



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2014143805, 14.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
30.03.2012 US 61/618,199

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2016 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 30.10.2014(86) Заявка РСТ:  
US 2013/031760 (14.03.2013)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/148288 (03.10.2013)

Адрес для переписки:

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

(71) Заявитель(и):

**ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ХЕДЖД Прити (US),  
ШМИДТ Майке (US),  
ЕХ Жу-фан (US)**(54) **СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

## (57) Формула изобретения

1. Способ определения, с какой вероятностью пациент будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, где способ включает:

(a) обнаружение экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактор VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIIВ), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1) в биологическом образце, получаемом у пациента до какого-либо введения антагониста VEGF пациенту;

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена с эталонным уровнем экспрессии по меньшей мере одного гена, где по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента относительно эталонного уровня идентифицируют пациента, который с большой вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и

(c) информирование пациента, что для него существует повышенная вероятность того, что он является восприимчивым к лечению антагонистом VEGF.

2. Способ оптимизации терапевтической эффективности терапии против рака для пациента, где способ включает:

(a) обнаружение экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактор VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIIВ), ESM1 и стромального фактора роста

(SDF1) в биологическом образце, получаемом у пациента до какого-либо введения антагониста VEGF пациенту;

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена с эталонным уровнем экспрессии по меньшей мере одного гена, где по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента относительно эталонного уровня идентифицируют пациента, который с большой вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и

(c) предоставление рекомендации пациенту о том, чтобы терапия против рака предусматривала введение антагониста VEGF.

3. Способ мониторинга, будет ли пациент, который по меньшей мере одну дозу антагониста VEGF, реагировать на лечение антагонистом VEGF, где способ включает:

(a) обнаружение экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактора VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIB), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1) в биологическом образце, получаемом у пациента после введения по меньшей мере одной дозы антагониста VEGF;

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена с эталонным уровнем, которые представляет собой уровень экспрессии по меньшей мере одного гена в биологическом образце, получаемом у пациента до введения антагониста VEGF пациенту, где по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце, получаемом после введения антагониста VEGF, относительно эталонного уровня идентифицируют пациента, который будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и

(c) информирование пациента, что для него существует повышенная вероятность того, что он является восприимчивым к лечению антагонистом VEGF.

4. Способ по п. 1 или 2, где пациент входит в популяцию пациентов, подлежащих тестированию на восприимчивость к антагониста VEGF, и эталонный уровень представляет собой средний уровень экспрессии по меньшей мере одного гена в популяции пациентов.

5. Способ по п. 1, 2 или 3, где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента представляет собой повышение относительно эталонного уровня.

6. Способ по п. 1, 2 или 3, где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента представляет собой понижение относительно эталонного уровня.

7. Способ по п. 1, 2 или 3, где экспрессию по меньшей мере одного гена в биологическом образце, получаемом у пациента, детектируют измерением мРНК.

8. Способ по п. 1, 2 или 3, где экспрессию по меньшей мере одного гена в биологическом образце, получаемом у пациента, детектируют измерением уровней белка в плазме.

9. Способ по п. 1, 2 или 3, где биологический образец представляет собой опухолевую ткань.

10. Способ по п. 1, 2 или 3, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере второго из указанных генов в биологическом образце у пациента.

11. Способ по п. 10, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере третьего из указанных генов в биологическом образце у пациента.

12. Способ по п. 11, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере четвертого из указанных генов в биологическом образце у пациента.

13. Способ по п. 1, 2 или 3, где антагонист VEGF представляет собой антитело против

VEGF.

14. Способ по п. 13, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

15. Способ по п. 1, 2 или 3, где пациент страдает ангиогенным нарушением.

16. Способ по п. 15, где пациент страдает раком, выбранной из группы, состоящей из колоректального рака, рака молочной железы, рака легких, глиобластомы и их сочетаний.

17. Способ по п. 1, 2 или 3, дополнительно включающий введение антагониста VEGF пациенту.

18. Способ по п. 17, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF.

19. Способ по п. 18, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

20. Способ выбора терапии для конкретного пациента в популяции пациентов, для которых предполагают проведение терапии, где способ включает:

(a) обнаружение экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактор VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIB), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1) в биологическом образце, получаемом у пациента до какого-либо введения антагониста VEGF пациенту;

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена с эталонным уровнем экспрессии по меньшей мере одного гена, где

по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента относительно эталонного уровня идентифицируют пациента, который с большей вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и

(c) выбор терапии, предусматривающей введение антагониста VEGF, если у пациента идентифицируют, что он с большой вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и рекомендация пациенту выбранной терапии, предусматривающей введение антагониста VEGF, или

(d) выбор терапии, которая не предусматривает введение антагониста VEGF, если пациента не идентифицируют, как пациента, который с большой вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и рекомендация пациенту выбранной терапии, которая не предусматривает введение антагониста VEGF.

21. Способ выбора терапии для пациента, который получал по меньшей мере одну дозу антагониста VEGF, где способ включает:

(a) обнаружение экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактора VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIB), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1) в биологическом образце, получаемом у пациента после введения антагониста VEGF;

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена с эталонным уровнем, который представляет собой уровень экспрессии по меньшей мере одного из генов в биологическом образце, получаемом у пациента до введения антагониста VEGF пациенту, где по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента относительно эталонного уровня идентифицируют, пациента, который с большей вероятностью будет реагировать на лечение антагонистом VEGF, и

(c) выбор терапии, предусматривающей введение антагониста VEGF, если в образце, получаемом после введения антагониста VEGF, детектируют изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена и рекомендацию пациенту выбранной терапии, предусматривающей введение антагониста VEGF, или

(d) выбор терапии, которая не предусматривает введение антагониста VEGF, если в образце, получаемом после введения антагониста VEGF, не детектируют изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена и

RU 2014143805 A

RU 2014143805 A

рекомендацию пациенту выбранной терапии, которая не предусматривает введение антагониста VEGF.

22. Способ по п. 20, где пациент входит в популяцию пациентов, для которых предполагают проведение терапии, и эталонный уровень представляет собой средний уровень экспрессии по меньшей мере одного гена в популяции пациентов.

23. Способ по п. 20 или 21, где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента представляет собой повышение относительно эталонного уровня.

24. Способ по п. 20 или 21, где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента представляет собой понижение относительно эталонного уровня.

25. Способ по п. 20 или 21, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере второго из указанных генов в биологическом образце у пациента.

26. Способ по п. 25, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере третьего из указанных генов в биологическом образце у пациента.

27. Способ по п. 26, дополнительно включающий обнаружение экспрессии по меньшей мере четвертого из указанных генов в биологическом образце у пациента.

28. Способ по п. 20 или 21, где терапия (d) представляет собой средство, выбранное из группы, состоящей из противоопухолевого средства, химиотерапевтического средства, ингибирующего рост средства, цитотоксического средства и их сочетаний.

29. Способ по п. 20 или 21, дополнительно включающий:

(e) введение эффективного количества антагониста VEGF пациенту, если пациента идентифицируют, как пациента, который будет с повышенной вероятностью реагировать на лечение антагонистом VEGF.

30. Способ по п. 29, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF.

31. Способ по п. 30, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

32. Способ по п. 31, дополнительно включающий введение эффективного количества по меньшей мере второго средства.

33. Способ по п. 32, где второе средство выбрано из группы, состоящей из: противоопухолевого средства, химиотерапевтического средства, ингибирующего рост средства, цитотоксического средства и их сочетаний.

34. Способ диагностики ангиогенного нарушения у пациента, где способ включает стадии:

(a) обнаружение уровня экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактора VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_EIIB), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1) в образце, получаемом у пациента до какого-либо введения антагониста VEGF пациенту, и

(b) сравнение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена или биомаркера с эталонным уровнем по меньшей мере одного гена, где по изменению уровня экспрессии по меньшей мере одного гена в образце пациента относительно эталонного уровня идентифицируют пациента с ангиогенным нарушением, и

(c) информирование пациента, что он страдает ангиогенным нарушением.

35. Способ по п. 34, дополнительно включающий введение антагониста VEGF пациенту, если идентифицируют, что он страдает ангиогенным нарушением.

36. Способ по п. 35, где антагонист VEGF представляет собой антитело против VEGF.

37. Способ по п. 36, где антитело против VEGF представляет собой бевацизумаб.

38. Набор для определения, может ли пациент получать пользу от лечения с помощью антагониста VEGF, где набор содержит:

(а) полипептиды или полинуклеотиды, способные определять уровень экспрессии по меньшей мере одного из следующих генов: DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактора VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_ЕШВ), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1), и

(b) инструкции по использованию полипептидов или полинуклеотидов для определения уровня экспрессии по меньшей мере одного из DLL4, ангиопоэтина 2 (Angpt2), NOS2, фактора V, фактора VIII (AHF), EGFL7, EFNA3, PGF, ANGPTL1, SELP, Cox2, фибронектина (FN\_ЕШВ), ESM1 и стромального фактора роста (SDF1), где изменение уровня экспрессии по меньшей мере одного гена относительно эталонного уровня свидетельствует о том, что лечение антагонистом VEGF может быть эффективным для пациента.

RU 2014143805 A

RU 2014143805 A