

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

(21)(22) Заявка: 2012114094/15, 10.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.09.2009 US 61/241,769

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2013 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 11.04.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/048491 (10.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/032013 (17.03.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**ГОДЖАЙНЕНИ Элвин (US),
КОНТ Мареса (US),
ВАН БРЮГГЕН Николас (US),
БАГРИ Анил Д. (US),
УЭЙМЕР Робби (US)**(54) **СПОСОБ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТА С УВЕЛИЧЕННОЙ ВЕРОЯТНОСТЬЮ ОТВЕТА
НА ПРОТИВОРАКОВЫЙ АГЕНТ**

(57) Формула изобретения

1. Способ идентификации пациента, у которого есть вероятность ответа на противораковый агент, предусматривающий:

(а) введение визуализирующего агента пациенту, который получил по меньшей мере одну дозу противоракового агента;

(b) детектирование частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде, связанном с дренирующим опухоль лимфатическим узлом у пациента; и

(с) сравнение этой частоты пульсации лимфы с частотой пульсации в лимфатическом сосуде перед лечением этим противораковым агентом,

причем уменьшение частоты пульсации лимфы в этом лимфатическом сосуде по меньшей мере приблизительно 10% идентифицирует пациента, у которого есть увеличенная вероятность ответа на противораковый агент.

2. Способ по п.1, где этот лимфатический сосуд соединяет паховый лимфатический сосуд с аксиальным лимфатическим сосудом.

3. Способ по п.1, где этот визуализирующий агент содержит флуоресцентный краситель.

4. Способ по п.3, где этим флуоресцентным красителем является Alexafluor680.

5. Способ по п.3, где частоту пульсации лимфы детектируют с использованием флуоресцентной микроскопии.

6. Способ по п.1, где этим пациентом является человек.

7. Способ по п.1, где этот пациент был диагностирован как имеющий рак, выбранный из группы, состоящей из: колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, глиобластомы, рака почки и их комбинаций.
8. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий
 - (d) введение эффективного количества противоракового агента пациенту, если уменьшение частоты пульсации лимфы в этом лимфатическом сосуде детектируется по меньшей мере как приблизительно 10%.
9. Способ по п.8, где этот противораковый агент является средством, выбранным из группы, состоящей из: антагониста NRP2, антагониста VEGF-C и их комбинаций.
10. Способ по п.9, где этим антагонистом NRP2 является анти-NRP2-антитело.
11. Способ по п.9, где этим антагонистом VEGF-C является анти-VEGF-C-антитело.
12. Способ по п.8, дополнительно предусматривающий
 - (e) введение эффективного количества второго противоракового агента этому пациенту.
13. Способ по п.12, где этим вторым противораковым агентом является антагонист VEGF.
14. Способ по п.13, где этим антагонистом VEGF является анти-VEGF-антитело.
15. Способ по п.14, где этим анти-VEGF-антителом является бевацизумаб.
16. Способ идентификации пациента, у которого есть увеличенная вероятность метастазирования, предусматривающий:
 - (a) введение визуализирующего агента пациенту, который получил по меньшей мере одну дозу противоракового агента;
 - (b) детектирование частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде, связанном с дренирующим опухоль лимфатическим узлом у пациента; и
 - (c) сравнение этой частоты пульсации лимфы с частотой пульсации в лимфатическом сосуде перед лечением этим противораковым агентом, причем уменьшение частоты пульсации лимфы в этом лимфатическом сосуде по меньшей мере приблизительно 10% идентифицирует пациента, у которого есть увеличенная вероятность метастазирования.
17. Способ по п.16, где этот лимфатический сосуд соединяет паховый лимфатический сосуд с аксиальным лимфатическим сосудом.
18. Способ по п.16, где этот визуализирующий агент содержит флуоресцентный краситель.
19. Способ по п.18, где этим флуоресцентным красителем является Alexafluor680.
20. Способ по п.18, где частоту пульсации лимфы детектируют с использованием флуоресцентной микроскопии.
21. Способ по п.16, где этим пациентом является человек.
22. Способ по п.16, где этот пациент был диагностирован как имеющий рак, выбранный из группы, состоящей из: колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, глиобластомы, рака почки и их комбинаций.
23. Способ по п.1, дополнительно предусматривающий
 - (d) введение эффективного количества противоракового агента пациенту, если увеличение частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде детектируется по меньшей мере как приблизительно 10%.
24. Способ по п.23, где этот противораковый агент является средством, выбранным из группы, состоящей из: антагониста NRP2, антагониста VEGF-C и их комбинаций.
25. Способ по п.24, где этим антагонистом NRP2 является анти-NRP2-антитело.
26. Способ по п.24, где этим антагонистом VEGF-C является анти-VEGF-C-антитело.
27. Способ по п.23, дополнительно предусматривающий
 - (e) введение эффективного количества второго противоракового агента этому

пациенту.

28. Способ по п.27, где этим вторым противораковым агентом является антагонист VEGF.

29. Способ по п.28, где этим антагонистом VEGF является анти-VEGF-антитело.

30. Способ по п.29, где анти-VEGF-антителом является бевацизумаб.

31. Способ мониторинга эффективности противораковой терапии, предусматривающий

(а) введение визуализирующего агента пациенту, который получил по меньшей мере одну дозу противоракового агента;

(b) детектирование частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде, связанном с дренирующим опухоль лимфатическим узлом у пациента; и

(с) сравнение этой частоты пульсации лимфы с частотой пульсации в лимфатическом сосуде перед лечением этим противораковым агентом,

причем уменьшение частоты пульсации лимфы в этом лимфатическом сосуде по меньшей мере приблизительно 10% идентифицирует эффективный противораковый агент.

32. Способ по п.31, где этот лимфатический сосуд соединяет паховый лимфатический сосуд с аксиальным лимфатическим сосудом.

33. Способ по п.31, где этот визуализирующий агент содержит флуоресцентный краситель.

34. Способ по п.31, где этим флуоресцентным красителем является Alexafluor680.

35. Способ по п.33, где частоту пульсации лимфы детектируют с использованием флуоресцентной микроскопии.

36. Способ по п.31, где этим пациентом является человек.

37. Способ по п.31, где этот пациент был диагностирован как имеющий рак, выбранный из группы, состоящей из: колоректального рака, рака молочной железы, рака легкого, глиобластомы, рака почки и их комбинаций.

38. Способ по п.31, дополнительно предусматривающий

(d) введение эффективного количества противоракового агента пациенту, если уменьшение частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде детектируется по меньшей мере как приблизительно 10%.

39. Способ по п.38, где этот противораковый агент является средством, выбранным из группы, состоящей из: антагониста NRP2, VEGF-C-антагониста и их комбинаций.

40. Способ по п.39, где этим антагонистом NRP2 является анти-NRP2-антитело.

41. Способ по п.39, где этим антагонистом VEGF-C является анти-VEGF-C-антитело.

42. Способ по п.38, дополнительно предусматривающий

(е) введение эффективного количества второго противоракового агента этому пациенту.

43. Способ по п.42, где этим вторым противораковым агентом является антагонист VEGF.

44. Способ по п.43, где этим антагонистом VEGF является анти-VEGF-антитело.

45. Способ по п.44, где этим анти-VEGF-антителом является бевацизумаб.

46. Способ оптимизации дозы противоракового агента, предусматривающий

(а) введение визуализирующего агента пациенту, который получил по меньшей мере одну дозу противоракового агента;

(b) детектирование частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде, связанном с дренирующим опухоль лимфатическим узлом у пациента; и

(с) сравнение этой частоты пульсации лимфы с частотой пульсации в лимфатическом сосуде перед лечением этим противораковым агентом,

причем изменение в частоте пульсации лимфы в этом лимфатическом сосуде

идентифицирует эту дозу как эффективную дозу.

47. Способ по п.46, где этот противораковый агент является средством, выбранным из группы, состоящей из антагониста NRP2, антагониста VEGF-C и их комбинаций.

48. Способ оптимизации дозы противоракового агента, предусматривающий

(а) введение визуализирующего агента пациенту, который получил по меньшей мере одну дозу противоракового агента;

(b) детектирование частоты пульсации лимфы в лимфатическом сосуде, связанном с дренирующей опухоль лимфатическим узлом у пациента; и

(с) сравнение этой частоты пульсации лимфы с частотой пульсации в лимфатическом сосуде перед лечением этим противораковым агентом,

причем отсутствие изменения частоты пульсации лимфы идентифицирует эту дозу как максимальную эффективную дозу.

49. Способ по п.48, где этот противораковый агент является средством, выбранным из группы, состоящей из антагониста NRP2, антагониста VEGF-C и их комбинаций.

A 4 6 0 4 1 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 1 4 0 9 4 A