

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 février 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/011906 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07K 14/70

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/02679

(22) Date de dépôt international : 26 juillet 2002 (26.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/10117 27 juillet 2001 (27.07.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris
Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
SABATIER, Jean-Marc [FR/FR]; Chemin de Camp-
bernard, F-13790 Rousset (FR). DE WAARD, Michel
[NL/FR]; Quartier Valsède, F-13840 Rognes (FR).

(74) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; Gros-
set-Fournier & Demachy S.a.r.l., 54, rue Saint-Lazare,
F-75009 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 2 octobre 2003

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.



WO 03/011906 A3

(54) Title: USE OF PEPTIDE FRAGMENTS OF THE CALCIUM CHANNEL A-1 SUBUNIT, OPTIONALLY COMPRISING
MUTATIONS, FOR SCREENING MOLECULES OF THERAPEUTIC INTEREST

(54) Titre : UTILISATION DE FRAGMENTS PEPTIDIQUES DE LA SOUS-UNITE α -1 DES CANAUX CALCIQUES, COM-
PORTANT LE CAS ECHEANT DES MUTATIONS, POUR LE CRIBLAGE DE MOLECULES D'INTERET THERAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention concerns the use of peptide fragments of the α -1 subunit of calcium channels of mammals, of se-
quences derived by mutation of said fragments, or cells transformed by sequences encoding said fragments or derived sequences, for
screening molecules of therapeutic interest.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'utilisation de fragments peptidiques de la sous-unité α -1 des canaux calciques de
mannifères, de séquences dérivées par mutation desdits fragments, ou encore de cellules transformés par des séquences codant pour
lesdits fragment ou séquences dérivées, pour le criblage de molécules d'intérêt thérapeutique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	pplication No
PCT/FR	02/02679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/705 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K C12N G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, SEQUENCE SEARCH, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BICHET DELPHINE ET AL: "Reversibility of the Ca ²⁺ channel alpha-beta subunit interaction." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 277, no. 3, 2 November 2000 (2000-11-02), pages 729-735, XP002198858 ISSN: 0006-291X le document en entier plus particulièrement page 730	1,2, 5-10, 17-20
A	page 731; figure 1 page 733; figure 3 page 734, left-hand column --- -/--	3,4, 11-16,21

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2003

Date of mailing of the international search report

11/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Le Cornec, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat Application No
 PCT/FR 02/02679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>HERING STEFFEN ET AL: "Molecular determinants of inactivation in voltage-gated Ca²⁺ channels." JOURNAL OF PHYSIOLOGY (CAMBRIDGE), vol. 528, no. 2, 15 October 2000 (2000-10-15), pages 237-249, XP001064791 ISSN: 0022-3751</p>	1,2,5,9, 10,21
A	<p>page 242 -page 243</p>	7,8, 11-20
X	<p>HERLITZE STEFAN ET AL: "Molecular determinants of inactivation and G protein modulation in the intracellular loop connecting domains I and II of the calcium channel alpha-1A subunit." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 94, no. 4, 1997, pages 1512-1516, XP002228874 1997 ISSN: 0027-8424 plus particulièrement page 1513 le deuxième alinéa et schema 1 figure 1 page 1515, right-hand column, paragraph 2 -page 1516</p>	1-3,21
A	<p>M. PRAGNELL ET AL: "Calcium channel beta-subunit binds to a conserved motif in the I-II cytoplasmic linker of the alpha1-subunit" NATURE., vol. 368, 3 March 1994 (1994-03-03), pages 67-70, XP002198859 MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON., GB ISSN: 0028-0836 cited in the application the whole document</p>	1-21
A	<p>US 5 876 958 A (HARPOLD MICHAEL M ET AL) 2 March 1999 (1999-03-02) claims</p>	1-21
A	<p>BICHET DELPHINE ET AL: "The I-II loop of the Ca²⁺ channel alpha1 subunit contains an endoplasmic reticulum retention signal antagonized by the beta subunit." NEURON., vol. 25, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 177-190, XP002198861 ISSN: 0896-6273 the whole document</p>	1-21
	-/--	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DE WAARD MICHEL ET AL: "IDENTIFICATION OF CRITICAL AMINO ACIDS INVOLVED IN ALPHA-1-BETA INTERACTION IN VOLTAGE-DEPENDENT CA-2+ CHANNELS" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 380, no. 3, 1996, pages 272-276, XP002155228 ISSN: 0014-5793 the whole document</p>	1-20
A	<p>DE WAARD MICHEL ET AL: "Properties of the alpha-1-beta Anchoring Site in Voltage-dependent Ca-2+ Channels." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 20, 1995, pages 12056-12064, XP002198860 ISSN: 0021-9258</p>	
A	<p>HOFMANN F ET AL: "Voltage-dependent calcium channels: From structure to function." REVIEWS OF PHYSIOLOGY BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY, vol. 139, 1999, pages 33-87, XP001076646 1999 Springer-Verlag; Springer-Verlag New York, Inc. Heidelberger Platz 3, D-1000 Berlin, Germany; 175 Fifth Avenue, New York, New York 10010, USA ISBN: 3-540-65694-4</p>	
P,X	<p>GEIB SANDRINE ET AL: "The interaction between the I-II loop and the III-IV loop of Cav2.1 contributes to voltage-dependent inactivation in a beta-dependent manner." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 12, 22 March 2002 (2002-03-22), pages 10003-10013, XP002198862 March 22, 2002 ISSN: 0021-9258 the whole document</p>	1
P,X	<p>FATHALLAH MOHAMED ET AL: "Modelling of the III-IV loop, a domain involved in calcium channel Cav2.1 inactivation, highlights a structural homology with the gamma subunit of G proteins." EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 16, no. 2, July 2002 (2002-07), pages 219-228, XP002228875 July, 2002 ISSN: 0953-816X the whole document</p>	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 02/02679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5876958	A	02-03-1999	US 5429921 A 04-07-1995
			US 5386025 A 31-01-1995
			US 6387696 B1 14-05-2002
			US 6096514 A 01-08-2000
			AT 191920 T 15-05-2000
			AU 677571 B2 01-05-1997
			AU 2495792 A 16-03-1993
			CA 2113203 A1 04-03-1993
			DE 69230938 D1 25-05-2000
			DE 69230938 T2 12-10-2000
			DK 598840 T3 02-10-2000
			EP 0598840 A1 01-06-1994
			EP 0992585 A2 12-04-2000
			ES 2147184 T3 01-09-2000
			GR 3033961 T3 30-11-2000
			JP 6509717 T 02-11-1994
			WO 9304083 A1 04-03-1993
			US 5874236 A 23-02-1999
			US 5846757 A 08-12-1998
			US 5851824 A 22-12-1998
			US 5792846 A 11-08-1998
			CA 2074719 A1 21-08-1991
			EP 0515569 A1 02-12-1992
			JP 5503431 T 10-06-1993
			WO 9113077 A1 05-09-1991
			US 5726035 A 10-03-1998
			US 5686241 A 11-11-1997
			US 5710250 A 20-01-1998
			US 5407820 A 18-04-1995
			AT 139542 T 15-07-1996
			AU 3548089 A 03-11-1989
			DE 68926713 D1 25-07-1996
			DE 68926713 T2 14-11-1996
			DK 240090 A 04-10-1990
			EP 0424397 A1 02-05-1991
			JP 4503152 T 11-06-1992
			JP 3066398 B2 17-07-2000
			NO 904284 A 04-12-1990
			WO 8909834 A1 19-10-1989
			US 5618720 A 08-04-1997
			US 6013474 A 11-01-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/TR 02/02679

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07K14/705 G01N33/68		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07K C12N G01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) BIOSIS, SEQUENCE SEARCH, CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BICHET DELPHINE ET AL: "Reversibility of the Ca ²⁺ channel alpha-beta subunit interaction." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 277, no. 3, 2 novembre 2000 (2000-11-02), pages 729-735, XP002198858 ISSN: 0006-291X le document en entier plus particulièrement page 730	1,2, 5-10, 17-20
A	page 731; figure 1 page 733; figure 3 page 734, colonne de gauche --- -/--	3,4, 11-16,21
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 janvier 2003	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11/02/2003	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Le Cornec, N	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/02679

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HERING STEFFEN ET AL: "Molecular determinants of inactivation in voltage-gated Ca ²⁺ channels." JOURNAL OF PHYSIOLOGY (CAMBRIDGE), vol. 528, no. 2, 15 octobre 2000 (2000-10-15), pages 237-249, XP001064791 ISSN: 0022-3751	1,2,5,9, 10,21
A	page 242 -page 243	7,8, 11-20
X	HERLITZE STEFAN ET AL: "Molecular determinants of inactivation and G protein modulation in the intracellular loop connecting domains I and II of the calcium channel alpha-1A subunit." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 94, no. 4, 1997, pages 1512-1516, XP002228874 1997 ISSN: 0027-8424 plus particulièrement page 1513 le deuxième alinéa et schéma 1 figure 1 page 1515, colonne de droite, alinéa 2 -page 1516	1-3,21
A	M. PRAGNELL ET AL: "Calcium channel beta-subunit binds to a conserved motif in the I-II cytoplasmic linker of the alpha1-subunit" NATURE., vol. 368, 3 mars 1994 (1994-03-03), pages 67-70, XP002198859 MACMILLAN JOURNALS LTD. LONDON., GB ISSN: 0028-0836 cité dans la demande le document en entier	1-21
A	US 5 876 958 A (HARPOLD MICHAEL M ET AL) 2 mars 1999 (1999-03-02) revendications	1-21
A	BICHET DELPHINE ET AL: "The I-II loop of the Ca ²⁺ channel alpha1 subunit contains an endoplasmic reticulum retention signal antagonized by the beta subunit." NEURON., vol. 25, no. 1, janvier 2000 (2000-01), pages 177-190, XP002198861 ISSN: 0896-6273 le document en entier	1-21
	-/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 02/02679

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DE WAARD MICHEL ET AL: "IDENTIFICATION OF CRITICAL AMINO ACIDS INVOLVED IN ALPHA-1-BETA INTERACTION IN VOLTAGE-DEPENDENT CA-2+ CHANNELS" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 380, no. 3, 1996, pages 272-276, XP002155228 ISSN: 0014-5793 le document en entier</p>	1-20
A	<p>DE WAARD MICHEL ET AL: "Properties of the alpha-1-beta Anchoring Site in Voltage-dependent Ca-2+ Channels." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 270, no. 20, 1995, pages 12056-12064, XP002198860 ISSN: 0021-9258</p>	
A	<p>HOFMANN F ET AL: "Voltage-dependent calcium channels: From structure to function." REVIEWS OF PHYSIOLOGY BIOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY, vol. 139, 1999, pages 33-87, XP001076646 1999 Springer-Verlag; Springer-Verlag New York, Inc. Heidelberger Platz 3, D-1000 Berlin, Germany; 175 Fifth Avenue, New York, New York 10010, USA ISBN: 3-540-65694-4</p>	
P,X	<p>GEIB SANDRINE ET AL: "The interaction between the I-II loop and the III-IV loop of Cav2.1 contributes to voltage-dependent inactivation in a beta-dependent manner." JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 12, 22 mars 2002 (2002-03-22), pages 10003-10013, XP002198862 March 22, 2002 ISSN: 0021-9258 le document en entier</p>	1
P,X	<p>FATHALLAH MOHAMED ET AL: "Modelling of the III-IV loop, a domain involved in calcium channel Cav2.1 inactivation, highlights a structural homology with the gamma subunit of G proteins." EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 16, no. 2, juillet 2002 (2002-07), pages 219-228, XP002228875 July, 2002 ISSN: 0953-816X le document en entier</p>	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demand nationale No
PCT/TRK J2/02679

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5876958	A	02-03-1999	US 5429921 A 04-07-1995
			US 5386025 A 31-01-1995
			US 6387696 B1 14-05-2002
			US 6096514 A 01-08-2000
			AT 191920 T 15-05-2000
			AU 677571 B2 01-05-1997
			AU 2495792 A 16-03-1993
			CA 2113203 A1 04-03-1993
			DE 69230938 D1 25-05-2000
			DE 69230938 T2 12-10-2000
			DK 598840 T3 02-10-2000
			EP 0598840 A1 01-06-1994
			EP 0992585 A2 12-04-2000
			ES 2147184 T3 01-09-2000
			GR 3033961 T3 30-11-2000
			JP 6509717 T 02-11-1994
			WO 9304083 A1 04-03-1993
			US 5874236 A 23-02-1999
			US 5846757 A 08-12-1998
			US 5851824 A 22-12-1998
			US 5792846 A 11-08-1998
			CA 2074719 A1 21-08-1991
			EP 0515569 A1 02-12-1992
			JP 5503431 T 10-06-1993
			WO 9113077 A1 05-09-1991
			US 5726035 A 10-03-1998
			US 5686241 A 11-11-1997
			US 5710250 A 20-01-1998
			US 5407820 A 18-04-1995
			AT 139542 T 15-07-1996
			AU 3548089 A 03-11-1989
			DE 68926713 D1 25-07-1996
			DE 68926713 T2 14-11-1996
			DK 240090 A 04-10-1990
			EP 0424397 A1 02-05-1991
			JP 4503152 T 11-06-1992
			JP 3066398 B2 17-07-2000
			NO 904284 A 04-12-1990
			WO 8909834 A1 19-10-1989
			US 5618720 A 08-04-1997
			US 6013474 A 11-01-2000