalen Entwicklung sowohl bei der Proliferation der neuronalen Vorläuferzellen als auch bei der neuronalen Differenzierung, der neuronalen Migration und der Ausbildung eines funktionalen Dopaminstoffwechsels (Niwa et al., 2010, Neu-

ron 65:480). DISC1 ist ein Protein, das zytosolisch exprimiert wird und keine typischen Signalsequenzen besitzt, die einen Export in das endoplasmatische Retikulum ermöglichen. Insofern ist nach dem Stand der Wissenschaft nicht zu erwarten, dass es in biologisch-funktionell relevanten Mengen extrazellulär vorhanden ist und sich als z.B. außerhalb der Zelle auftretendes Target verwenden lässt.

Aus der US 2005/0210536 ist bekannt neurologische Störungen an Tiermodellen zu untersuchen, wobei ein Gen-Konstrukt enthaltend das DISC1-Gen ins Hirn der Tiere injiziert wird.

Aus der WO 02/058637 ist bekannt, DISC1 als Marker bei klinischen Studien zur Ermittlung der Wirksamkeit von Medikamenten für DISC-korrelierte Erkrankungen einzusetzen.

Die WO 2009/154697 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von neurologischen Störungen, bei dem ein DISC1-Aktivator verabreicht wird. Es kann sich bei dem Aktivator z.B. um DISC1 handeln. Allerdings wird in der WO 2009/154697 nicht zwischen monomerem und multimerem DISC unterschieden, die beide unterschiedlich aktivieren, z.T. mit antagonistischen Effekten. Ausserdem wird nicht auf immunogene Effekte, insbesondere von multimerem DISC1 eingegangen.

In der Veröffentlichung von Leliveld et.al. - Biochemistry 2009, 48, 7746-7755 - wird die Untersuchung unterschiedlicher DISC1-Fragmente beschrieben. Die DISC1-Fragmente sind in der Veröffentlichung mit Nummern bezeichnet, die die Position der jeweils ersten und letzten Aminosäure des Fragments in der Sequenz des DISC1-Proteins angeben. Diese Bezeichnung von DISC1-Fragmenten wird auch in der vorliegenden Anmeldung verwendet.

In der angesprochenen Veröffentlichung wurde gezeigt, dass ein C-terminales Fragment von DISC1 auch in vivo im Zytosol auftritt. In derselben Veröffentlichung wird angenommen, dass noch weitere C-terminale DISC1-Fragmente in vivo vorliegen und eine bislang noch nicht bekannte Rolle bei der Modulation DISC1-abhängiger intrazellulärer

Funktionen spielen können. Aber auch aus dieser Veröffentlichung ergibt sich, dass DISC1-Fragmente im Zytosol und nicht in sekretierter Form vorliegen.

Aufgabe der Erfindung ist, neue Anwendungen für DISC1 oder DISC1-Fragmente zu schaffen.

Gelöst wird die Aufgabe gemäß Anspruch 1.

Erfindungsgemäss ist vorgesehen, eine DISC1 und/oder mindestens ein DISC1-Fragment enthaltende Zubereitung als Therapeutikum zur Behandlung bzw. Modulation neurochemischer Prozesse im menschlichen oder tierischen Körper oder zur Beeinflussung der Proliferation bzw. Migration von Zellen einzusetzen.

Bevorzugt wird ein multimeres DISC1-Fragment eingesetzt.

Es wurde überraschend herausgefunden, dass die exogene, subkutane Verabreichung einer Zubereitung, die ein DISC1-Fragment enthielt, eine Modulation des Verhaltens bei Ratten in Offenfeld-Tests (Open-Field-Tests) und die Inokulation einer Zubereitung, die ein DISC1-Fragment enthielt, ins Hirn einen lindernden Effekt auf das Angstverhalten von Ratten im Hellfeld/Dunkelfeldpräferenztest bewirkte. Diese Effekte waren nicht zu erwarten, da das DISC1 Protein nach dem Stand der Forschung als zytosolisches Protein nicht extrazellulär vorkommen sollte und somit einer direkten Modulation unzugänglich sein sollte. Der Effekt war jedoch DISC1-abhängig, da in einer DISC1-freien Kontrolle keine von der gänzlich unbehandelten Kontrolle unterschiedlichen Ergebnisse erzielt wurden (siehe Figur 1, Beispiel 1a; Figur 4B, Beispiel 1b)

Bei Open-Field-Tests handelt es sich um Tierexperimente, in denen Testtiere in oben offene, zumeist helle Behälter mit in der Regel einer Grundfläche von 1 Meter x 1 Meter gesetzt werden. Während des Experiments werden die Bedingungen (Beleuchtung, Temperatur etc.) konstant gehalten. Nachdem eine Ratte bzw. ein Testtier in den Behälter gesetzt wird, werden über eine bestimmte Zeitdauer die Ortsänderungen des Tieres

beobachtet und quantifiziert. Den Tests liegt zugrunde, dass Tiere den Aufenthalt auf einer ihnen unbekannten, hell erleuchteten Freifläche möglichst vermeiden wollen. Werden sie dennoch in eine derartige Umgebung gebracht, zeigen sie ein Bewegungsverhalten, das durch Ängstlichkeit, Fluchtbereitschaft und Neugier diktiert wird.

In eine ähnliche Richtung geht der Hellfeld/Dunkelfeldpräferenztest, bei dem Ratten in ein Hellfeld (61 x 38 x 32 cm) gesetzt werden, das mit einem benachbarten Dunkelfeld verbunden ist. Während z.B. 5 Minuten wird die Zeit gemessen, die die Ratte jeweils im Hellfeld oder im Dunkelfeld verbringt.

In einigen Experimenten wurde eine Zubereitung eingesetzt, die aus dem Ratten-DISC1-Fragment 598-785 und der immunstimulierenden Substanz ABM-ZK besteht (Linaris, Deutschland); ABM-ZK besteht aus 0,5 mg Trehalose Dimycolate (TDM), 0,5 mg Monophosphoryl Lipide A (MPL), 0,5 mg Cell Wall Skeleton (CWS), 2 % Öl (Squalene) und einer nicht näher angegebenen Menge Tween 80.

Es ist davon auszugehen, dass neben dem eingesetzten DISC1-Fragment auch andere DISC1-Fragmente, z.B. DISC1 765-854, 598-854, DISC1 1-854, oder andere als die in der oben zitierten Veröffentlichung angesprochenen Fragmente einen ähnlichen Effekt haben. Denkbar ist ein Einsatz als Einzelprotein bzw. -peptid oder auch als Fusionsprotein.

In einem ersten Experiment konnte gezeigt werden, dass nach Verabreichung des DISC1-Fragmentes an gesunden Ratten diese in Open-Field Tests eine geringere Lokomotion zeigten als eine nicht-behandelte Kontrollgruppe. Daraus lässt sich ableiten, dass das Fragment auf solche Ratten einen beruhigenden Einfluss hat (Figur 1).

Im Gegensatz dazu zeigten Ratten, die vorher durch chronische Verabreichung von D-Amphetamin einer Amphetamin-Sensitivierung unterzogen wurden, nach Verabreichung des DISC1-Fragmentes eine deutliche Lokomotionssteigerung gegenüber einer Amphetamin-sensitivierten Kontrollgruppe, der kein DISC1-Fragment verabreicht wurde (Figur 2).

Amphetamin-Sensitivierungen werden in Tierversuchen eingesetzt, um Störungen des neurochemischen Gleichgewichtes hervorzurufen, die denen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit schizophrenietypischen Symptomen entsprechen.

In der Regel führt eine Amphetamin-Sensitivierung bei z.B. Ratten in Open-field experimenten dazu, dass diese eine gegenüber nicht sensitivierten Ratten gesteigerte Lokomotion zeigen. Die Tatsache, dass nach Gabe von DISC1-Fragmenten eine weitere Lokomotionssteigerung zu beobachten war, lässt darauf schließen, dass durch das DISC1-Fragment eine Modulation der gestörten neurochemischen Prozesse erfolgt ist, speziell des Dopaminstoffwechsels, von dem bekannt ist, dass er sich bei einer Amphetaminsensitivierung ändert (Featherstone et al. 2007, Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 31:1556).

In einem weiteren Experiment (Hellfeld/Dunkelfeldpräferenztest) konnte gezeigt werden, dass durch Inokulation des DISC1-Fragments (598-785) ins Hirn ein anxiolytischer Effekt bei Ratten erreicht werden konnte.

Die Experimente deuten darauf hin, dass die Verabreichung von DISC1-Fragmenten immunogene und/oder psychotrope Effekte auslösen kann, die beide z.B. eine Modulation des Angstverhaltens bewirken.

In vom Anmelder durchgeführten Experimenten konnte weiterhin (mittels Elisa) gezeigt werden, dass mit einer Zubereitung aus dem Ratten-DISC1-Fragment 598-785 und der immunstimulierenden Substanz ABM-ZK immunisierte Ratten sämtlich Antikörper gegen DISC gebildet hatten.

In der Regel lassen sich die Verhältnisse von Ratten auf Menschen übertragen, so dass es ohne Weiteres denkbar ist, z.B. aus DISC1-Fragmenten hergestellte Medikamente als Beruhigungsmittel oder bei zur Therapie von neuropsychiatrischen Erkrankungen, insbesondere solchen Erkrankungen, die mit einer Störung des DISC1-Stoffwechsels oder des Dopaminstoffwechsels korreliert sind, einzusetzen.

Im Sinne einer DISC1-abhängigen Regulation des Dopaminstoffwechsels, die von der erfindungsgemässen Zubereitung moduliert wird, ist beispielsweise ein Einsatz denkbar bei Schizophrenie, (rekurrente) Depression, bipolarer Störung, Autismus, Suchterkrankungen, Morbus Huntington, Tourette Syndrom, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Restless-legs Syndrom, sowie indirekt Synukleinopathien wie Demenz mit Lewykörperchen oder die Parkinson Erkrankung; bei der Parkinson Erkrankung auch z.B. als adjuvante Therapie beim "Dopamine Dysregulation Syndrom". Aufgrund der existierenden Gedächtnisstörungen bei Tiermodellen mit DISC1 Mutationen ist die erfindungsgemässe Zubereitung auch bei transienen oder chronischen Gedächtnisstörungen wie des "Mild Cognitive Impairment" (MCI), oder Krankheiten wie der Alzheimer Erkrankung anwendbar.

Ausserdem könnte die erfindungsgemässe Zubereitung zur Behandlung von Nebenwirkungen bestimmter Medikamente oder Substanzen, die den Dopaminstoffwechsel beeinflussen, verwendet werden, indem diese günstig beeinflusst werden, inklusive akute Vergiftungen.

Weiterhin kann die erfindungsgemässe Zubereitung zur Behandlung von chronischen Schmerzzuständen verwendet werden, bei denen der Dopaminstoffwechsel eine Rolle spielt, inklusive aber nicht begrenzt auf Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgie, "Burning mouth syndrome".

Dopamin spielt auch bei kognitiven Eigenarten oder Störungen eine Rolle wie der Anhedonie, Störungen der sozialen Interaktion oder insgesamt der "incentive Saliency" und die erfindungsgemässe Zubereitung kann daher auch als Kognitions-Verstärker bei nicht-kranken Individuen eingesetzt werden.

Ausserdem ist die erfindungsgemässe Zubereitung zur Behandlung folgender nicht-hirnspezifischer Erkrankungen denkbar, bei denen der periphere Dopaminstoffwechsel eine Rolle spielt wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, Arrhythmien, Blut-

hochdruck, Übergewicht, Diabetes, Immunregulation, Laktationsstörungen, Amenorrhoe, Libidoverlust und sexuelle Funktionsstörungen.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann auch die Proliferation und Migration von Zellen beeinflussen, da dies eine Kernfunktion von DISC1 ist. Insofern ist auch an eine Anwendung bei Krebserkrankungen möglich oder eine Anwendung zur Eindämmung der Proliferation von Immunzellen, z.B. bei Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose.

Die genannten vielfältigen Einflüsse der erfindungsgemässen Zubereitung auf DISC1-abhängige Funktionen wie neurochemische Prozesse, Zellproliferation und Migration, lassen erwarten, dass die erfindungsgemäße Zubereitung einen insgesamt lebensverlängernden Einfluss hat, so dass die erfindungsgemäße Zubereitung auch allgemein zur Regeneration eingesetzt werden kann.

Die überraschende Feststellung, dass DISC1 oder DISC1 Fragmente in sekretierter Form vorliegen, lässt vermuten, dass DISC1 als Signalmolekül, ggf. ausgelöst durch unter bestimmte Umständen wie zellulärem Stress, agieren kann und durch noch unbekannte Transportmechanismen unabhängig vom endoplasmatischen Retikulum in den Extrazellularraum abgegeben werden kann und dort dann an spezifische Moleküle oder Rezeptoren bindet. Diese molekularen Mechanismen waren nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft nicht zu erwarten, da eine Sekretion von DISC1 oder DISC1 Fragmenten unbekannt war und als unmöglich erachtet wurde, weil DISC1 als ein zytosolisches, dem Zytoskelett assoziiertes Molekül klassifiziert wurde. Insofern begründet die erfindungsgemäße Zubereitung eine neue Lehre.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann zur subcutanen, intramuskulären, intravenösen, intracerebralen, intranasalen oder intraperitonealen Verabreichung formuliert sein. Ausgehend von den weiter unten angegebenen Beispielen, die die subcutane und intracerebrale Verabreichung beschreiben, stellt es für den Fachmann kein Problem dar, auch für die weiteren angegebenen Verabreichungsmöglichkeiten geeignete Formulierungen bereitzustellen.

Im Folgenden soll die Erfindung anhand von Beispielen und Figuren näher erläutert werden:

- Figur 1** zeigt in einem Balkendiagramm das Lokomotionsverhalten von gesunden Ratten in einem Open-Field Test, in dem nicht-behandelte Ratten (nur Adjuvant) mit Ratten, denen das DISC1-Fragment (zusammen mit Adjuvant) injiziert wurde, verglichen wurden.
- Figur 2** zeigt ähnlich wie Fig. 1 den Effekt der (subkutanen) Immunisierung von DISC1(598-785) auf das basale Verhalten von Ratten im Offenfeld.
- Figur 3** zeigt das unter ähnlichen Bedingungen wie in Figur 1 ermittelte Lokomotionsverhalten von Amphetamin-sensitivierten Ratten.
- Figur 4** zeigt ein(e)
- A) Fluoreszenzmikroskopie eines Hirnschnitts des Nucleus accumbens einer Ratte, die mit DyLight-markiertem (rot), rekombinantem DISC1 598-785 stereotaktisch inokuliert wurde,
 - B) Diagramm der Resultate des Hell-Dunkelpräferenztests zwei Wochen nach bilateraler Inokulation von DyLight-markiertem rekombinantem DISC1(598-785) oder Kontrolle (sham) in den Nucleus accumbens einer Wildtyp Ratte, und
 - C) Diagramm der Resultate eines Offenfeld (Openfield) Versuchs nach einer einzelnen, intraperitonealen Amphetamininjektion zwei Wochen nach bilateraler Inokulation von DyLight-markiertem rekombinantem DISC1(598-785) oder Kontrolle (sham) in den Nucleus accumbens einer Wildtyp Ratte.
- Figur 5** zeigt Diagramme A und B, die den Effekt von DISC1-Immunisierung auf das Verhalten im Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest zeigen (schwarze Balken, Dunkelfeld; weisse Balken, Hellfeld).

Figur 6 zeigt einen Western blot von Zellysaten und dem dazugehörigen Überstand, die DISC1 exprimieren und volle Länge DISC1 oder ein DISC1 Fragment in den Überstand sekretieren

Beispiel 1: Untersuchung von Ratten in einem Open-Field Experiment

a) Einfluss von DISC1 auf das Lokomotionsverhalten bei gesunden Ratten

Bei diesem Experiment wurde das Verhalten einer Gruppe nicht-behandelter Ratten im Vergleich zu einer anderen Gruppe Ratten untersucht, denen ein DISC1-Fragment verabreicht wurde.

Die Verabreichung erfolgte mittels Injektion (subkutan) einer Lösung, die 150 µg des Ratten-DISC1-Fragmentes 598 bis 785 enthielt und in 150 µL Adjuvant ABM-ZK (Linaris, Deutschland; bestehend aus 0,5 mg Trehalose Dimycolate (TDM), 0,5 mg Monophosphoryl Lipide A (MPL), 0,5 mg Cell Wall Skeleton (CWS), 2 % Öl (Squalene) und einer nicht näher angegebenen Menge Tween 80) aufgenommen wurde.

Es erfolgten insgesamt vier Injektionen der gleichen Menge im Abstand von jeweils drei Wochen.

Das Einsetzen der Ratten in die Open-Field Umgebung erfolgte 14 Tage nach der letzten Injektion. Die Ratten wurden über einen Zeitraum von 20 Minuten beobachtet und ihre Bewegung gemessen, indem entweder die gesamte zurückgelegte Distanz gemessen wurde (Beispiel 1) oder das Open-field in neun Teile (Sektoren) unterteilt wurde und die Anzahl der Übertritte von einem Sektor in einen anliegenden gezählt wurde (Beispiel 2). Die beiden Messmethoden sind gleichwertig und erlauben dieselben Aussagen. Pro Gruppe wurden 10 Ratten untersucht.

Die Ergebnisse des Experimentes sind in Fig. 1 zusammengefasst.

Das Verhalten nicht-behandelter Ratten (nur Adjuvant) ist in dem linken Balken dargestellt. Der rechte Balken zeigt das Lokomotionsverhalten der Ratten, denen das DISC1-Fragment (zusammen mit dem Adjuvant) injiziert wurde.

Man erkennt, dass die behandelten Ratten eine deutlich geringere Bewegungsneigung zeigen als die nicht-behandelten. Da Neuigkeit-induzierte Lokomotion mit dem Dopamin-System in Verbindung gebracht werden kann, lässt dieser Befund Unterschiede im Dopamin-System der beiden Behandlungsgruppen vermuten.

Daraus lässt sich ableiten, dass die periphere Einbringung von DISC1 in den Körper der Ratte einen deutlichen Effekt auf das Verhalten im Sinne einer Verminderung der Bewegung hat.

b) Einfluss der (subkutanen) Immunisierung von DISC1(598-785) zusammen mit Adjuvant (ABM-ZK, Linaris, wie beschrieben) auf das basale Verhalten älterer Ratten im Offenfeld

Es wurde wie im Beispiel 1a der Effekt der (subkutanen) Immunisierung von DISC1(598-785) zusammen mit Adjuvant (ABM-ZK, Linaris, wie beschrieben), oder nur mit Adjuvant als Kontrolle oder nur Applikation von PBS als weiterer Kontrolle, auf das basale Verhalten im Offenfeld untersucht. Die experimentellen Bedingungen der Offenfeldmessung waren wie in Beispiel 1a, allerdings waren die immunisierten Ratten diesmal ca. ein Jahr alt und es wurde die Zeit bestimmt, die die Ratten sich im Zentrum des Offenfelds nach 15 Minuten aufhalten.

Die Ergebnisse zeigt Fig.2, wobei die Resultate für DISC1-immunisierte Ratten (n= 10 pro Gruppe) als schwarzer, die für Kontroll-immunisierte Ratten (nur Adjuvans) als grauer und die für PBS-immunisierten Ratten als weißer Balken wiedergegeben sind. Die Resultate wurden statistisch ausgewertet und als signifikant bewertet (Univariate ANOVA $F(2, 13)=3.931$; $p=0.05$. Post hoc LSD für 15 min bin: DISC vs. pbs: $p=0.041$, DISC vs. adjuvant: $p=0.030$).

Konsistent mit den Ergebnissen des Beispiel 1a, halten sich die DISC1-immunisierten Ratten signifikant seltener im Zentrum auf, was wiederum einen Verhaltenseffekt der DISC1 Immunisierung demonstriert.

c) Einfluss von DISC1 auf das Lokomotionsverhalten Amphetamin-sensitiver Ratten

Die Durchführung des Experimentes erfolgte im Wesentlichen wie unter a) beschrieben. Der einzige Unterschied war, dass die Ratten zusätzlich vor Durchführung des Experimentes mit Amphetamin sensitiviert wurden. Die Sensitivierung erfolgte 2 Wochen vor dem Einsetzen in die Open-Field Behälter durch intraperitoneale (i.p.) Gabe von 2 mg/kg/Ratte D-Amphetamin täglich für fünf Tage (gelöst in Saline; 1 ml/kg Injektionsvolumen). Nach einem behandlungsfreien Intervall von 2 Wochen wurde dann 24 h nach einer einmaligen Injektion von 0,5 mg/kg/Ratte D-Amphetamin die Open-Field Testung durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in dem in Fig. 3 dargestellten Balkendiagramm wiedergegeben. Hier erkennt man, dass die Amphetamin-sensitiven Ratten ohne DISC1-Behandlung eine deutlich geringere Bewegungsneigung zeigten als die Ratten, denen DISC1 verabreicht wurde. In einer genaueren Analyse wurde die "Center time" der einzelnen Gruppen bestimmt, d.h. die Zeit die die Ratten in der Mitte der Open Field Box verbringen, und die ein Mass für Angst-induzierte Effekte ist. Diese war für alle Gruppen identisch, so dass ausgeschlossen werden konnte, dass es sich bei der erhöhten Lokomotion nach Immunisierung mit DISC1(598-785) um eine Angst-induzierte Lokomotion handelt.

Dabei zeigt sich auch, dass das wiederholte Einbringen der erfindungsgemässen Zubereitung keine toxische Wirkung hatte, da über den gesamten Beobachtungszeitraum (ca. 10 Monate) keine Nebenwirkungen in Form neurologischer Symptome, Verhaltenssymptome, Störungen des Grooming-Verhaltens, Gewichtsverlust oder ähnliches beobachtet wurde. Die Anwendung ist somit als sicher zu bezeichnen.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass DISC1 eine Modulation der durch die Amphetamin-Sensitivierung gestörten neurochemischen Prozesse bewirkt. Es ist davon

ausgehen, dass sich eine solche Modulation bei der Behandlung DISC1-assoziiierter Erkrankungen ausnutzen lässt. Insbesondere bei zum Beispiel Depressionen, die mit einer deutlich abnehmenden Neigung zu Aktivitäten beziehungsweise Bewegungen einhergehen, lässt sich ein positiver Effekt postulieren.

Beispiel 2: Einfluss von exogener DISC1 Applikation auf das Angstverhalten bei gesunden Ratten

Wistar Ratten wurde stereotaktisch ca. 5 µg rekombinantes DISC1 (598-785) Protein in den Nukleus accumbens (stereotaktische Koordinaten im Kopf-Rahmen (AP: 1.2 mm; ML: ± 0.8 mm; DV: -5.2 mm) inokuliert. Zwei Wochen nach Inokulation wurden der Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest und der Offenfeldversuch zur Messung des Angst-induzierten Verhaltens untersucht. Beim Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest wird die Ratte in ein Hellfeld (61 x 38 x 32 cm) gesetzt, das mit einem benachbarten Dunkelfeld verbunden ist. Während 5 Minuten wird die Zeit gemessen, die die Ratte jeweils im Hellfeld oder im Dunkelfeld verbringt.

Weiterhin wurde im Offenfeldversuch nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 0.5 mg / kg Körpergewicht Amphetamin, die Sensitivität auf Amphetamin untersucht. Jeder Untersuchungszeitraum betrug 15 Minuten. Die horizontale Bewegung wird automatisch mit dem TruScan Lichtschrankenmesssystem gemessen (Coulbourn Instruments, Allentown, USA).

Die Ergebnisse sind in den weiter unten kommentierten Fig 4B+C wiedergegeben.

Fig. 4A zeigt eine Fluoreszenzmikroskopie eines Hirnschnitts des Nucleus accumbens einer Ratte, die mit Dylight-markiertem (rot), rekombinantem DISC1 598-785 stereotaktisch inokuliert wurde. Gegenfärbung mit anti-NeuN Antikörper, einem Neuron-spezifischen Markerprotein. Das Bild zeigt, dass rekombinantes DISC1 Protein ins Zytosol von Neuronen aufgenommen wurde. Balken 20 µm.

Fig.4 B zeigt ein Diagramm der Resultate des Hell-Dunkelpräferenztests zwei Wochen nach bilateraler Inokulation von DyLight-markiertem rekombinantem DISC1(598-785)

oder Kontrolle (sham) in den Nucleus accumbens einer Wildtyp Ratte. Das Diagramm zeigt, dass die Inokulation mit DISC1(598-785) einen anxiolytischen Effekt hat, weil die Aufenthaltspräferenz zum Hellfeld hin verändert wird. $F(1, 17)=4.671$; * $p=0.045$.(ANOVA).

Fig. 4C zeigt Diagramm der Resultate eines Offenfeld (Openfield) Versuchs nach einer einzelnen, intraperitonealen Amphetamininjektion zwei Wochen nach bilateraler Inokulation von DyLight-markiertem rekombinantem DISC1(598-785) oder Kontrolle (sham) in den Nucleus accumbens einer Wildtyp Ratte. Die Inokulation mit multimerem rekombinantem DISC1 führte zu einer erhöhten Amphetaminsensitivität da in diesen Ratten im Vergleich zur Kontrolle eine Hyperaktivität beobachtet wurde. Y-Achse: relative Lokomotion inbezug auf den Ausgangswert vor Amphetamingabe in %. $F(1, 17) = 4.5$; * $p = 0.049$ (ANOVA).

Beispiel 3: Untersuchung von mit DISC1 /598-785 behandelten Ratten im Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest

Nach erfolgter Immunisierung mit DISC1 /598-785, oder den Kontrollen (nur Adjuvant oder PBS –Phosphatgepufferte Kochsalzlösung-) wurden die Ratten in mit dem Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest zur Messung des Angst-induzierten Verhaltens untersucht. Beim Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest wird die Ratte in ein Hellfeld (61 x 38 x 32 cm) gesetzt, das mit einem benachbarten Dunkelfeld verbunden ist. Während 5 Minuten wird die Zeit gemessen, die die Ratte jeweils im Hellfeld oder im Dunkelfeld verbringt.

Fig. 5 zeigt Diagramme, die den Effekt von DISC1-Immunisierung auf das Verhalten im Hellfeld / Dunkelfeldpräferenztest zeigen (schwarze Balken, Dunkelfeld; weisse Balken, Hellfeld).

A. Es ist zu sehen, dass die DISC1 Immunisierung zu einem Wechsel in der relativen Präferenz von Aufenthalt und Aufenthaltsdauer vom Dunkelfeld zum Hellfeld bewirkt.

B. Dieser Effekt (aus A.) wird verdeutlicht wenn aus demselben Experiment die Aufenthaltsdauer im Hellfeld durch die im Dunkelfeld geteilt wird.

Beispiel 4: Untersuchungen, die die Sekretion von DISC1 zeigen

Eine humane Neuroblastomzelllinie (SHSY-5Y) wurde mit dem volle Länge humanes DISC1-Gen (1-854) oder einem C-terminalen humanen DISC1-Fragment, fusioniert an das "greenfluorescent protein" (GFP), dergestalt retroviral transfiziert, dass eine Expression durch Zugabe von Tetrazyklin 1 µg/ml ("tet-on") in das Zellkulturmedium ausgelöst werden kann (retrovirales induzierbares Transfektionssystem pTRE-TIGHT von Clontech/Invitrogen, USA); die Tetrazyklin-induzierte Expression hat gegenüber anderen transienten Expressionssystemen den Vorteil, dass die Zellen durch die Transfektion nicht sterben und so zytosolische Bestandteile bedingt durch Zelltod in den Zellkulturüberstand übergehen. Die Zellen wurden dann für zwei Tage in Serum-freiem Medium mit 1 µg/ml Tetrazyklin induziert und der gesamte Zellkulturmedium-Überstand wurde schliesslich nach zwei Tagen zunächst abzentrifugiert um ggf. vorhandene tote Zellen abzusondern, mit 7g Ammoniumsulfat/ 10 ml Überstand gefällt und auf einem SDS-PAGE Gel aufgetrennt und im Western blot mit Standardmethoden und dem Antikörper 14F2 gegen humanes DISC1 Protein dargestellt. Als Kontrolle wurden auch die Zellysate mit untersucht.

Figur 6 zeigt einen Western blot von Überständen (Spuren 1-4) oder Zellysaten (Spuren 5-8). Die jeweils geradzahligen Spuren 2, 4, 6 und 8 zeigen Tetrazyklin-induzierte, die nicht-geradzahligen Spuren 1, 3, 5, 7 nicht induzierte humane SHSY-5Y Zellen. Die Spuren 2 und 6 zeigen volle Länge humanes DISC1 protein oder humanes DISC1 (598-854) Fragment (Spuren 4 und 8), C-terminal fusioniert an green-fluorescent protein (GFP).

Es ist zu sehen, dass grosse Mengen DISC1 Immunreaktivität im Überstand zu finden sind (vergleiche korrespondierende Spuren "induziert" DISC1 volle Länge (VL) oder GFP DISC1(598-854) vs. "nicht induziert"). Da während der schonenden Induktion mit Tetrazyklin keine toten Zellen beobachtet wurden, und die Menge an Immunreaktivität auch nicht durch wenige tote Zellen erklärbar ist, wird gefolgert, dass DISC1 überraschenderweise aus den Zellen sekretiert wird.

Patentansprüche:

1. Zubereitung enthaltend DISC1 und/oder mindestens ein DISC1-Fragment zur Anwendung bei der therapeutischen Behandlung bzw. Modulation neurochemischer Prozesse des menschlichen oder tierischen Körpers oder bei der therapeutischen Behandlung zur Beeinflussung der Proliferation bzw. Migration von Zellen im menschlichen oder tierischen Körper.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur subcutanen, intramuskulären, intravenösen, intracerebralen, intranasalen oder intraperitonealen Verabreichung formuliert ist.

3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet dass sie zusätzlich mindestens eine immunstimulierende Substanz enthält.

4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem mindestens einen Fragment um DISC1-598-785 handelt.

5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4, zur Anwendung als Beruhigungsmittel bei Tieren und Menschen.

6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-5 zur Therapie von Tieren und Menschen, deren neurochemische Prozesse gestört sind.

7. Zubereitung nach Anspruch 6 zur Anwendung bei der Behandlung von Störungen des Dopaminstoffwechsels oder bei der Modulation des Dopaminstoffwechsels.

8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Anwendung bei der Behandlung von Suchterkrankungen, von Störungen der Genussfähigkeit oder der Anhedonie.

9. Zubereitung nach Anspruch 7, zur Anwendung bei auf den peripheren Dopaminstoffwechsel zurückgehende Erkrankungen wie insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht oder sexuelle Funktionsstörungen.

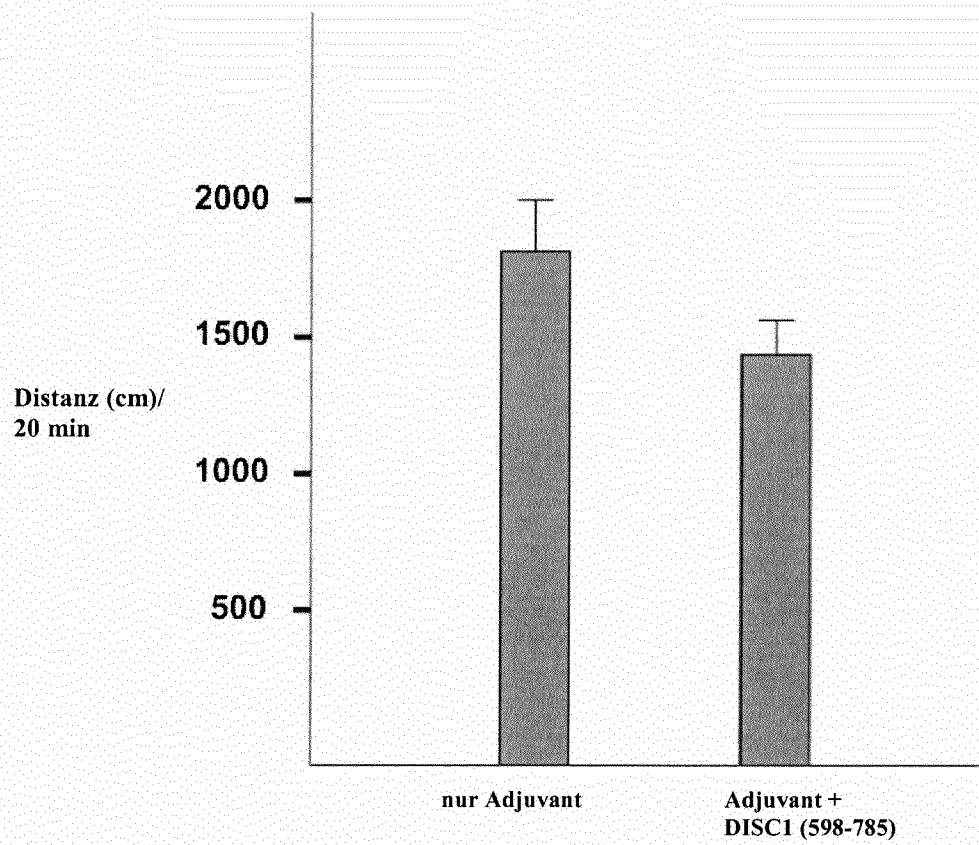
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-7 zur Anwendung bei der Behandlung von Lernstörungen oder Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, insbesondere von "Mild Cognitive Impairment" oder der Alzheimer Erkrankung.

11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-7 zur Anwendung bei der Behandlung von Nebenwirkungen von Medikamenten oder Substanzen, die den Dopaminstoffwechsel beeinflussen, oder bei akuten Vergiftungen durch Substanzen.

12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Anwendung bei der Behandlung von Krebserkrankungen.

13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Anwendung bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose.

14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1-4 zur Anwendung bei der Beeinflussung oder Verzögerung von Auswirkungen des biologischen Alterns.

**Fig. 1**

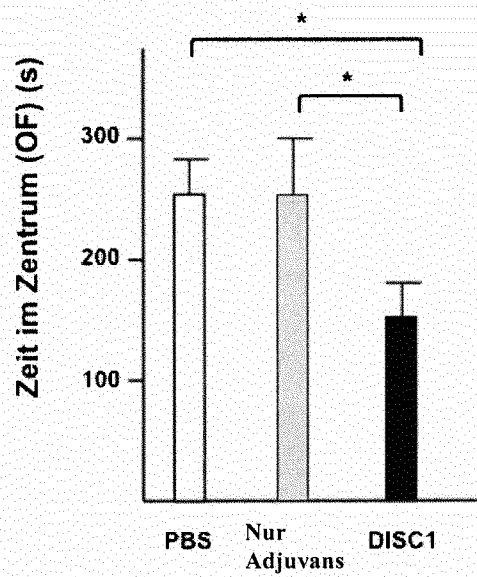


Fig. 2

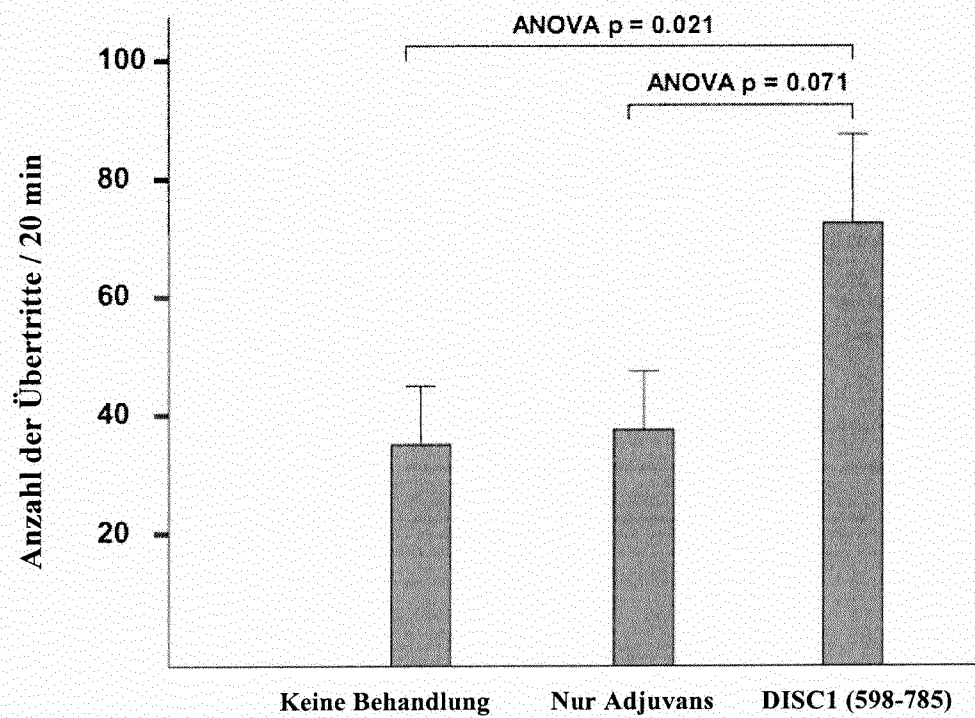


Fig. 3

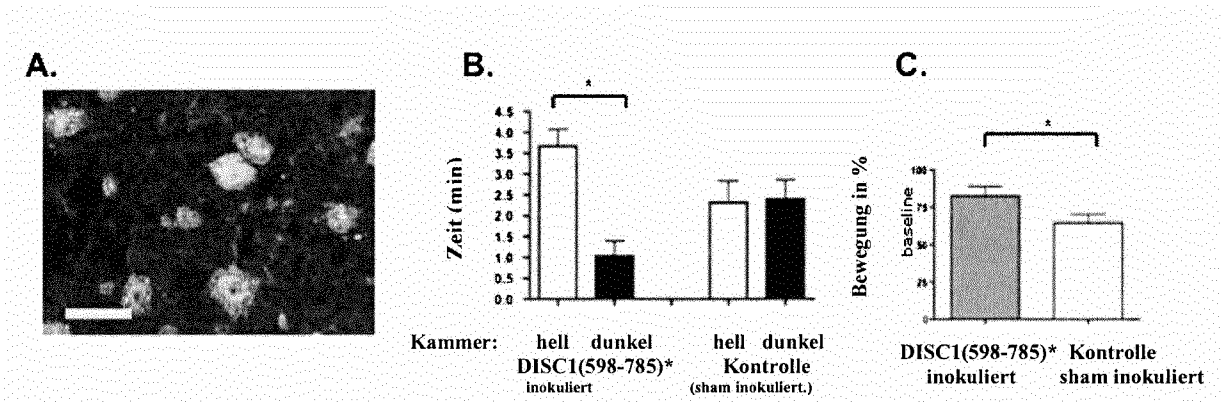


Fig. 4

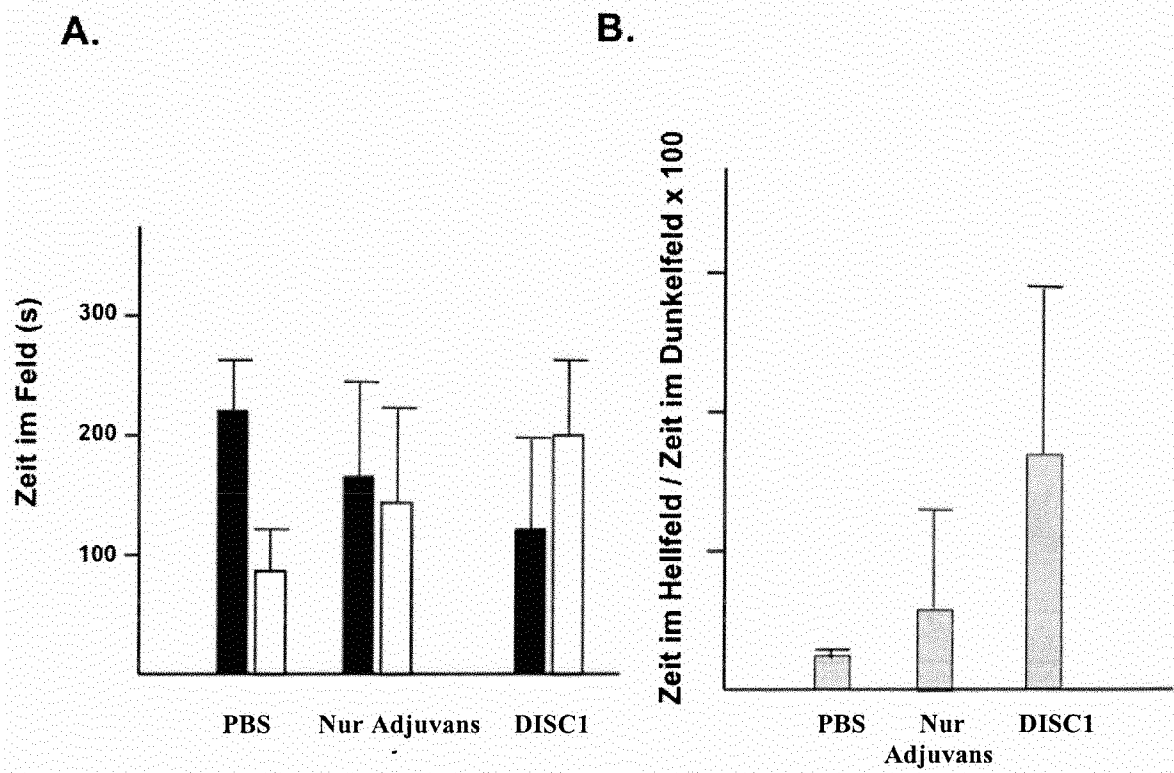
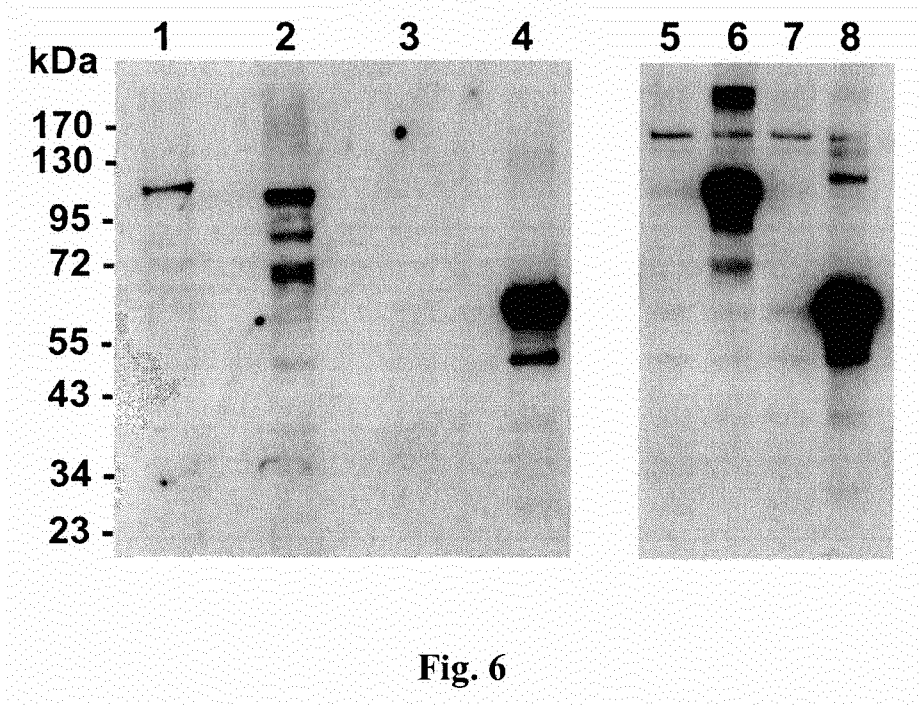


Fig 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/001511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K14/47 A61K38/17 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/154697 A2 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]; GEN HOSPITAL CORP [US]; TSAI LI-HU) 23 December 2009 (2009-12-23) cited in the application	1-3,5-14
Y	page 2, lines 11-27 page 36, last paragraph - page 37, paragraph 4 page 88, paragraph 2 page 96, line 1 - page 101, line 20 page 107, paragraph 2 - page 109, paragraph 1; claims page 113, paragraph 3-4 ----- -/-	4
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
12 July 2012	23/07/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Huber, Angelika	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/001511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LELIVELD: "Oligomer Assembly of the C-Terminal DISC1 Domain (640-854) is controlled by Self-Association Motifs and Disease-Associated Polymorphism S704C", BIOCHEMISTRY, vol. 48, no. 32, 2009, pages 7746-7755, XP55030872, cited in the application the whole document	4
A	----- WO 2009/118151 A1 (KORTH CARSTEN [DE]; HENDRIKS PHILIP [DE]; BADER VERIAN [DE]; LELIVELD) 1 October 2009 (2009-10-01) claims	1-14
A	----- PHILIPP OTTIS ET AL: "Convergence of Two Independent Mental Disease Genes on the Protein Level: Recruitment of Dysbindin to Cell-Invasive Disrupted-In-Schizophrenia 1 Aggresomes", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 70, no. 7, 17 March 2011 (2011-03-17), pages 604-610, XP028292308, ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2011.03.027 [retrieved on 2011-03-28] "Discussion"	1
A	----- Nicholas J Brandon ET AL: "Understanding the Role of DISC1 in Psychiatric Disease and during Normal Development", The Journal of Neuroscience, 14 October 2009 (2009-10-14), pages 12768-12775, XP55003316, Retrieved from the Internet: URL:http://www.jneurosci.org/content/29/41/12768.full.pdf [retrieved on 2011-07-21] the whole document	1
A	----- TOMPPPO LIISA ET AL: "Association of variants in DISC1 with psychosis-related traits in a large population cohort.", ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY FEB 2009 LNKD- PUBMED:19188535, vol. 66, no. 2, February 2009 (2009-02), pages 134-141, XP002678795, ISSN: 1538-3636 Discussion ----- -/--	1,8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/001511

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YINGWEI MAO ET AL: "Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Neuronal Progenitor Proliferation via Modulation of GSK3[beta]/[beta]-Catenin Signaling", CELL, vol. 136, no. 6, 1 March 2009 (2009-03-01), pages 1017-1031, XP55030874, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.044 abstract "Discussion" -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/001511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009154697 A2	23-12-2009	US 2010015130 A1 WO 2009154697 A2	21-01-2010 23-12-2009
WO 2009118151 A1	01-10-2009	DE 102008016064 A1 US 2011033477 A1 WO 2009118151 A1	01-10-2009 10-02-2011 01-10-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/001511

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07K14/47 A61K38/17
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K C07K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2009/154697 A2 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US]; GEN HOSPITAL CORP [US]; TSAI LI-HU) 23. Dezember 2009 (2009-12-23) in der Anmeldung erwähnt	1-3,5-14
Y	Seite 2, Zeilen 11-27 Seite 36, letzter Absatz - Seite 37, Absatz 4 Seite 88, Absatz 2 Seite 96, Zeile 1 - Seite 101, Zeile 20 Seite 107, Absatz 2 - Seite 109, Absatz 1; Ansprüche Seite 113, Absatz 3-4 ----- -/-	4



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Juli 2012

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/07/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Huber, Angelika

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	LELIVELD: "Oligomer Assembly of the C-Terminal DISC1 Domain (640-854) is controlled by Self-Association Motifs and Disease-Associated Polymorphism S704C", BIOCHEMISTRY, Bd. 48, Nr. 32, 2009, Seiten 7746-7755, XP55030872, in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	4
A	WO 2009/118151 A1 (KORTH CARSTEN [DE]; HENDRIKS PHILIP [DE]; BADER VERIAN [DE]; LELIVELD) 1. Oktober 2009 (2009-10-01) Ansprüche -----	1-14
A	PHILIPP OTTIS ET AL: "Convergence of Two Independent Mental Disease Genes on the Protein Level: Recruitment of Dysbindin to Cell-Invasive Disrupted-In-Schizophrenia 1 Aggresomes", BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY, US, Bd. 70, Nr. 7, 17. März 2011 (2011-03-17), Seiten 604-610, XP028292308, ISSN: 0006-3223, DOI: 10.1016/J.BIOPSYCH.2011.03.027 [gefunden am 2011-03-28] "Discussion" -----	1
A	Nicholas J Brandon ET AL: "Understanding the Role of DISC1 in Psychiatric Disease and during Normal Development", The Journal of Neuroscience, 14. Oktober 2009 (2009-10-14), Seiten 12768-12775, XP55003316, Gefunden im Internet: URL: http://www.jneurosci.org/content/29/41/12768.full.pdf [gefunden am 2011-07-21] das ganze Dokument -----	1
A	TOMPPPO LIISA ET AL: "Association of variants in DISC1 with psychosis-related traits in a large population cohort.", ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY FEB 2009 LNKD- PUBMED:19188535, Bd. 66, Nr. 2, Februar 2009 (2009-02), Seiten 134-141, XP002678795, ISSN: 1538-3636 Discussion ----- -/--	1,8

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YINGWEI MAO ET AL: "Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Neuronal Progenitor Proliferation via Modulation of GSK3[beta]/[beta]-Catenin Signaling", CELL, Bd. 136, Nr. 6, 1. März 2009 (2009-03-01), Seiten 1017-1031, XP55030874, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2008.12.044 Zusammenfassung "Discussion" -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2012/001511

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2009154697 A2	23-12-2009	US 2010015130 A1	21-01-2010
		WO 2009154697 A2	23-12-2009

WO 2009118151 A1	01-10-2009	DE 102008016064 A1	01-10-2009
		US 2011033477 A1	10-02-2011
		WO 2009118151 A1	01-10-2009
