

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013140975/10, 27.02.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

28.02.2011 US 61/447,518;

25.08.2011 US 61/527,525

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2015 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.09.2013

(86) Заявка РСТ:

US 2012/026774 (27.02.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/118750 (07.09.2012)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, дом 11,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лыу

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БЕХРЕНС Тимоти В. (US),**ОВЧАРЧИК Кася (GB),****ТУАНСЕНД Майкл Дж. (US)**(54) **БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОСПРИИМЧИВОСТИ
К АНТАГОНИСТАМ В-КЛЕТОК**

(57) Формула изобретения

1. Биомаркер для прогнозирования восприимчивости пациента к терапевтическому агенту, включающему антагонист В-клеток, где биомаркер включает повышенный общий уровень мРНК плазматических клеток/плазмабластов в биологическом образце, полученном от пациента, по сравнению с общим уровнем мРНК плазматических клеток/плазмабластов в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением общего уровня мРНК плазматических клеток/плазмабластов.

2. Биомаркер по п.1, дополнительно включающий низкий уровень общей мРНК наивных/зрелых В-клеток в биологическом образце пациента по сравнению с уровнем общей мРНК наивных/зрелых В-клеток в биологическом образце контрольного субъекта или по сравнению с пороговым значением общего уровня мРНК наивных/зрелых В-клеток.

3. Биомаркер по п.1, отличающийся тем, что биологическим образцом является цельная кровь.

4. Биомаркер по п.1, отличающийся тем, что пациент болен ревматоидным артритом или предполагается, что он болен ревматоидным артритом.

5. Биомаркер по п.1, отличающийся тем, что пациент болен, или предполагается, что он болен аутоиммунным заболеванием, выбранным из рассеянного склероза, волчанки

и ANCA-васкулита.

6. Биомаркер по п.5, отличающийся тем, что рассеянный склероз выбран из рецидивирующего ремиттирующего рассеянного склероза и первично-прогрессирующего рассеянного склероза.

7. Биомаркер по п.1, отличающийся тем, что антагонист В-клеток выбран из антитела к CD22В, антитела к CD20, антитела к BR3 и BR3-Fc иммуноадгезина.

8. Биомаркер по п.7, отличающийся тем, что антагонистом В-клеток является антитело к CD20.

9. Биомаркер по п.8, отличающийся тем, что антитело к CD20 выбрано из ритуксимаба, ибритумомаб тиуксетана, тоситумомаба, окрелизумаба, 1F5, 2H7 и A20.

10. Биомаркер по п.9, отличающийся тем, что антителом к CD20 является ритуксимаб.

11. Биомаркер по п.9, отличающийся тем, что антителом к CD20 является окрелизумаб.

12. Биомаркер для прогнозирования восприимчивости пациента к терапевтическому агенту, включающему антагонист В-клеток, где биомаркер включает повышенный уровень экспрессии встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена в биологическом образце, полученном от пациента, по сравнению с уровнем экспрессии встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена.

13. Биомаркер по п.12, дополнительно включающий низкий уровень экспрессии встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце пациента по сравнению с уровнем экспрессии встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце контрольного субъекта или по сравнению с пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена.

14. Способ прогнозирования восприимчивости пациента к лечению, включающему антагонист В-клеток, включающий:

измерение в биологическом образце, полученном от пациента, уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена и

сравнение уровня экспрессии, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце пациента с экспрессией того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или с пороговым значением, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена,

где повышенная экспрессия, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце пациента по сравнению с экспрессией в биологическом образце контрольного субъекта или пороговым значением позволяет прогнозировать восприимчивость пациента к лечению, включающему антагонист В-клеток.

15. Способ по п.14, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце, полученном от пациента, уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена и сравнение уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце пациента с экспрессией того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или с пороговым значением одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена, где низкий уровень экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце пациента по сравнению с экспрессией того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце контрольного субъекта или пороговым значением встречающегося в наивных/

зрелых В-клетках гена позволяет прогнозировать восприимчивость пациента к лечению, включающему антагонист В-клеток.

16. Способ лечения ревматоидного артрита у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, для лечения ревматоидного артрита, при том, что биологический образец, полученный от пациента, обладает повышенным уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или пороговым значением встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что биологический образец дополнительно обладает низким уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена.

18. Способ лечения рассеянного склероза у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, для лечения рассеянного склероза, при том, что биологический образец, полученный от пациента, обладает повышенным уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или пороговым значением встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что биологический образец дополнительно обладает низким уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена.

20. Способ лечения ANCA-васкулита у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, для лечения ANCA-васкулита, при том, что биологический образец, полученный от пациента, обладает повышенным уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта или пороговым значением встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что биологический образец дополнительно обладает низким уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена.

22. Способ лечения волчанки у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, для лечения волчанки, при том, что биологический образец, полученный от пациента, обладает повышенным уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмаблестах гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце,

полученном от контрольного субъекта или пороговым значением встречающегося в плазматических клетках/плазмабластах гена.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что биологический образец дополнительно обладает низким уровнем экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена по сравнению с уровнем экспрессии того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или по сравнению с пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена.

24. Способ выбора терапевтического агента для лечения пациента, страдающего аутоиммунным заболеванием, включающий:

получение биологического образца от пациента;

измерение в биологическом образце, полученном от пациента, уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в плазматических клетках/плазмабластах гена;

сравнение уровня экспрессии, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце пациента с экспрессией того же, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или с пороговым значением, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена;

определение того, является ли экспрессия, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце пациента повышенной по сравнению с экспрессией в биологическом образце контрольного субъекта или пороговым значением; и

выбор терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, если экспрессия, по меньшей мере, одного гена в биологическом образце пациента является повышенной.

25. Способ по п.24, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце, полученном от пациента, уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена;

сравнение уровня экспрессии, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце пациента с экспрессией того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце, полученном от контрольного субъекта, или с пороговым значением одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена;

определение того, является ли экспрессия, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце пациента низкой по сравнению с экспрессией того же, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена в биологическом образце контрольного субъекта или пороговым значением встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена; и

выбор терапевтического агента, не являющегося антагонистом В-клеток, если экспрессия, по меньшей мере, одного встречающегося в наивных/зрелых В-клетках гена является низкой.

RU 2013140975 A

RU 2013140975 A