



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2012157597/04**, 31.05.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.05.2010 US 61/349,970(43) Дата публикации заявки: **20.07.2014** Бюл. № 20(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **09.01.2013**(86) Заявка РСТ:
СА 2011/000613 (31.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/150495 (08.12.2011)

Адрес для переписки:

119296, Москва, а/я 113, Э.П. Песикову

(71) Заявитель(и):

**ЛОНДОН ХЕЛС САЙЕНСИС СЕНТР
РИСЕРЧ ИНК. (СА)**

(72) Автор(ы):

**ЛЮИТ Леонард Г. (СА),
ТАРЛИ Ева А. (СА),
ЭСГУЭРРА Кеннет Виржил (СА)****(54) РНАММ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ ПЕПТИДЫ****(57) Формула изобретения**

1. РНАММ-связывающий пептид, отличающийся тем, что содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

2. РНАММ-связывающий пептид, отличающийся тем, что содержит по меньшей мере одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

3. РНАММ-связывающий пептид по п. 2, отличающийся тем, что его выбирают из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 и SEQ ID NO: 14.

4. РНАММ-связывающий пептид по п.2, отличающийся тем, что его выбирают из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 9 и d SEQ ID NO: 14.

5. Полученный из тубулина пептид, способный связывать РНАММ.

6. Полученный из тубулина пептид по п.5, отличающийся тем, что содержит по меньшей мере одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

7. Полученный из тубулина пептид по п.5, отличающийся тем, что содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

8. Функциональный аналог пептида по пп.1-6 или 7.
9. Нуклеиновая кислота, кодирующая RНАММ-связывающий пептид по п.2.
10. RНАММ-связывающий пептид по любому из пп.1-7 или функциональный аналог по п.8, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид конъюгирован с поддающейся обнаружению меткой.
11. RНАММ-связывающий пептид по п.10, отличающийся тем, что поддающуюся обнаружению метку выбирают из меток на основе биотина, магнитных меток, радиоактивных меток, флуоресцентных меток, электроноплотных реагентов, ферментов, диоксигенина или гаптеннов.
12. RНАММ-связывающий пептид по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что он конъюгирован с цитотоксической молекулой или радиоактивной молекулой.
13. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что содержит эффективное количество одного или нескольких пептидов по любому из пп.1 и 2 или нуклеиновой кислоты по п.9 и фармацевтически приемлемый носитель.
14. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что дополнительно содержит адьювант.
15. Фармацевтическая композиция по п.13, отличающаяся тем, что один или несколько RНАММ-связывающих пептидов или нуклеиновая кислота используются в составе липосомы, иммунолипосомы или липидной композиции.
16. Зонд, содержащий RНАММ-связывающий пептид и поддающуюся обнаружению метку, которая может быть обнаружена каким-либо методом детектирования.
17. Зонд по п.16, отличающийся тем, что поддающуюся обнаружению метку выбирают из меток на основе биотина, магнитных меток, радиоактивных меток, флуоресцентных меток, электроноплотных реагентов, ферментов, диоксигенина или гаптеннов.
18. Зонд по п.16, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид конъюгирован с поддающейся обнаружению меткой.
19. Зонд по пп.16, 17 или 18, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глютаминовой кислоты.
20. Зонд по пп.16, 17 или 18, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит по меньшей мере одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.
21. Зонд по любому из пп.16-18, отличающийся тем, что зонд используется для изучения клеток, экспрессирующих RНАММ.
22. Зонд по п.16, отличающийся тем, что зонд выбирают из SEQ ID NO: 25, 27, 29, 31, 33 и 35.
23. Зонд по п.16, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид конъюгирован с меткой Ga-DOTA или меткой $\text{Re}(\text{CO})_3^+$.
24. Способ визуализации экспрессии RНАММ в тканях или органах объекта, отличающийся тем, что (а) вводят объекту зонд по п.16 и (б) применяют метод детектирования с целью обнаружения метки в тканях или органах объекта.
25. Способ по п.24, отличающийся тем, что поддающейся обнаружению меткой является радионуклид, а метод обнаружения выбирают из группы, включающей СПЕКТ, СТ и РЕТ.
26. Способ по п.24, отличающийся тем, что зонд доставляют до объекта путем внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутрибрюшинного, перорального или интраназального введения.
27. Способ по п.24, отличающийся тем, что зонд имплантируют в интересующую

ткань или орган.

28. Способ по п.24, отличающийся тем, что объектом является человек.

29. Способ по пп.24-27 или 28, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глютаминовой кислоты.

30. Способ по пп.24-27 или 28, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит по меньшей мере одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

31. Способ определения присутствия RНАММ в клетках, отличающийся тем, что включает введение клеток в контакт с зондом по п.16 и применение метода детектирования с целью обнаружения метки в клетках, при этом обнаружение меток в клетках указывает на присутствие RНАММ в клетках.

32. Способ визуализации клеток-предшественников рака у объекта, отличающийся тем, что включает введение объекту зонда по п.16 и применение метода детектирования с целью обнаружения метки у объекта, при этом обнаружение меток у объекта указывает на присутствие клеток-предшественников рака у объекта.

33. Способ визуализации клеток-предшественников рака в клетках, тканях или органах животных, отличающийся тем, что включает введение клеток, тканей или органов в контакт с зондом по п.16 и применение метода детектирования с целью обнаружения метки в клетках, тканях или органах, при этом обнаружение меток в клетках, тканях или органах указывает на присутствие клеток-предшественников рака в клетках, тканях или органах.

34. Способ определения прогноза для страдающего раком пациента, отличающийся тем, что (а) получают образец опухолевой ткани пациента; (б) вводят образец в контакт с зондом по п.16; (в) применяют метод детектирования с целью обнаружения метки в образце и (г) определяют прогноз для пациента, при этом в прогнозе предсказывается вероятность агрессивности или метастазирования рака у пациента, а обнаружение экспрессии RНАММ в образце служит признаком неблагоприятного прогноза.

35. Способ определения курса лечения страдающего раком пациента, отличающийся тем, что (а) получают образец опухолевой ткани пациента; (б) вводят образец в контакт с зондом по п.16; (в) применяют метод детектирования с целью обнаружения метки в образце и (г) определяют прогноз для пациента, при этом в прогнозе предсказывается вероятность агрессивности рака у пациента, а обнаружение экспрессии RНАММ в образце служит признаком неблагоприятного прогноза; и назначают пациенту курс лечения на основании прогноза.

36. Способ диагностирования у пациента нарушения или состояния, связанного с экспрессией RНАММ в клетках, отличающийся тем, что включает (а) получение образца ткани пациента; (б) введение образца в контакт с зондом по п.16; и (в) применение метода визуализации с целью обнаружения метки в образце, при этом обнаружение экспрессии RНАММ в образце служит признаком обнаруженного нарушения или состояния.

37. Способ по п.35, отличающийся тем, что нарушением или состоянием является рак.

38. Способ по пп.31-35 или 36, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глютаминовой кислоты.

39. Способ по пп.31-35 или 36, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий

пептид содержит по меньшей мере одну из аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

40. Способ лечения объекта, страдающего нарушением или состоянием, связанным с экспрессией RНАММ в клетках, отличающийся тем, что вводят объекту эффективное количество композиции, содержащей один или несколько RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, и фармацевтически приемлемый носитель, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов содержат последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO. 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

41. Способ лечения объекта, страдающего нарушением или состоянием, связанным с экспрессией RНАММ в клетках, отличающийся тем, что вводят объекту эффективное количество композиции, содержащей один или несколько RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов и фармацевтически приемлемый носитель, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов выбирают из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

42. Способ по п.40 или 41, отличающийся тем, что композиция содержит эффективное количество одного или нескольких RНАММ-связывающих пептидов, конъюгированных с молекулой, способной оказывать цитотоксическое действие на клетки, экспрессирующие RНАММ.

43. Способ по п.40 или 41, отличающийся тем, что нарушением или состоянием является рак.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что дополнительно включает введение традиционного средства терапии рака.

45. Способ по п.44, отличающийся тем, что средство терапии рака выбирают из противораковой вакцины, химиотерапии, иммунотерапии, лучевой терапии или их сочетаний.

46. Способ по п.40 или 41, отличающийся тем, что нарушением или состоянием является профилактика или уменьшение рубцевания тканей.

47. Способ ингибирования пролиферации экспрессирующих RНАММ клеток, отличающийся тем, что вводят клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов содержат последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

48. Способ ингибирования пролиферации экспрессирующих RНАММ клеток, отличающийся тем, что вводят клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов выбирают из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

49. Способ ингибирования подвижности экспрессирующих RНАММ клеток, отличающийся тем, что вводят клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов содержат последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

50. Способ ингибирования подвижности экспрессирующих RНАММ клеток, отличающийся тем, что вводят клетки в контакт с эффективным количеством одного или нескольких RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов выбирают из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

51. Способ по пп.47-49 или 50, отличающийся тем, что клетками, экспрессирующими RНАММ, являются раковые клетки.

52. Способ профилактики метастазирования у страдающего раком пациента отличающийся тем, что вводят пациенту эффективное количество композиции, содержащей один или несколько RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов содержат последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

53. Способ профилактики метастазирования у страдающего раком пациента, отличающийся тем, что вводят пациенту эффективное количество композиции, содержащей один или несколько RНАММ-связывающих пептидов или молекул нуклеиновых кислот, кодирующих один или несколько RНАММ-связывающих пептидов, при этом один или несколько RНАММ-связывающих пептидов выбирают из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

54. Применение RНАММ-связывающего пептида для лечения, облегчения или профилактики нарушения или состояния, связанного с экспрессией RНАММ, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид содержит последовательность, имеющую формулу EEXEEZ (SEQ ID NO: 18), в которой X выбирают из аланина или глицина, а Z выбирают из тирозина или глутаминовой кислоты.

55. Применение RНАММ-связывающего пептида или нуклеиновой кислоты, кодирующей RНАММ-связывающий пептид, для лечения, облегчения или профилактики нарушения или состояния, связанного с экспрессией RНАММ, отличающийся тем, что RНАММ-связывающий пептид выбирают из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

56. Применение по п.54 или 55, отличающееся тем, что нарушением или состоянием является рубцевание тканей.

57. Применение по п.54 или 55, отличающееся тем, что нарушением или состоянием является рак.

58. Изолированный пептид, содержащий последовательность, выбранную из группы, включающей SEQ ID NO: 1-17.

59. Молекула изолированной ДНК, кодирующей пептид по п.58.

FA9A Признание заявки на изобретение отозванной

Заявка признана отозванной в связи с непредставлением в установленный срок ходатайства о проведении экспертизы заявки по существу

Дата, с которой заявка признана отозванной: **02.06.2014**

Дата публикации: **20.07.2014**