

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010141742/10, 10.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.03.2008 US 61/036,035

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2012 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.10.2010(86) Заявка РСТ:
JP 2009/001057 (10.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/113295 (17.09.2009)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнера", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364(71) Заявитель(и):
ОНКОТЕРАПИ САЙЕНС, ИНК. (JP)(72) Автор(ы):
НАКАМУРА Юсуке (JP),
НАКАГАВА Хидеваки (JP),
НАКАЦУРУ Суити (JP)(54) C2orf18 В КАЧЕСТВЕ ГЕНА-МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ РАКА

(57) Формула изобретения

1. Способ обнаружения или диагностики рака у индивидуума, включающий стадию определения тестируемого уровня экспрессии C2orf18 в биологическом образце, происходящем от индивидуума, где повышение указанного уровня по сравнению с нормальным контрольным уровнем C2orf18 указывает на то, что указанный индивидуум страдает раком или находится в группе риска его развития, где тестируемый уровень экспрессии C2orf18 определяют с помощью любого метода, выбранного из группы, состоящей из:

- (а) определения мРНК C2orf18,
- (б) определения белка, кодируемого C2orf18, и
- (с) определения биологической активности белка, кодируемого C2orf18.

2. Способ по п.1, где указанное повышение соответствует тестируемому уровню экспрессии C2orf18, который, по меньшей мере, на 10% выше указанного нормального контрольного уровня.

3. Способ по п.1, где указанный рак представляет собой рак поджелудочной железы.

4. Способ по п.1, где уровень экспрессии C2orf18 обнаруживают путем определения гибридизации зонда C2orf18 с транскриптом гена в указанном биологическом образце, происходящем от индивидуума.

5. Способ по п.1, где уровень экспрессии C2orf18 обнаруживают путем определения

связывания антитела против белка, кодируемого геном C2orf18.

6. Способ по п.5, где антитело узнает эпитоп C2orf18, состоящий из аминокислотной последовательности CRAAGQSDSSVDPQQPF (SEQ ID NO: 5) и/или AEESEQERLLGGTRTPINDAS (SEQ ID NO: 6).

7. Способ по п.1, где биологический образец, происходящий от индивидуума, представляет собой биопсийный материал.

8. Способ скрининга кандидата на роль агента для лечения или профилактики рака или кандидата на роль агонистов или антагонистов полипептида C2orf18, способных ингибировать рост раковых клеток, где указанный способ включает стадии:

- a) контактирования тестируемого агента с полипептидом, кодируемым C2orf18;
- b) определения активности связывания полипептида с тестируемым агентом; и
- c) отбора тестируемого агента, который связывается с полипептидом.

9. Способ скрининга кандидата на роль агента для лечения или профилактики рака или ингибирования роста раковых клеток, где указанный способ включает стадии:

- a) контактирования тестируемого агента с клеткой, экспрессирующей C2orf18;
- b) определения уровня экспрессии C2orf18 в клетке со стадии (a); и
- c) отбора тестируемого агента, который снижает уровень экспрессии C2orf18 в клетке со стадии (a) по сравнению с уровнем экспрессии C2orf18, определенным в отсутствие тестируемого агента.

10. Способ по п.9, где указанная клетка включает клетку рака поджелудочной железы.

11. Способ скрининга кандидата на роль соединения для лечения или профилактики рака или ингибирования роста раковых клеток, где указанный способ включает стадии:

- a) контактирования тестируемого агента с полипептидом, кодируемым C2orf18;
- b) определения биологической активности полипептида со стадии (a); и
- c) отбора тестируемого агента, который подавляет биологическую активность полипептида со стадии (a) по сравнению с биологической активностью, определенной в отсутствие тестируемого агента.

12. Способ по п.11, где биологическая активность представляет собой активность в отношении клеточной пролиферации.

13. Способ скрининга кандидата на роль агента для лечения или профилактики рака или ингибирования роста раковых клеток, где указанный способ включает стадии:

- a) контактирования тестируемого агента с клеткой, в которую введен вектор, включающий область регуляции транскрипции генов C2orf18 и репортерный ген, который экспрессируется под контролем указанной области регуляции транскрипции,
- b) определения уровня экспрессии или активности указанного репортерного гена в клетке со стадии (a); и
- c) отбора тестируемого агента, который снижает уровень экспрессии или активности указанного репортерного гена в клетке со стадии (a) по сравнению с уровнем в отсутствие тестируемого агента.

14. Способ по любому из пп.8, 9, 10 или 13, где указанный рак представляет собой рак поджелудочной железы.

15. Способ идентификации агента, который ингибирует связывание C2orf18 и ANT2, где указанный способ включает стадии:

- a) контактирования первого полипептида, выбранного из группы, состоящей из:
- i) полипептида, включающего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12;
- ii) полипептида, включающего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12, где одна или более аминокислот добавлены, заменены, удалены или вставлены,

причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении ANT2, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12;

iii) полипептида, включающего аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на приблизительно 80% гомологична полипептиду, состоящему из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12, причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении ANT2, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12; и

vi) полипептида, кодируемого полинуклеотидом, который гибридизуется в жестких условиях с полинуклеотидом, состоящим из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 11, причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении ANT2, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 12;

в присутствии агента со вторым полипептидом, выбранным из группы, состоящей из:

i) полипептида, включающего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26;

ii) полипептида, включающего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26, где одна или более аминокислот добавлены, заменены, удалены или вставлены, причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении C2orf18, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26;

iii) полипептида, включающего аминокислотную последовательность, которая, по меньшей мере, на приблизительно 80% гомологична полипептиду, состоящему из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26, причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении C2orf18, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26; и

vi) полипептида, кодируемого полинуклеотидом, который гибридизуется в жестких условиях с полинуклеотидом, состоящим из нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 25, причем предлагаемый полипептид обладает связывающей активностью в отношении C2orf18, эквивалентной активности полипептида, состоящего из аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 26;

b) определения уровня связывания первого полипептида со вторым полипептидом;

c) сравнения уровня связывания первого и второго полипептидов с уровнем, определенным в отсутствие агента; и

d) отбора агента, который снижает уровень связывания первого полипептида со вторым.

16. Способ ингибирования роста раковых клеток у индивидуума, включающий стадию введения указанному индивидууму двухцепочечной молекулы, где указанная двухцепочечная молекула снижает уровень экспрессии C2orf18.

17. Способ по п.16, где указанная двухцепочечная молекула включает смысловую нуклеиновую кислоту и антисмысловую нуклеиновую кислоту C2orf18.

18. Способ по п.17, где двухцепочечная молекула включает нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности, состоящей из SEQ ID NO: 7 или 8, в качестве последовательности-мишени.

19. Способ по п.18, где указанная двухцепочечная молекула имеет общую формулу 5'-[A]-[B]-[A']-3', где [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности, состоящей из нуклеотидов SEQ ID NO: 7 или 8, [B] представляет собой нуклеотидную

последовательность, состоящую из от приблизительно 3 до приблизительно 23 нуклеотидов, и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из последовательности, комплементарной [A].

20. Способ по п.16, где указанную двухцепочечную молекулу вводят индивидууму с агентом, усиливающим трансфекцию.

21. Способ по п.16, где указанный рак представляет собой рак поджелудочной железы.

22. Композиция для лечения или профилактики рака, причем указанная композиция включает фармацевтически эффективное количество двухцепочечной молекулы против C2orf18 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Композиция по п.22, где двухцепочечная молекула включает нуклеотидную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 7 или 8, в качестве последовательности-мишени.

24. Композиция по п.22, где двухцепочечная молекула имеет общую формулу 5'-[A]-[B]-[A']-3', где [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, соответствующую нуклеотидной последовательности SEQ ID NO: 7 или 8; [B] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из от 3 до 23 нуклеотидов; и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, комплементарную [A].

25. Композиция для лечения или профилактики рака, включающая фармацевтически эффективное количество вектора, кодирующего двухцепочечную молекулу против C2orf18, в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

26. Композиция по п.22 или 25, где указанный рак представляет собой рак поджелудочной железы.

27. Двухцепочечная молекула, включающая смысловую цепь и антисмысловую цепь, где смысловая цепь включает нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности-мишени, состоящей из SEQ ID NO: 7 или 8, и где антисмыловая цепь включает нуклеотидную последовательность, которая комплементарна указанной смысловой цепи, где указанная смысловая цепь и указанная антисмыловая цепь гибридизуются друг с другом с образованием указанной двухцепочечной молекулы, и где указанная двухцепочечная молекула при введении в клетку, экспрессирующую ген C2orf18, ингибитирует экспрессию указанного гена.

28. Двухцепочечная молекула по п.27, где указанная смысловая цепь имеет длину от приблизительно 19 до приблизительно 25 нуклеотидов.

29. Двухцепочечная молекула по п.28, где указанная двухцепочечная молекула представляет собой единый нуклеотидный транскрипт, включающий смысловую цепь и антисмыловую цепь, связанные через одноцепочечную нуклеотидную последовательность.

30. Двухцепочечная молекула по п.29, где указанная двухцепочечная молекула имеет общую формулу 5'-[A]-[B]-[A']-3', где [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 7 или 8; [B] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из от приблизительно 3 до приблизительно 23 нуклеотидов; и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, комплементарную [A].

31. Вектор, включающий каждое или оба сочетания полинуклеотида, включающего смысловую цепь нукleinовой кислоты и антисмыловую цепь нукleinовой кислоты, где указанная смысловая цепь нукleinовой кислоты включает нуклеотидную

последовательность SEQ ID NO: 7 или 8, и указанная антисмыловая цепь нуклеиновой кислоты включает последовательность, комплементарную указанной смысловой цепи, где транскрипты указанной смысловой цепи и указанной антисмыловой цепи гибридизуются друг с другом с образованием двухцепочечной молекулы, и где указанный вектор при введении в клетку, экспрессирующую ген C2orf18, ингибирует клеточную пролиферацию.

32. Векторы, включающие каждое из сочетания полинуклеотида, включающего смысловую цепь нуклеиновой кислоты и антисмыловую цепь нуклеиновой кислоты, где указанная смысловая цепь нуклеиновой кислоты включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 7 или 8, и указанная антисмыловая цепь нуклеиновой кислоты включает последовательность, комплементарную указанной смысловой цепи, где транскрипты указанной смысловой цепи и указанной антисмыловой цепи гибридизуются друг с другом с образованием двухцепочечной молекулы, и где указанные векторы при введении в клетку, экспрессирующую ген C2orf18, ингибируют клеточную пролиферацию.

33. Вектор по п.31, где транскрипт дополнительно включает одноцепочечную нуклеотидную последовательность, связывающую указанную смысловую цепь и указанную антисмыловую цепь.

34. Вектор по п.33, где указанный полинуклеотид имеет общую формулу 5'-[A]-[B]-[A']-3', где [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из SEQ ID NO: 7 или 8; [B] представляет собой нуклеотидную последовательность, состоящую из от приблизительно 3 до приблизительно 23 нуклеотидов; и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, комплементарную [A].

35. Антитело, взаимодействующее с белком C2orf18.

36. Антитело по п.35, где антитело узнает эпитоп C2orf18, состоящий из аминокислотной последовательности CRAAGQSDSSVDPQQPF (SEQ ID NO: 5) и/или AEESEQERLLGGTRTPINDAS (SEQ ID NO: 6).

37. Агент для определения рака у индивидуума, который включает антитело по п.35.