



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: **201111551/15, 21.08.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.08.2008 US 61/190,529

(43) Дата публикации заявки: **10.10.2012** Бюл. № 28

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **28.03.2011**

(86) Заявка РСТ:
JP 2009/004020 (21.08.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/023855 (04.03.2010)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В. Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

ОНКОТЕРАПИ САЙЕНС, ИНК. (JP)

(72) Автор(ы):

**НАКАМУРА Юсуке (JP),
НАКАГАВА Хидеваки (JP),
ТОГАСИ Акира (JP)**

(54) C12ORF48 КАК ГЕН-МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РАКА

(57) Формула изобретения

1. Способ обнаружения или диагностики рака у пациента, включающий определение уровня экспрессии гена C12ORF48 в полученном от пациента биологическом образце, в котором повышение указанного уровня по сравнению с нормальным контрольным уровнем гена указывает на то, что пациент страдает раком или имеет риск развития рака, котором уровень экспрессии определяют способом, выбранным из группы, состоящей из следующих способов:

- (a) обнаружение мРНК гена C12ORF48,
- (b) обнаружение белка, кодируемого геном C12ORF48, и
- (c) обнаружение биологической активности белка, кодируемого геном C12ORF48.

2. Способ по п.1, в котором указанное повышение составляет по меньшей мере 10% по сравнению с указанным нормальным контрольным уровнем.

3. Способ по п.1, в котором полученный от пациента биологический образец представляет собой биоптат.

4. Способ по п.1, в котором рак выбран из группы рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

5. Способ по п.4, в котором рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному панкреатических протоков, а рак предстательной железы представляет собой гормонорезистентный рак предстательной железы.

6. Набор для диагностики рака, который включает реагент, выбранный из следующей группы:

- (a) реагент для обнаружения мРНК гена C12ORF48;
- (b) реагент для обнаружения белка C12ORF48; и
- (c) реагент для обнаружения биологической активности белка C12ORF48.

7. Набор по п.6, в котором реагент представляет собой зонд для генного транскрипта гена.

8. Набор по п.6, в котором реагент представляет собой антитело против белка, кодируемого геном.

9. Способ скрининга соединения-кандидата для лечения или профилактики рака, связанного с избыточной экспрессией гена C12ORF48, или ингибирования роста раковых клеток, который включает в себя стадии:

- (a) контактирование тест-соединения с полипептидом, кодируемым геном C12ORF48;
- (b) обнаружение связывающей активности между полипептидом и тест-соединением; и
- (c) отбор соединения, которое связывается с полипептидом.

10. Способ скрининга соединения-кандидата для лечения или профилактики рака, связанного с избыточной экспрессией гена C12ORF48 или PARP1, или ингибирования роста раковых клеток, который включает в себя стадии:

- (a) контактирование тест-соединения с клеткой, экспрессирующей ген C12ORF48 в избыточных количествах; и
- (b) отбор соединения, которое уменьшает уровень экспрессии гена C12ORF48.

11. Способ скрининга соединения-кандидата для лечения или профилактики рака или ингибирования роста раковых клеток, который включает в себя стадии:

- (a) контактирование тест-соединения с полипептидом, кодируемым C12ORF48;
- (b) обнаружение биологической активности полипептида с этапа (a); и
- (c) отбор соединения, которое подавляет биологическую активность полипептида, по сравнению с биологической активностью, обнаруженной в отсутствие тест-соединения.

12. Способ по п.11, в котором биологическая активность представляет собой клеточную пролиферативную активность.

13. Способ скрининга соединения-кандидата для лечения или профилактики рака, связанного с избыточной экспрессией гена C12ORF48, или ингибирования роста раковых клеток, который включает в себя стадии:

- (a) контактирование тест-соединения с клеткой, в которую был введен вектор, включающий область регуляции транскрипции гена C12ORF48 и ген-репортер, который экспрессируется под контролем области регуляции транскрипции;
- (b) измерение экспрессии или активности указанного гена-репортера; и
- (c) отбор соединения, которое уменьшает уровень экспрессии или активности указанного гена-репортера, по сравнению с уровнем в отсутствие тест-соединения.

14. Способ по любому из п.п.9, 10, 11 и 13, в котором рак выбран из группы рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

15. Способ по п.14, в котором рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному панкреатических протоков, а рак предстательной железы представляет собой гормонорезистентный рак предстательной железы.

16. Двухцепочечная молекула, включающая смысловую цепь и антисмысловую цепь, в которой смысловая цепь включает нуклеотидную последовательность, соответствующую последовательности-мишени, состоящей из SEQ ID NO: 5, 7, 8, 14 или 15; и в которой антисмысловая цепь включает в себя нуклеотидную

последовательность, которая является комплементарной смысловой цепи, в которой смысловая цепь и антисмысловая цепь гибридизируются друг с другом с образованием двухцепочечной молекулы, и в которой двухцепочечная молекула, после интродукции в клетку, экспрессирующую ген C12ORF48, ингибирует экспрессию гена.

17. Двухцепочечная молекула по п.16, в которой двухцепочечная молекула представляет собой олигонуклеотид длиной приблизительно от 19 до 25 нуклеотидов.

18. Двухцепочечная молекула по п.17, в которой двухцепочечная молекула представляет собой одиночный нуклеотидный транскрипт, включающий в себя смысловую цепь и антисмысловую цепь, соединенные посредством одноцепочечной нуклеотидной последовательности.

19. Двухцепочечная молекула по п.18, в которой полинуклеотидная последовательность имеет общую формулу



в которой [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, включающую SEQ ID NO: 5, 7, 8, 14 или 15, [B] представляет нуклеотидную последовательность состоящую приблизительно из 3-23 нуклеотидов, и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, комплементарную [A].

20. Вектор, включающий каждый или оба из комбинации полинуклеотида, включающего смысловую цепь нуклеиновой кислоты и антисмысловую цепь нуклеиновой кислоты, в котором смысловая цепь нуклеиновой кислоты включает нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 5, 7, 8, 14 или 15, и в котором антисмысловая цепь включает нуклеотидную последовательность, которая является комплементарной смысловой цепи, в котором транскрипты смысловой цепи и антисмысловой цепи гибридизируются друг с другом с образованием двухцепочечной молекулы, и в котором вектор после интродукции в клетку, экспрессирующую ген C12ORF48, ингибирует экспрессию гена.

21. Вектор по п.20, в котором полинуклеотид представляет собой олигонуклеотид длиной приблизительно от 19 до 25 нуклеотидов.

22. Вектор по п.20, в котором двухцепочечная молекула представляет собой одиночный нуклеотидный транскрипт, включающий смысловую цепь и антисмысловую цепь, соединенные посредством одноцепочечной нуклеотидной последовательности.

23. Вектор по п.22, в полинуклеотид имеет общую формулу



в которой [A] представляет собой нуклеотидную последовательность, включающую SEQ ID NO: 5, 7, 8, 14 или 15, [B] представляет нуклеотидную последовательность состоящую приблизительно из 3-23 нуклеотидов, и [A'] представляет собой нуклеотидную последовательность, комплементарную [A].

24. Способ лечения или профилактики рака, связанного с избыточной экспрессией гена C12ORF48, у пациента, включающий введение пациенту фармацевтически эффективного количества двухцепочечной молекулы против C12ORF48 или вектора, включающего двухцепочечную молекулу, которая ингибирует клеточную пролиферацию, контактируя с клеткой, экспрессирующей ген C12ORF48, и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ по п.24, в котором двухцепочечная молекула представляет собой молекулу по п.16, в котором вектор представляет собой вектор по п.20.

26. Способ по п.24, в котором рак выбран из группы рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

27. Способ по п.26, в котором рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному панкреатических протоков, а рак предстательной железы

представляет собой гормонорезистентный рак предстательной железы.

28. Композиция для лечения или профилактики рака, связанного с избыточной экспрессией гена C12ORF48, которая включает фармацевтически эффективное количество двухцепочечной молекулы против C12ORF48 или вектора, включающего двухцепочечную молекулу, которая ингибирует клеточную пролиферацию, контактируя с клеткой, экспрессирующей ген C12ORF48, и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Композиция по п.28, в которой двухцепочечная молекула представляет собой молекулу по п.16, в котором вектор представляет собой вектор по п.20.

30. Композиция по п.28, в которой рак выбран из группы рака поджелудочной железы и рака предстательной железы.

31. Композиция по п.30, в которой рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному панкреатических протоков, а рак предстательной железы представляет собой гормонорезистентный рак предстательной железы.

32. Способ скрининга соединения-кандидата, ингибирующего связывание между полипептидом C12ORF48 и полипептидом PARP1, который включает стадии:

(a) контактирование полипептида C12ORF48 или его функционального эквивалента с полипептидом PARP1 или его функциональным эквивалентом в присутствии тест-агента;

(b) обнаружение связывания между полипептидами;

(c) сравнение уровня связывания, обнаруженного на стадии (b), с уровнем, обнаруженным в отсутствие тест-агента; и

(d) отбор тест-агента, который уменьшает или ингибирует уровень связывания, по сравнению с уровнем, обнаруженным в отсутствие тест-агента на стадии (c).

33. Способ по п.32, в котором функциональный эквивалент C12ORF48 включает в себя PARP1-связывающий домен.

34. Способ скрининга соединения для лечения или профилактики рака, с использованием полипептида, кодируемого геном C12ORF48, который включают стадии:

(a) контактирование тест-соединения с полипептидом, кодируемым полинуклеотидом C12ORF48, в присутствии полипептида, кодируемого полинуклеотидом PARP1;

(b) обнаружение биологической активности полипептида, кодируемого полинуклеотидом PARP1; и

(c) отбор тест-соединения, которое подавляет биологическую активность полипептида, кодируемого полинуклеотидом PARP1, по сравнению с биологической активностью полипептида, обнаруживаемой в отсутствие тест-соединения.

35. Способ по п.34, в котором биологическая активность представляет собой аутомодификационную активность.