

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

(21)(22) Заявка: 2016131167, 06.10.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
07.10.2009 US 61/278,510(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2012118596 04.05.2012(43) Дата публикации заявки: 07.12.2018 Бюл. №
34

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БЕРЕНС Тимоти В. (US),**ГРЭХЕМ Роберт Р. (US)**(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ВОЛЧАНКИ**

(57) Формула изобретения

1. Способ идентификации волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации в локусе риска SLE, причем локусом риска SLE является *BLK*, причем вариация в *BLK*-локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP), причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека, и причем субъект предположительно страдает волчанкой.

2. Способ идентификации волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 4, и причем субъект предположительно страдает волчанкой.

3. Способ по п.2, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или по меньшей мере в пяти локусах, или по меньшей мере в десяти локусах, или по меньшей мере в 13 локусах, или в 26 локусах.

4. Способ по п.2, в котором по меньшей мере один локус выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* и *IL10*.

5. Способ по п.2, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 4.

6. Способ идентификации волчанки у субъекта, включающий детектирование в

биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6, и причем субъект предположительно страдает волчанкой.

7. Способ по п.6, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или в пяти локусах.

8. Способ по п.6, в котором по меньшей мере один локус выбран из *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

9. Способ по п.6, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 6.

10. Способ по п.1, включающий детектирование дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 4.

11. Способ по п.1, включающий детектирование дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

12. Способ по п.10, включающий детектирование дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

13. Способ по п.2, включающий детектирование дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

14. Способ по любому из пп.1-13, в котором детектирование включает осуществление способа, выбранного из метода удлинения праймера; метода аллель-специфичного удлинения праймера; метода аллель-специфичного включения нуклеотидов; метода аллель-специфичной гибридизации олигонуклеотидов; метода с использованием 5'-нуклеаз; метода с использованием молекулярных маячков; и метода лигирования олигонуклеотидов.

15. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта с волчанкой на противоволчаночное терапевтическое средство, включающий определение, содержит ли субъект вариацию в локусе риска SLE, причем локусом риска SLE является *BLK*, причем вариация в *BLK*-локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP), причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека, причем присутствие вариации в *BLK*-локусе указывает на ответную реакцию субъекта на терапевтическое средство.

16. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта с волчанкой на противоволчаночное терапевтическое средство, включающий определение, содержит ли субъект вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной

позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 4, причем присутствие вариации по меньшей мере в одном локусе указывает на ответную реакцию субъекта на терапевтическое средство.

17. Способ по п.16, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или по меньшей мере в пяти локусах, или по меньшей мере в десяти локусах, или по меньшей мере в 13 локусах, или в 26 локусах.

18. Способ по п.16, в котором по меньшей мере один локус выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* и *IL10*.

19. Способ по п.16, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 4.

20. Способ прогнозирования ответной реакции субъекта с волчанкой на противоволчаночное терапевтическое средство, включающий определение, содержит ли субъект вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) по меньшей мере для одного локуса, указанного в таблице 6, причем присутствие вариации по меньшей мере в одном локусе указывает на ответную реакцию субъекта на терапевтическое средство.

21. Способ по п.20, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или в пяти локусах.

22. Способ по п.20, в котором по меньшей мере один локус выбран из *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

23. Способ по п.20, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 6.

24. Способ по п.15, включающий определение того, содержит ли субъект дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 4.

25. Способ по п.15, включающий определение того, содержит ли субъект дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

26. Способ по п.24, включающий определение того, содержит ли субъект дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

27. Способ по п.16, включающий определение того, содержит ли субъект дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции SNP для по меньшей мере одного локуса, указанного в таблице 6.

28. Способ диагностики или прогнозирования волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации в локусе риска SLE, причем локусом риска SLE является *BLK*, причем:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую вариацию в BLK-локусе;

(b) вариация встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей позиции однонуклеотидного полиморфизма (SNP), причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO: 13), причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека; и

(с) присутствие вариации в *BLK*-локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

29. Способ диагностики или прогнозирования волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4;

(b) вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 4; и

(с) присутствие вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

30. Способ по п.29, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или по меньшей мере в пяти локусах, или по меньшей мере в десяти локусах, или по меньшей мере в 13 локусах, или в 26 локусах.

31. Способ по п.29, в котором по меньшей мере один локус выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* и *IL10*.

32. Способ по п.29, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 4.

33. Способ диагностики или прогнозирования волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия вариации по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6;

(b) вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 6; и

(с) присутствие вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

34. Способ по п.33, в котором вариацию детектируют по меньшей мере в двух локусах, или по меньшей мере в трех локусах, или по меньшей мере в четырех локусах, или в пяти локусах.

35. Способ по п.33, в котором по меньшей мере один локус выбран из *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

36. Способ по п.33, в котором вариация по меньшей мере в одном локусе включает SNP, указанный в таблице 6.

37. Способ по п.28, в котором:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4;

(b) дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 4; и

(с) присутствие дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

38. Способ по п.28, в котором:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6;

(b) дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 6; и

(с) присутствие дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

39. Способ по п.37, в котором:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6;

(b) дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 6; и

(с) присутствие дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

40. Способ по п.29, в котором:

(а) известно, что биологический образец содержит, или предположительно содержит нуклеиновую кислоту, содержащую дополнительную вариацию по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6;

(b) дополнительная вариация по меньшей мере в одном локусе содержит или расположена в нуклеотидной позиции, соответствующей SNP, указанному в таблице 6; и

(с) присутствие дополнительной вариации по меньшей мере в одном локусе является диагнозом или прогнозом волчанки у субъекта.

41. Способ по любому из пп.28-40, в котором детектирование включает осуществление способа, выбранного из метода удлинения праймера; метода аллель-специфичного удлинения праймера; метода аллель-специфичного включения нуклеотидов; метода аллель-специфичной гибридизации олигонуклеотидов; метода с использованием 5'-нуклеаз; метода с использованием молекулярных маячков; и метода лигирования олигонуклеотидов.

42. Способ лечения волчаночного состояния у субъекта, для которого известно, что генетическая вариация присутствует в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP) в локусе риска SLE, причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), локус риска SLE является *BLK*, и причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека, причем способ включает введение субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния.

43. Способ лечения волчаночного состояния у субъекта, для которого известно, что генетическая вариация присутствует в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 4, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4, причем способ включает введение субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния.

44. Способ лечения волчаночного состояния у субъекта, для которого известно, что генетическая вариация присутствует в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 6, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6, причем способ включает введение

субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния.

45. Способ лечения субъекта, имеющего волчаночное состояние, включающий введение субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния у субъекта, который имеет генетическую вариацию в локусе риска SLE, причем локусом риска SLE является *BLK*, причем вариация в *BLK*-локусе встречается в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), и причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека.

46. Способ лечения субъекта, имеющего волчаночное состояние, включающий введение субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния у субъекта, который имеет генетическую вариацию в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 4, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4.

47. Способ по п.46, в котором по меньшей мере один локус риска SLE выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* и *IL10*.

48. Способ лечения субъекта, имеющего волчаночное состояние, включающий введение субъекту терапевтического средства, эффективного для лечения состояния у субъекта, который имеет генетическую вариацию в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 6, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6.

49. Способ по п.48, в котором по меньшей мере один локус риска SLE выбран из *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

50. Способ, включающий получение противоволчаночного терапевтического средства и упаковывание средства с инструкциями по применению средства у субъекта, который имеет или предположительно имеет волчанку, и который имеет генетическую вариацию в позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP) в локусе риска SLE, причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), локусом риска SLE является *BLK*, и причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека.

51. Способ, включающий получение противоволчаночного терапевтического средства и упаковывание средства с инструкциями по применению средства у субъекта, который имеет или предположительно имеет волчанку, и который имеет генетическую вариацию в позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 4, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4.

52. Способ, включающий получение противоволчаночного терапевтического средства и упаковывание средства с инструкциями по применению средства у субъекта, который имеет или предположительно имеет волчанку, и который имеет генетическую вариацию в позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 6, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6.

53. Способ отбора пациента, страдающего волчанкой, для лечения противоволчаночным терапевтическим средством, включающий детектирование присутствия генетической вариации в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму SNP в локусе риска SLE, причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), локусом риска SLE является *BLK*, и причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека.

54. Способ отбора пациента, страдающего волчанкой, для лечения противоволчаночным терапевтическим средством, включающий детектирование присутствия генетической вариации в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 4, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 4.

55. Способ по п.54, в котором по меньшей мере один локус риска SLE выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* и *IL10*.

56. Способ отбора пациента, страдающего волчанкой, для лечения противоволчаночным терапевтическим средством, включающий детектирование присутствия генетической вариации в нуклеотидной позиции, соответствующей однонуклеотидному полиморфизму (SNP), указанному в таблице 6, по меньшей мере в одном локусе риска SLE, указанном в таблице 6.

57. Способ по п.56, в котором по меньшей мере один локус риска SLE выбран из *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

58. Способ по любому из пп.53-57, в котором детектирование включает осуществление способа, выбранного из метода удлинения праймера; метода аллель-специфичного удлинения праймера; метода аллель-специфичного включения нуклеотидов; метода аллель-специфичной гибридизации олигонуклеотидов; метода с использованием 5'-нуклеаз; метода с использованием молекулярных маячков; и метода лигирования олигонуклеотидов.

59. Способ оценки риска развития волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствия генетического признака, указывающего на риск развития волчанки, причем указанный генетический признак включает набор по меньшей мере из трех однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), причем каждый SNP встречается в локусе риска SLE, указанном в таблице 4 и в таблице 6.

60. Способ по п.59, в котором генетический признак включает набор по меньшей мере из четырех SNP, или по меньшей мере из пяти SNP, или по меньшей мере из семи SNP, или по меньшей мере из десяти SNP, или по меньшей мере из 15 SNP, или по меньшей мере из 20 SNP, или по меньшей мере из 30 SNP.

61. Способ по п.59, в котором каждый из локусов риска SLE выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1*, *IL10*, *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

62. Способ по п.58, в котором генетический признак дополнительно включает SNP в локусе риска SLE, причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), и локусом риска SLE является *BLK*, причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека.

63. Способ диагностики волчанки у субъекта, включающий детектирование в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, присутствия генетического признака, указывающего на волчанку, причем указанный генетический признак включает набор по меньшей мере из трех однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), причем каждый SNP встречается в локусе риска SLE, указанном в таблице 4 и в таблице 6.

64. Способ по п.63, в котором генетический признак включает набор по меньшей мере из четырех SNP, или по меньшей мере из пяти SNP, или по меньшей мере из семи SNP, или по меньшей мере из десяти SNP, или по меньшей мере из 15 SNP, или по меньшей мере из 20 SNP или по меньшей мере из 30 SNP.

65. Способ по п.63, в котором каждый из локусов риска SLE выбран из *TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1*, *IL10*, *IFIH1*, *CFB*, *CLEC16A*, *IL12B* и *SH2B3*.

66. Способ по п.63, в котором генетический признак дополнительно включает SNP в локусе риска SLE, причем SNP является rs922483 (SEQ ID NO:13), и локусом риска SLE является *BLK*, причем вариация представляет собой тимин на участке 11389322 на хромосоме 8 человека.

67. Способ по любому из пп.59-66, в котором детектирование включает осуществление способа, выбранного из метода удлинения праймера; метода аллель-специфичного удлинения праймера; метода аллель-специфичного включения нуклеотидов; метода

аллель-специфичной гибридизации олигонуклеотидов; метода с использованием 5'-нуклеаз; метода с использованием молекулярных маячков; и метода лигирования олигонуклеотидов.

R U 2 0 1 6 1 3 1 1 6 7 A

R U 2 0 1 6 1 3 1 1 6 7 A