



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2012123990/10, 09.11.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.11.2009 US 61/280,879

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2013 Бюл. № 35

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 13.06.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/002950 (09.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/059490 (19.05.2011)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", Е.В.Воробьевой

(71) Заявитель(и):

НЕСТЕК С.А. (СН)

(72) Автор(ы):

ЛИ Цюинхун (US)**(54) БИОМАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ СЕРДЦА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ****(57) Формула изобретения**

1. Комбинация, включающая множество полинуклеотидов, которые дифференциально экспрессируются в ткани сердца у старых субъектов по сравнению с молодыми субъектами, в которой полинуклеотиды выбирают из двух или более генов, вовлеченных в передачу Wnt-сигнала в ткани сердца, или их фрагментов.

2. Комбинация по п.1, в которой гены представляют собой Dlg1, Magi3, Akt1, Dab2, Rac1, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1, Senp2, Smad3, Mark2, Ccnd1 и Pias4.

3. Комбинация по п.2, в которой гены представляют собой Dlg1, Magi3, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1 и Senp2.

4. Комбинация по п.3, в которой гены представляют собой Magi3, Ctnnb1 и Camk2d.

5. Комбинация по п.1, в которой дифференциальную экспрессию обращают с помощью ограничения в калорийности пищи (CR) или путем приема ресвератрола.

6. Композиция, включающая зонды для детекции дифференциальной экспрессии генов в ткани сердца у старых субъектов по сравнению с молодыми субъектами, и зонды, детектирующие два или несколько генов или генных продуктов, вовлеченных в передачу Wnt-сигнала в ткани сердца.

7. Композиция по п.6, в которой гены представляют собой Dlg1, Magi3, Akt1, Dab2, Rac1, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1, Senp2, Smad3, Mark2, Ccnd1 или Pias4.

8. Композиция по п.7, в которой гены представляют собой Dlg1, Magi3, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1 или Senp2.

9. Композиция по п.8, в которой гены представляют собой Magi3, Ctnnb1 или Camk2d.
10. Композиция по п.6, в которой дифференциальную экспрессию обращают с помощью CR или путем приема ресвератрола..
11. Композиция по п.6, в которой зонды включают:
- а) полинуклеотиды, которые специфически гибридизуются с продуктами транскрипции экспрессии генов или их фрагментами или амплифицируют их; или
 - б) агенты, связывающие полипептиды, которые специфически связываются с продуктами трансляции экспрессии генов или их фрагментами.
12. Композиция по п.11, в которой агенты, связывающие полипептиды, представляют собой антитела.
13. Композиция по п.6, в которой зонды присоединены к подложке.
14. Композиция по п.13, в которой зонды находятся в составе чипа.
15. Способ скрининга средства или режима на их способность замедлять старение сердца, включающий следующие стадии:
- а) определение первого профиля экспрессии генов путем измерения продуктов транскрипции или трансляции одного или нескольких генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в ткани сердца, от старого субъекта в отсутствие средства или при несоблюдении режима;
 - б) определение второго профиля экспрессии генов путем измерения продуктов транскрипции или трансляции одного или нескольких генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в ткани сердца старого субъекта в присутствии средства или при соблюдении режима; и
 - в) сравнение первого профиля экспрессии генов со вторым профилем экспрессии генов, в котором изменение во втором профиле экспрессии генов указывает на то, что материал или режим, если введен индивидууму, может быть полезным для замедления старения сердца.
16. Способ по п.15, дополнительно включающий сравнение, по меньшей мере, второго профиля экспрессии генов с контрольным профилем экспрессии генов, который был получен путем измерения продуктов транскрипции или трансляции одного или нескольких генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в ткани сердца молодого субъекта, или в ткани сердца старого субъекта в присутствии контрольного вещества или при соблюдении контрольного режима, о которых известно, что при введении индивидууму они замедляют старение сердца.
17. Способ по п.16, в котором вещество или режим сравнения включает CR или прием ресвератрола.
18. Способ по п.15, в котором гены представляют собой Dlg1, Magi3, Akt1, Dab2, Rac1, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1, Senp2, Smad3, Mark2, Ccnd1 или Pias4.
19. Способ по п.18, в котором гены представляют собой Dlg1, Magi3, Ctnnb1, Camk2d, Mapk1 или Senp2.
20. Способ по п.19, в котором гены представляют собой Magi3, Ctnnb1 или Camk2d.
21. Способ по п.20, в котором ген представляет собой Ctnnb1.
22. Способ по п.15, в котором определение проводят на популяции культивируемых клеток.
23. Способ по п.15, в котором определение проводят на клетках или ткани из животного.
24. Способ по п.15, в котором измерение транскрипции или трансляции продуктов генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в ткани сердца, осуществляют с помощью зондов, и зонды включают:
- а) полинуклеотиды, которые специфически гибридизуются с продуктами транскрипции или их фрагментами или амплифицируют их; или

б) агенты, связывающие полипептиды, которые специфически связываются с продуктами трансляции или их фрагментами.

25. Способ по п.24, в котором агенты, связывающие полипептиды, представляют собой антитела.

26. Вещество или режим, идентифицированные с помощью способа по п.15, как способные замедлять старение сердца при введении субъекту.

27. Способ для измерения относительного биологического возраста клеток или тканей сердца, включающий следующие стадии:

а) определение исследуемого профиля экспрессии генов путем измерения продуктов транскрипции или трансляции одного или нескольких генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в клетках или тканях сердца;

б) сравнение исследуемого профиля экспрессии генов с контрольным профилем экспрессии генов из эквивалентной клетки или ткани сердца известного биологического возраста; и

с) определение из сравнения относительного биологического возраста клеток или тканей сердца.

28. Способ по п.27, в котором гены представляют собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Akt1*, *Dab2*, *Rac1*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1*, *Senp2*, *Smad3*, *Mark2*, *Ccnd1* или *Pias4*.

29. Способ по п.28, в котором гены представляют собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1* или *Senp2*.

30. Способ по п.29, в котором гены представляют собой *Magi3*, *Ctnnb1* или *Camk2d*.

31. Способ по п.30, в котором ген представляет собой *Ctnnb1*.

32. Способ по п.27, в котором определение проводят на популяции культивируемых клеток.

33. Способ по п.27, в котором определение проводят на клетках или ткани из животного.

34. Способ по п.27, в котором измерение продуктов транскрипции или трансляции генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в ткани сердца, осуществляют с помощью зондов, и зонды включают:

а) полинуклеотиды, которые специфически гибридизуются с продуктами транскрипции или их фрагментами или амплифицируют их, или

б) агенты, связывающие полипептиды, которые специфически связываются с продуктами трансляции или их фрагментами.

35. Способ по п.34, в котором агенты, связывающие полипептиды, представляют собой антитела.

36. Набор для измерения биологического возраста клеток или тканей сердца включающий (1) реагенты, подходящие для измерения экспрессии двух или нескольких генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в клетках или тканях сердца, и (2) инструкции о том, как применять измерение экспрессии генов, относящихся к передаче Wnt-сигнала в клетках или тканях сердца для определения биологического возраста клеток или тканей сердца.

37. Набор по п.36, дополнительно включающий контрольный образец для корреляции уровня экспрессии генов со старением сердца.

38. Набор по п.37, в котором контроль включает одного или нескольких из следующего: (1) клетки или ткани сердца одного или нескольких известных биологических возрастов, или (2) информацию, в которой сообщается об уровне экспрессии, ожидаемом для каждого гена в клетках или тканях сердца одного или нескольких известных биологических возрастов.

39. Набор по п.36, в котором гены представляют собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Akt1*, *Dab2*, *Rac1*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1*, *Senp2*, *Smad3*, *Mark2*, *Ccnd1* или *Pias4*.

40. Набор по п.37, в котором гены представляют собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1* или *Senp2*.
41. Набор по п.38, в котором гены представляют собой *Magi3*, *Ctnnb1* или *Camk2d*.
42. Набор по п.36, в котором реагенты представляют собой зонды, включающие:
- а) полинуклеотиды, которые специфически гибридизуются с продуктами транскрипции экспрессии генов или их фрагментами или амплифицируют их, или
 - б) агенты, связывающие полипептиды, которые специфически связываются с продуктами трансляции экспрессии генов или их фрагментами.
43. Набор по п.42, в котором агенты, связывающие полипептиды представляют собой антитела.
44. Набор по п.43, в котором зонды присоединены к подложке.
45. Набор по п.44, в котором зонды находятся в составе чипа.
46. Набор для измерения биологического возраста клеток или тканей сердца, включающий (1) реагенты, подходящие для измерения количества или активности бета-катенина в клетках или тканях сердца, и (2) инструкции о том, как применять измерения количества или активности бета-катенина в клетках или тканях сердца для определения биологического возраста клеток или тканей сердца.
47. Набор по п.46, дополнительно включающий контроль для корреляции уровня количества или активности бета-катенина со старением сердца.
48. Набор по п.47, в котором контроль включает одного или несколько из следующего (1) клетки или ткани сердца одного или нескольких известных биологических возрастов, или (2) информацию, в которой сообщается о количестве или активности бета-катенина в клетках или тканях сердца одного или нескольких известных биологических возрастов.
49. Набор по п.48, в котором реагенты представляют собой зонды, включающие:
- а) полинуклеотиды, которые специфически гибридизуются с продуктами транскрипции гена бета-катенина или с их фрагментами или амплифицируют их; или
 - б) агенты, связывающие полипептиды, которые специфически связываются с бета-катенином, или их фрагменты.
50. Набор по п.49, в котором агенты, связывающие полипептиды, представляют собой антитела.
51. Набор по п.46, в котором зонды присоединены к подложке.
52. Набор по п.51, в котором зонды находятся в составе чипа.
53. Способ замедления старения сердца у индивидуума, включающий следующие стадии:
- а) идентификацию индивидуума, для которого желательно замедление старения сердца; и
 - б) модулирование экспрессии, по меньшей мере, одного гена, который влияет на передачу Wnt-сигнала в сердце индивидуума, в котором модулирование приводит к увеличению передачи Wnt-сигнала в сердце, таким образом, замедляя старение сердца у индивидуума.
54. Способ по п.53, в котором ген представляет собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Akt1*, *Dab2*, *Rac1*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1*, *Senp2*, *Smad3*, *Mark2*, *Ccnd1* или *Pias4*.
55. Способ по п.54, в котором ген представляет собой *Dlgh1*, *Magi3*, *Ctnnb1*, *Camk2d*, *Mapk1* или *Senp2*.
56. Способ по п.55, в котором ген представляет собой *Magi3*, *Ctnnb1* или *Camk2d*.
57. Способ по п.56, в котором ген представляет собой *Ctnnb1*.
58. Способ по п.53, в котором модулирование включает увеличение экспрессии одного или нескольких генов.
59. Способ по п.53, в котором увеличенная передача Wnt-сигнала связана с увеличением в количестве или активности бета-катенина в сердце индивидуума.

60. Способ по п.53, включающий введение индивидууму эффективного количества одного или нескольких средств или воздействие на индивидуума с помощью одного или нескольких режимов, которые увеличивают передачу Wnt-сигнала в сердце, или которые, по меньшей мере, частично обращают связанные с возрастом снижения в передаче Wnt-сигнала в сердце, таким образом, замедляя старение сердца у индивидуума.

61. Способ по п.60, в котором средство имитирует активность бета-катенина в сердце индивидуума.

62. Способ по п.60, в котором режим включает ограничение в калориях или прием ресвератрола.

63. Применение одного или нескольких средств, которые увеличивают передачу Wnt-сигнала в ткани сердца, или которые, по меньшей мере, частично обращают связанные с возрастом снижения в передаче Wnt-сигнала в ткани сердца, в производстве лекарственного средства для замедления старения сердца.

64. Применение по п.63, в котором средство представляет собой ресвератрол.

RU 201212102 0663212102 A

RU 2012123990 A