

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011111748/15, 28.08.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
29.08.2008 US 61/092,966

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2012 Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 29.03.2011(86) Заявка РСТ:  
US 2009/055323 (28.08.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2010/025340 (04.03.2010)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СЕНТОКОР ОРТО БАЙОТЕК ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ЛИ Силинь (US),  
БАРИБО Фредерик (US)

RU 201111748 A

(54) МАРКЕТЫ И СПОСОБЫ АНАЛИЗА И ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И СХОДНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАНЕЛИ ИЗ 20 ГЕНОВ

## (57) Формула изобретения

1. Способ предсказания пригодности применения заданного вида терапии для лечения у субъекта желудочно-кишечного расстройства, включающий:
  - а) приготовление образца нуклеиновых кислот из образца, полученного у субъекта;
  - б) приведение образца в контакт с рядом фрагментов нуклеиновых кислот, состоящим по меньшей мере из части из 2 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20, с целью определения уровней содержания фрагментов, входящих в указанный ряд;
  - в) оценку образца в сравнении с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере двух членов, присутствующих в образце; и
  - г) сопоставление величины изменения с пригодностью применения заданного вида терапии для лечения желудочно-кишечного расстройства.
2. Способ по п.1, в котором субъект является пациентом с желудочно-кишечным расстройством, а заданным видом терапии является применение антител к TNF $\alpha$ .
3. Способ по п.2, в котором антитело к TNF $\alpha$  представляет собой инфликсимаб.
4. Способ по п.2, в котором желудочно-кишечным расстройством является язвенный колит.

RU 201111748 A

5. Способ по п.4, в котором эталонный стандарт получен из образца биопсии толстой кишки, взятого у пациента с язвенным колитом, не прошедшего курс лечения, чувствительного к заданному виду терапии или нечувствительного к заданному виду терапии.

6. Способ по п.1, в котором указанный ряд представляет собой чип с фрагментами нуклеиновых кислот.

7. Способ по п.1, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 5 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

8. Способ по п.1, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 10 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

9. Способ по п.1, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 15 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

10. Способ по п.1, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств всех членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

11. Способ по п.1, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

12. Способ по п.11, в котором факт, что среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда равно или превышает X, указывает, что субъект будет чувствительным к заданному виду терапии, а факт, что среднее значение интенсивности для каждого из членов ряда меньше Y, указывает, что субъект будет нечувствительным к заданному виду терапии.

13. Способ по п.12, дополнительно включающий после стадии сопоставления лечение пациента заданным видом терапии на основании того факта, что среднее значение интенсивности для каждого члена указанного ряда равно или превышает X.

14. Способ по п.12, дополнительно включающий после стадии сопоставления отказ от лечения пациента заданным способом на основании того факта, что среднее значение интенсивности для каждого члена указанного ряда меньше, чем Y.

15. Способ по п.2, в котором образец получают из источника, выбиравшего из группы, состоящей из пациента, у которого образец берется до применения терапии, пациента с желудочно-кишечным расстройством, которого лечили плацебо, и образца из биобанка.

16. Способ по п.1, в котором образец содержит образец биопсии толстой кишки.

17. Способ по п.1, в котором образец содержит периферические клетки крови.

18. Способ предсказания пригодности применения заданного вида терапии для лечения у субъекта желудочно-кишечного расстройства, включающий:

е) приготовление образца нуклеиновых кислот из образца, полученного у субъекта;

ф) приведение образца в контакт с рядом фрагментов нуклеиновых кислот, состоящим по меньшей мере из одного члена группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:3, 5, 9, 10 и 14, с целью определения уровней содержания фрагментов, входящих в указанный ряд;

g) оценку образца в сравнении с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере одного члена, присутствующего в образце; и

h) сопоставление величины изменения с пригодностью применения заданного вида терапии для лечения желудочно-кишечного расстройства.

19. Способ по п.18, в котором субъект представляет собой пациента с желудочно-кишечным расстройством, а заданным видом терапии является применение антител к TNF $\alpha$ .

20. Способ по п.19, в котором антитело к TNF $\alpha$  представляет собой инфликсимаб.

21. Способ по п.19, в котором желудочно-кишечным расстройством является язвенный колит.

22. Способ по п.19, в котором эталонный стандарт получен из образца биопсии толстой кишки, взятого у пациента с язвенным колитом, не прошедшего курс лечения.

23. Способ по п.18, в котором указанный ряд представляет собой чип с фрагментами нуклеиновых кислот.

24. Способ по п.18, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 2 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:3, 5, 9, 10 и 14.

25. Способ по п.18, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 3 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:3, 5, 9, 10 и 14.

26. Способ по п.18, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере 4 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:3, 5, 9, 10 и 14.

27. Способ по п.18, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств всех членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:3, 5, 9, 10 и 14.

28. Способ по п.24, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

29. Способ по п.25, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

30. Способ по п.26, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

31. Способ по п.27, в котором стадия оценки включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

32. Способ по п.28, дополнительного включающий после стадии сопоставления лечение пациента заданным способом на основании того факта, что среднее значение интенсивности для каждого члена указанного ряда равно или превышает X.

33. Способ по п.28, дополнительно включающий после стадии сопоставления отказ от лечения пациента заданным способом на основании того факта, что среднее значение интенсивности для каждого члена указанного ряда меньше, чем Y.

34. Способ по п.18, в котором образец получают из источника, выбираемого из группы, состоящей из пациента, у которого образец берется до применения терапии, пациента с желудочно-кишечным расстройством, которого лечили плацебо, и образца из биобанка.

35. Способ по п.18, в котором образец содержит образец биопсии толстой кишки.

36. Способ по п.18, в котором образец содержит образец периферические клетки крови.

37. Основанный на использовании микрочипов способ предсказания пригодности применения заданного вида терапии для лечения у субъекта желудочно-кишечного расстройства, включающий:

- а) приготовление смеси нуклеиновых кислот из образца, полученного у пациента;
- б) мечение нуклеиновых кислот указанного образца обнаруживаемым маркером с получением образца;
- с) приведение этого образца в контакт с чипом, содержащим множество фрагментов нуклеиновых кислот, где каждый фрагмент нуклеиновой кислоты иммобилизован на поверхности субстрата чипа в дискретном положении с известным адресом, где по меньшей мере два члена ряда генов, связанных с желудочно-кишечным трактом, состоящего из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20, идентифицируются как признаки чипа по адресу, и где указанный чип дополнительно содержит по меньше мере одну калибровочную нуклеиновую кислоту, имеющую на субстрате известный адрес;
- д) определение степени связывания нуклеиновых кислот образца с фрагментами нуклеиновых кислот; и
- е) сравнение степени связывания с эталонным стандартом с целью оценки пригодности лечения.

38. Способ по п.37, в котором стадия сравнения включает сравнение образца с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере двух членов из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

39. Способ по п.38, в котором стадия сравнения включает сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждого из членов указанного ряда величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

40. Способ по п.37, в котором желудочно-кишечное расстройство представляет собой язвенный колит, а рядом генов, связанных с желудочно-кишечным трактом, является ряд генов, связанных с язвенным колитом.

41. Способ по п.37, в котором заданный вид терапии представляет собой лечение антителами к TNFa.

42. Способ по п.37, в котором образец представляет собой образец биопсии толстой кишки пациента, выбранного из группы, включающей пациентов с подозрением на язвенный колит и пациентов с диагностированным язвенным колитом, не проходивших лечения.

43. Способ по п.37, в котором образец получают из источника, выбираемого из группы, состоящей из пациента, у которого образец берется до применения терапии, пациента со сходным заболеванием или состоянием, которого лечили плацебо, и образца из биобанка.

44. Способ по п.37, в котором образец содержит образец биопсии толстой кишки.

45. Способ по п.37, в котором образец содержит периферические клетки крови.

46. Способ по п.37, в котором стадия сравнения степени связывания дополнительно включает жесткий тест сходства изменений интенсивности чипа ряда генов, связанных с язвенным колитом.

47. Реагент для проверки пригодности применения заданного вида терапии для лечения желудочно-кишечного расстройства в клетке или у субъекта, содержащий по меньшей мере один компонент, выбираемый из группы, состоящей из олигонуклеотида, включающего по меньшей мере 15 нуклеотидов, содержащих одну из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20 или комплементарных ей, полипептида, кодируемого по меньшей мере частью одной из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20, и лиганда полипептида, кодируемого по меньшей мере частью одной из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

48. Реагент по п.47, в котором желудочно-кишечное расстройство представляет собой язвенный колит, а заданный вид терапии представляет собой терапию антителами к TNF $\alpha$ .

49. Реагент по п.48, в котором антитело к TNF $\alpha$  представляет собой инфликсимаб.

50. Способ проверки пригодности применения заданного вида терапии для лечения желудочно-кишечного расстройства по взятому у пациента образцу, включающий приведение взятого у пациента образца в контакт с реагентом по п.47 и сравнение уровней экспрессии по меньшей мере части генов или белков с нуклеотидной последовательностью, соответствующей SEQ ID NO:1-20, с эталонным стандартом.

51. Способ по п.50, в котором тестирование производится методом ОТ-ПЦР.

52. Способ по п.50, в котором тестирование производится методом ELISA.

53. Способ по п.50, в котором заданный вид терапии представляет собой лечение антителами к TNF $\alpha$ .

54. Способ по п.53, в котором антитело представляет собой инфликсимаб.

55. Способ по п.50, дополнительно включающий сравнение образца с эталонным стандартом и определение того, является ли среднее значение интенсивности для каждой из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20, величиной, равной или большей, чем X, или меньшей, чем Y.

56. Набор для прогностического или диагностического применения, содержащий олигонуклеотид, включающий по меньшей мере 15 нуклеотидов, содержащих полинуклеотид, включающий нуклеотидную последовательность маркерного гена, или комплементарную ей цепь, или комплементарных им, и клетки, экспрессирующие маркерный ген, где маркерный ген выбирается из группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

57. Набор по п.56, в котором набор адаптирован для скринингового определения пригодности терапевтического агента для лечения ЯК.

58. Набор для скринингового определения пригодности терапевтического агента для лечения ЯК, включающий антитело, распознающее пептид, содержащий аминокислотную последовательность, кодируемую маркерным геном, и клетки, экспрессирующие маркерный ген, где маркерный ген выбирается из группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20.

59. Способ проверки эффективности терапии язвенного колита, включающий:

а) приведение образца, взятого у пациента, проходящего лечение от язвенного колита, в контакт по меньшей мере с двумя компонентами реагента по п.47;

б) измерение уровней содержания этих по меньшей мере двух компонентов; и

с) сопоставление уровней содержания этих по меньшей мере двух компонентов с эффективностью лечения.

60. Способ по п.59, в котором лечение включает применение антагониста TNFa.
61. Способ по п.60, в котором антагонист представляет собой антитело к TNFa.
62. Способ по п.61, в котором антитело представляет собой инфликсимаб.
63. Способ лечения субъекта от желудочно-кишечного расстройства с использованием заданного вида терапии, включающий:
- а) приготовление образца нуклеиновых кислот из образца, полученного от субъекта;
  - б) приведение образца в контакт с рядом фрагментов нуклеиновых кислот, содержащим по меньшей мере часть из 2 членов группы, состоящей из нуклеотидных последовательностей, соответствующих SEQ ID NO:1-20, с целью определения уровня содержания фрагментов, входящих в указанный ряд;
  - в) оценку образца в сравнении с эталонным стандартом с целью определения величины изменения количеств по меньшей мере двух членов, присутствующих в образце;
  - г) сопоставление величины изменения с пригодностью применения заданного вида терапии для лечения желудочно-кишечного расстройства; и
  - д) лечение пациента заданным видом терапии.
64. Любое описанное здесь изобретение.