



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 156 581**

⑤① Int. Cl.⁷: C12Q 1/68, G01N 33/53

C07K 16/00, C12N 15/11

C12N 15/85, C07H 21/04

A61K 39/395, A61K 48/00

⑫

TRADUCCION DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD
DE PATENTE EUROPEA

T1

⑧⑥ Número de solicitud europea: **99916365.2**

⑧⑥ Fecha de presentación de la solicitud: **29.03.1999**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1 068 357**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2001**

③⑩ Prioridad: **30.03.1998 US 79916 P**
16.10.1998 US 104656 P

④③ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.07.2001

④⑥ Fecha de publicación de la traducción de las re-
ivindicaciones: **01.07.2001**

⑦① Solicitante/s: **NorthWest Biotherapeutics, Inc.**
Suite 236, 120 Northgate Plaza
Seattle, WA 98125, US

⑦② Inventor/es: **Murphy, Gerald P.;**
Boynton, Alton L. y
Sehgal, Anil

⑦④ Agente: **Díez de Rivera y Elizaburu, Ignacio**

⑤④ Título: **Aplicaciones terapéuticas y diagnósticas basadas en el papel del gen CXCR-4 en tumo-
rogénesis.**

ES 2 156 581 T1

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la oncogénesis, que comprende un ácido nucleico antisentido complementario a al menos una porción de un transcrito de RNA de un gen CXCR-4 en una cantidad eficaz para inhibir la hiperproliferación de una célula tumoral.

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la oncogénesis, que comprende un anticuerpo para CXCR-4 en una cantidad eficaz para inhibir la hiperproliferación de una célula tumoral.

3. Un método de tratar o impedir una enfermedad o trastorno que implique la hiperproliferación celular en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto en el que se desea dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula que inhibe la función CXCR-4.

4. Método según la reivindicación 3, en el que la enfermedad o trastorno es una enfermedad maligna.

5. Un método según la reivindicación 3, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer cerebral, cáncer de pecho, cáncer de colon, cáncer de próstata y linfoma de células B.

6. Método según la reivindicación 3, en el que el sujeto es un ser humano.

7. Método según la reivindicación 5, en el que el cáncer cerebral se selecciona en el grupo que consiste en glioblastoma, glioma, meningioma, astrocitoma, meduloblastoma, cáncer neuroectodermal y neuroblastoma.

8. Método según la reivindicación 6, en el que el glioblastoma es glioblastoma multiforme.

9. Método según la reivindicación 3, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona del grupo que consiste en estados premalignos, tumores benignos, trastornos hiperproliferantes y trastornos disproliferantes benignos.

10. Método según la reivindicación 3, en el que la molécula que inhibe la función CXCR-4 se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CXCR-4 o uno de sus fragmentos, un derivado de CXCR-4 o un análogo que es capaz de unirse mediante un anticuerpo anti-CXCR-4, un ácido nucleico antisentido de CXCR-4, y un ácido nucleico que comprende al menos una parte de un gen CXCR-4 en el cual se ha insertado una secuencia de nucleótidos heteróloga, de tal modo que dicha secuencia heteróloga inactiva la actividad biológica de al menos una parte del gen CXCR-4, en el cual la porción del gen CXCR-4 flanquea la secuencia heteróloga de modo que promueve la recombinación homóloga con un gen CXCR-4 genómico.

11. Método según la reivindicación 3, en el cual la molécula que inhibe la función CXCR-4 es un oligonucleótido que: (a) consiste en al menos seis nucleótidos; (b) comprende una secuencia complementaria a al menos una porción de un transcrito de RNA de un gen CXCR-4; y (c) es hibridable al transcrito de RNA bajo condiciones de restricción moderadas.

12. Un método de tratar o impedir una enfermedad o trastorno que implica proliferación ce-

lular en un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula que promueva la función CXCR-4.

13. Método según la reivindicación 12, en el cual la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastornos degenerativos, deficiencias del crecimiento, trastornos hipoproliferantes, traumas físicos, lesiones y heridas.

14. Un método de diagnosticar una enfermedad o trastorno, **caracterizada** por un nivel aberrante de RNA o una proteína de CXCR-4 en un sujeto, que comprende medir el nivel de RNA o proteína de CXCR-4 en una muestra derivada del sujeto, en el cual un aumento o disminución en el nivel de RNA o proteína de CXCR-4, con respecto al nivel de RNA o proteína de CXCR-4 encontrado en una muestra análoga que no tiene la enfermedad o trastorno, indica la presencia de la enfermedad o trastorno en el sujeto.

15. Un método de diagnosticar o detectar la presencia de una predisposición a desarrollar una enfermedad o trastorno que implica la hiperproliferación celular en un sujeto que comprende detectar DNA, RNA o proteína de CXCR-4 en una muestra derivada del sujeto, en el cual la presencia de dicho DNA, RNA o proteína de CXCR-4 indica la presencia de la enfermedad o trastorno o una predisposición para desarrollar la enfermedad o trastorno.

16. Un kit que comprende en uno o más recipientes una molécula seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo anti-CXCR-4, una sonda de ácido nucleico capaz de hibridarse con RNA de CXCR-4, o un par de cebadores de ácido nucleico capaces de cebar la amplificación de al menos una parte del ácido nucleico de CXCR-4.

17. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la oncogénesis, que comprende un ácido nucleico antisentido complementario a al menos una porción de un transcrito de RNA de un gen SDF-1 en una cantidad efectiva para inhibir la hiperproliferación de una célula tumoral.

18. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la oncogénesis, que comprende un anticuerpo para SDF-1 en una cantidad efectiva para inhibir la hiperproliferación de una célula tumoral.

19. Un método de tratar o impedir una enfermedad o trastorno que implica la hiperproliferación celular en un sujeto que comprende administrar a un sujeto en el que se desea dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de una molécula que inhibe la función SDF-1.

20. Un método para diagnosticar una enfermedad o trastorno, **caracterizada** por un nivel aberrante de RNA o proteína de SDF-1 en un sujeto, que comprende medir el nivel de RNA o proteína de SDF-1 en una muestra derivada del sujeto, en el cual un aumento o disminución en el nivel de RNA o proteína de SDF-1, con respecto al nivel de RNA o proteína de SDF-1 encontrada en una muestra análoga que no tenga la enfermedad o trastorno, indica la presencia de la enfermedad o trastorno en el sujeto.

21. Un método de diagnosticar o detectar la presencia de una predisposición para desarrollar

una enfermedad o trastorno que implica una hiperproliferación celular en un sujeto, que comprende detectar DNA, RNA o proteína de SDF-1 derivada del sujeto en el cual la presencia de dicho DNA, RNA o proteína de SDF-1 indica la presencia de la enfermedad o trastorno o una predisposición para desarrollar la enfermedad o trastorno.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

22. Un kit que comprende en uno o más recipientes una molécula seleccionada del grupo que consiste en un anticuerpo anti-SDF-1, una sonda de ácido nucleico capaz de hibridarse con un RNA de SDF-1, o un par de cebadores de ácido nucleico capaces de cebar la amplificación de al menos una porción de ácido nucleico de SDF-1.

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

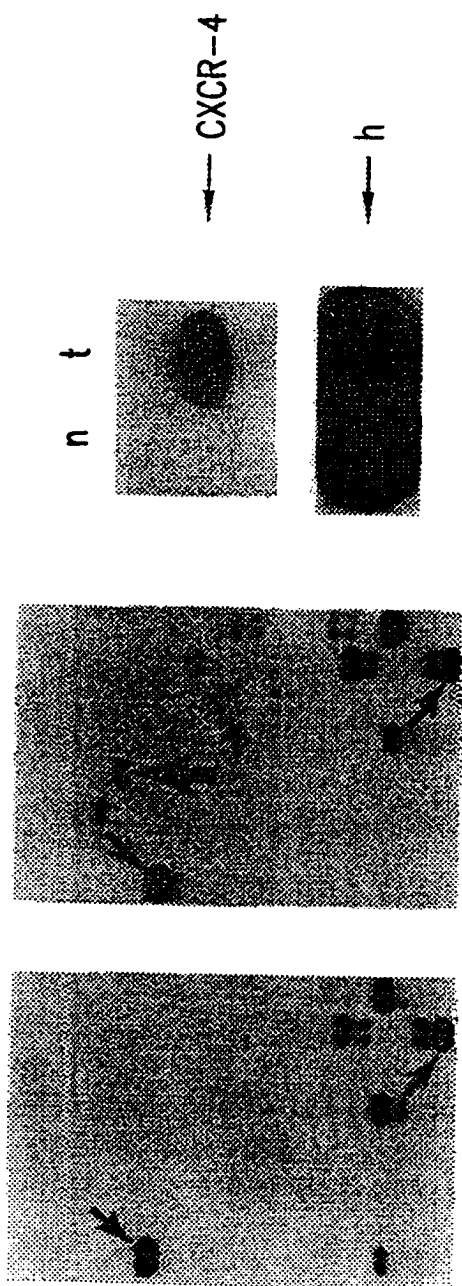


FIG.1C

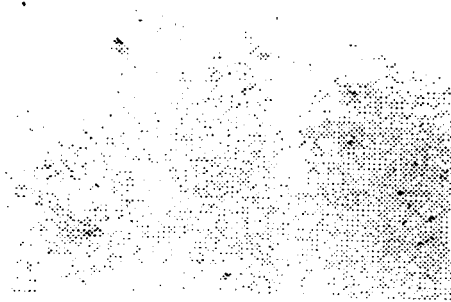


FIG. 2A

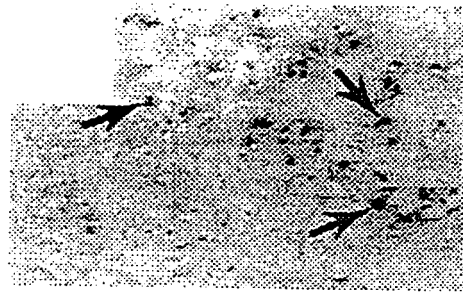


FIG. 2B

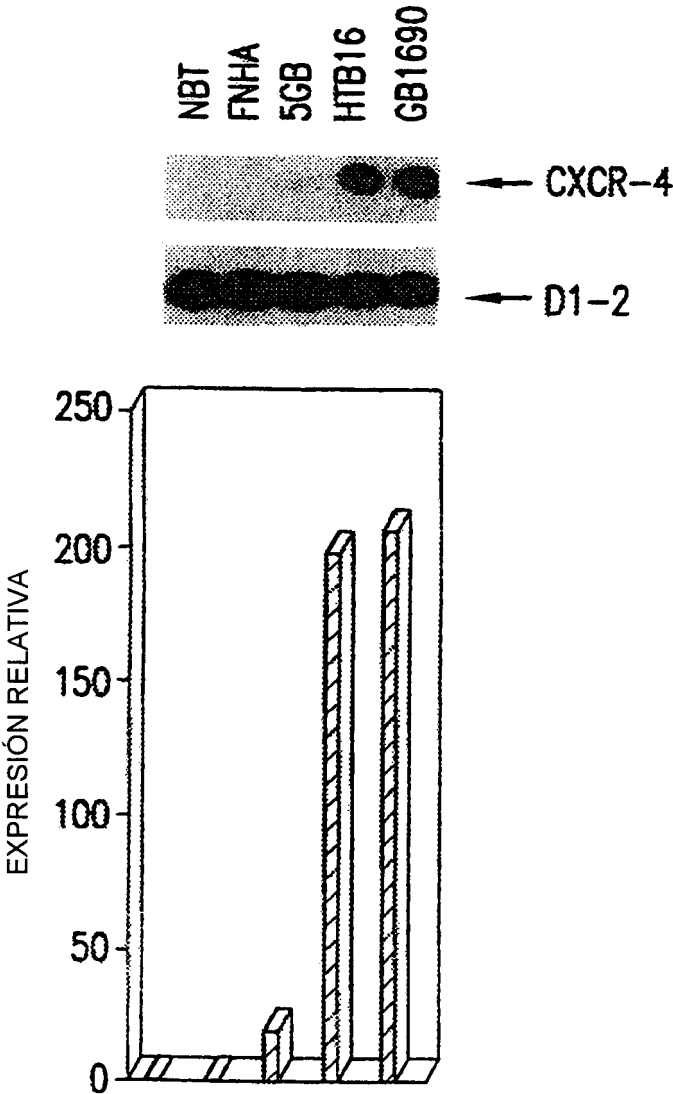


FIG. 3A

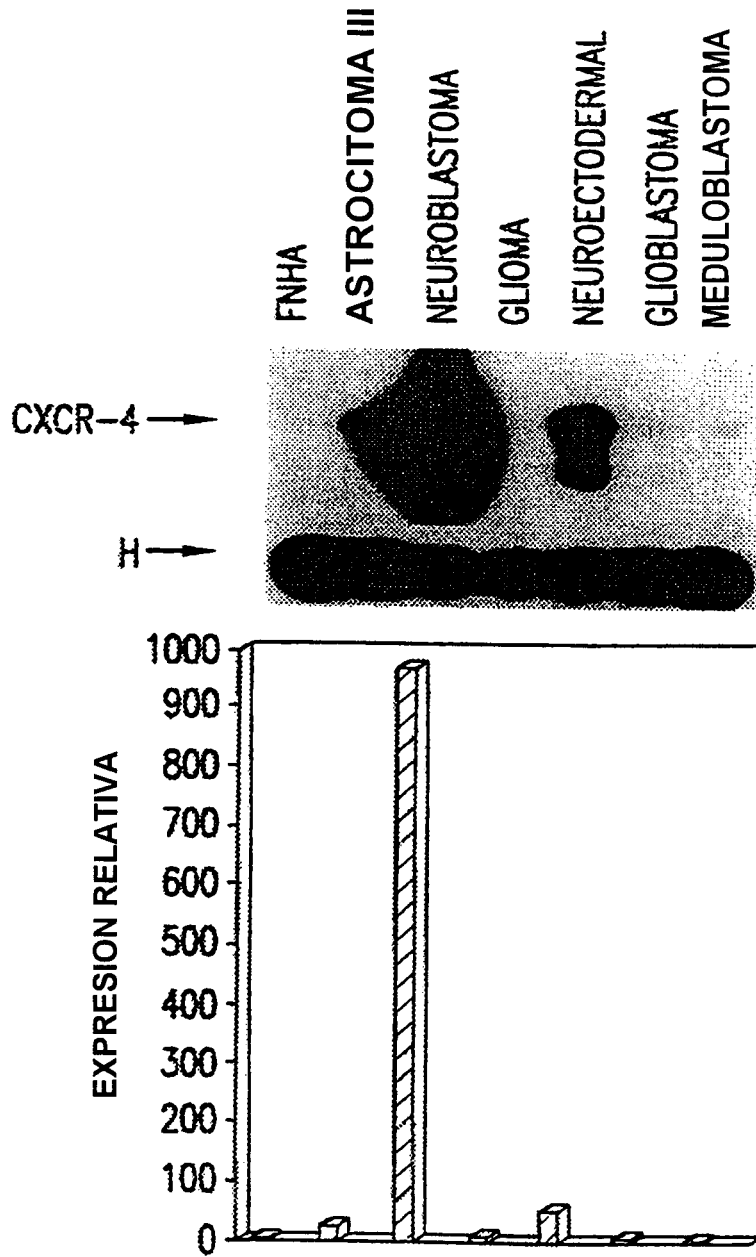


FIG. 3B

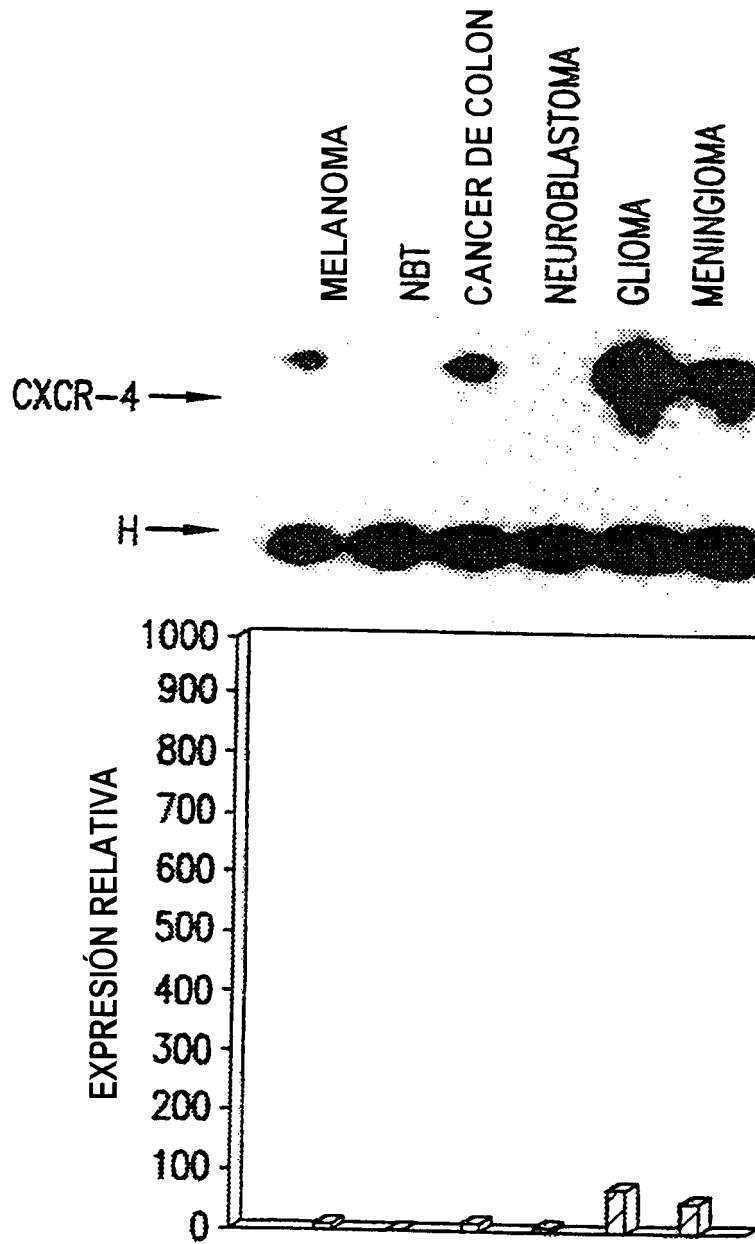


FIG. 3C

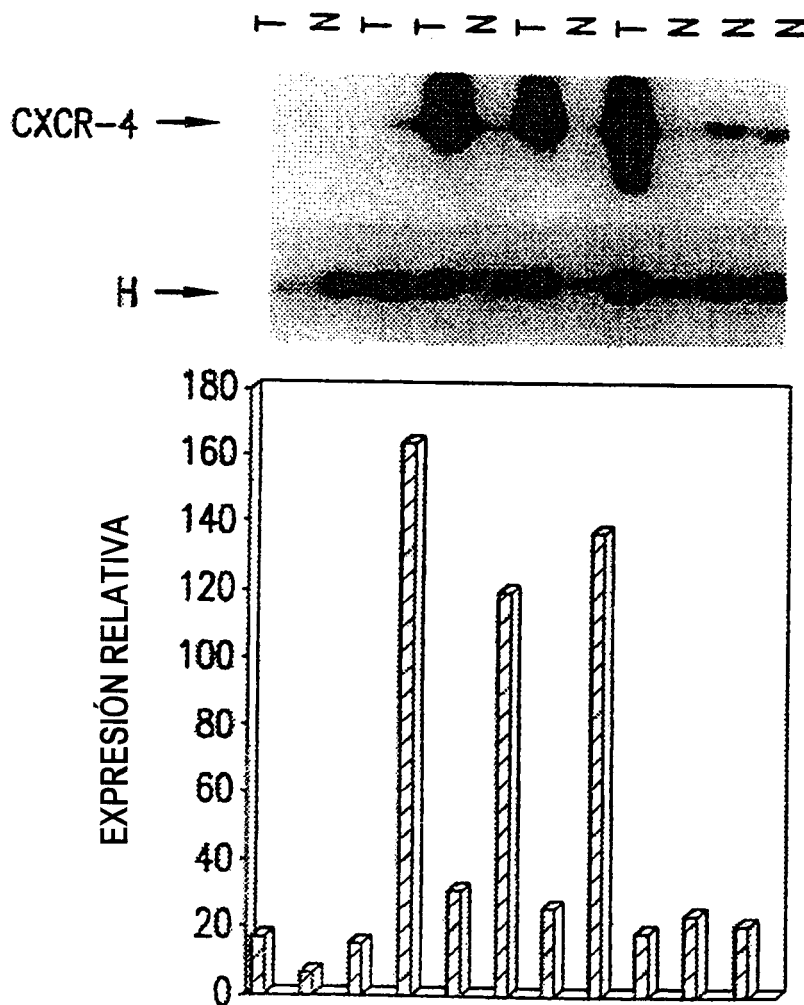


FIG. 4A

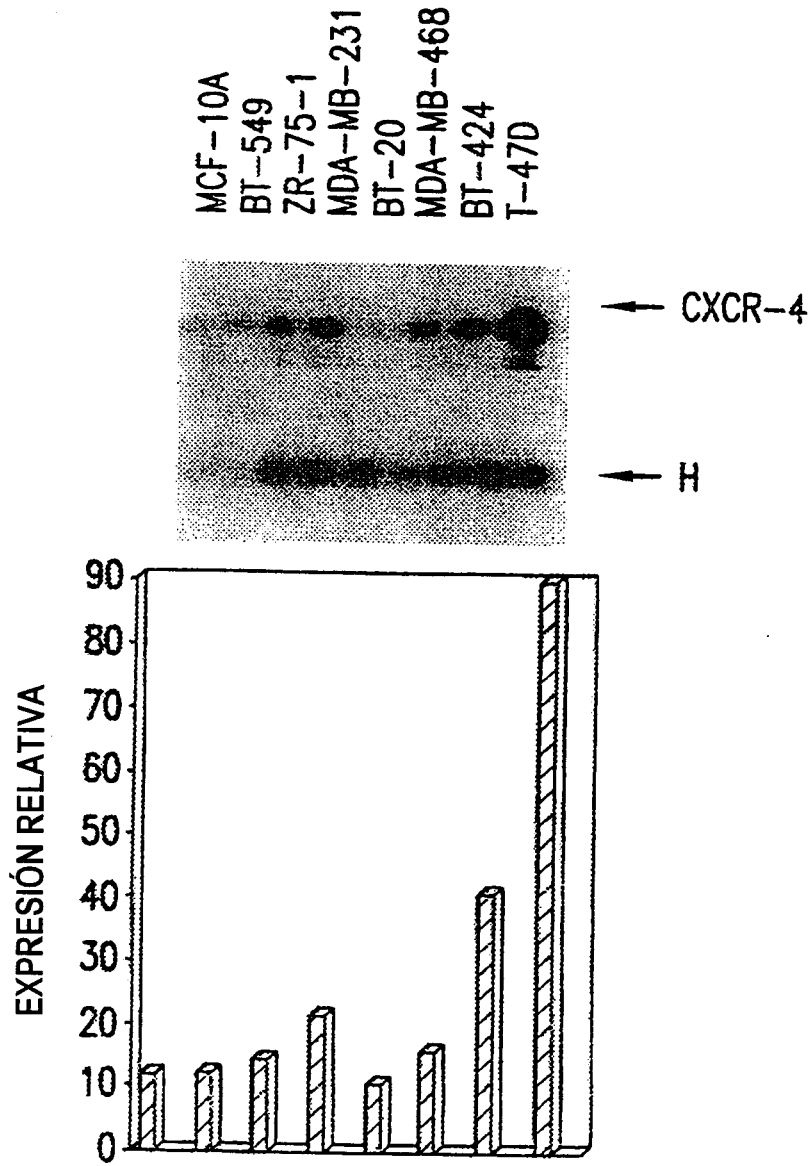


FIG. 4B

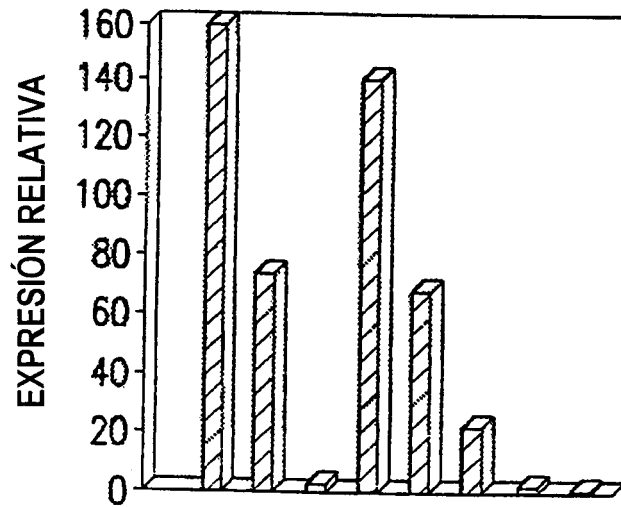
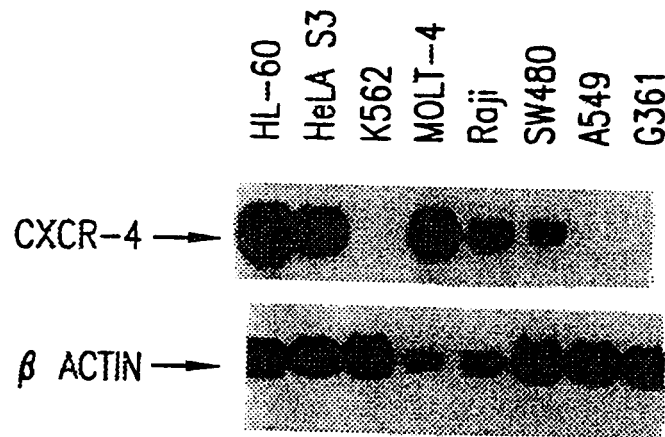


FIG. 5A

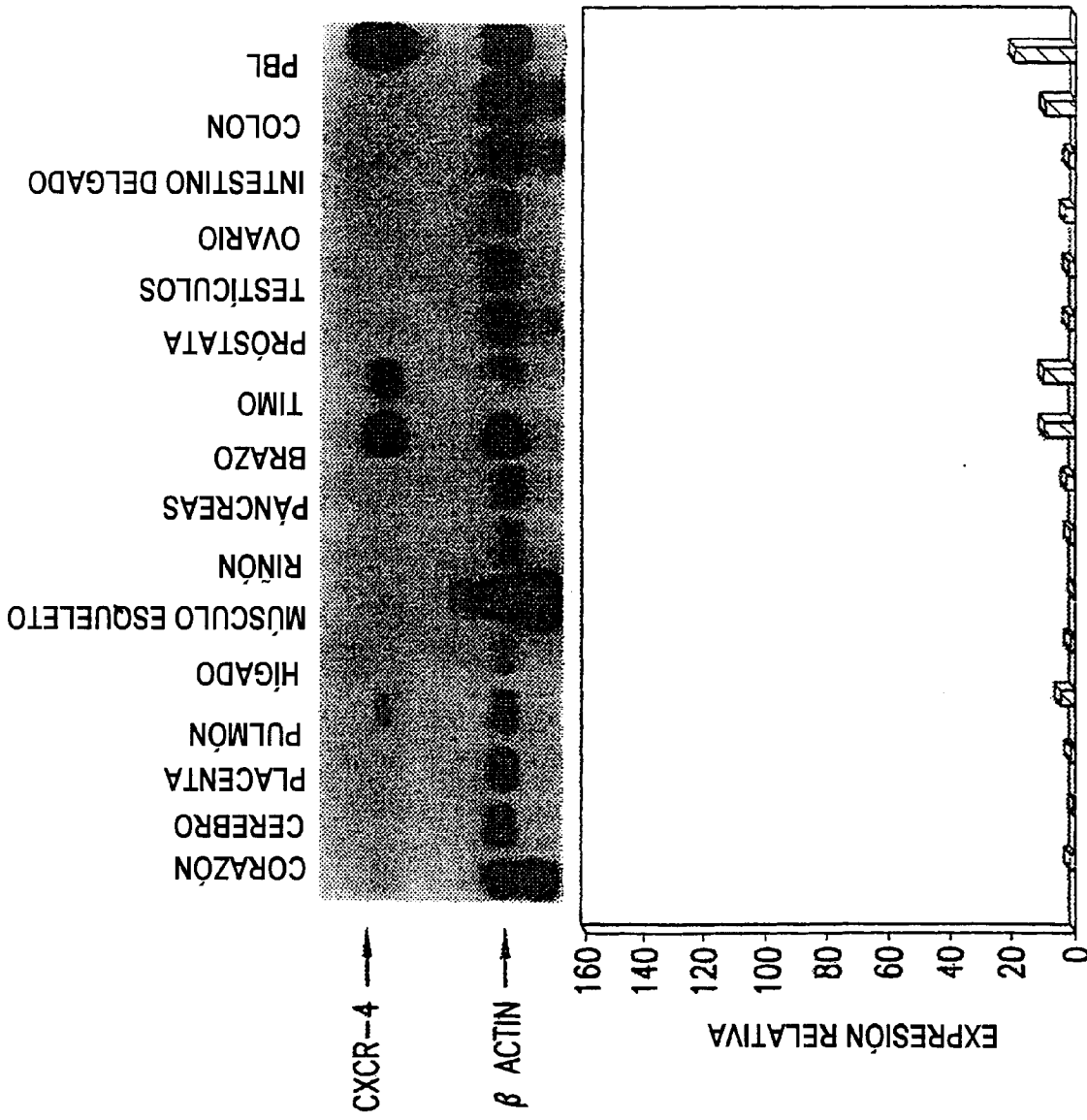


FIG. 5B

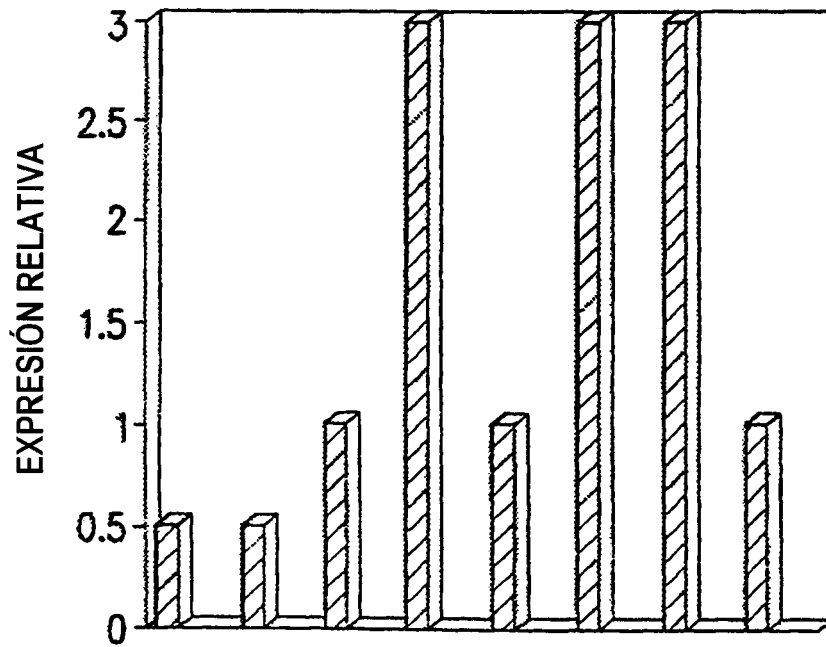
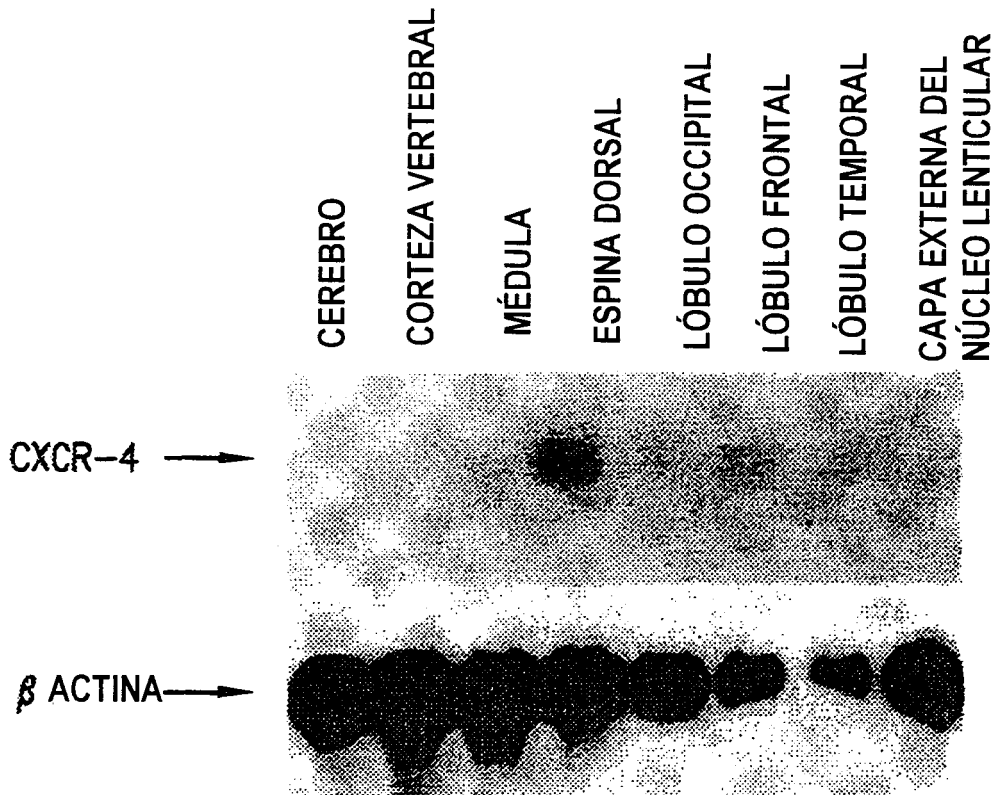


FIG.6

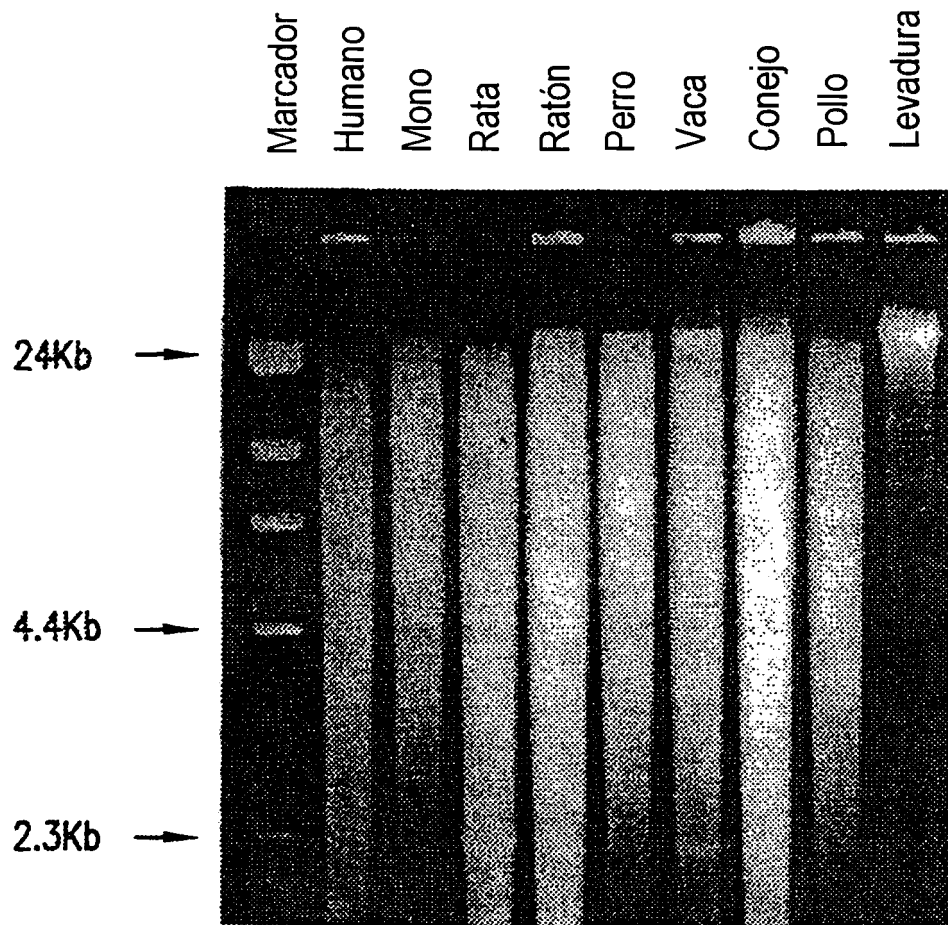


FIG.7A

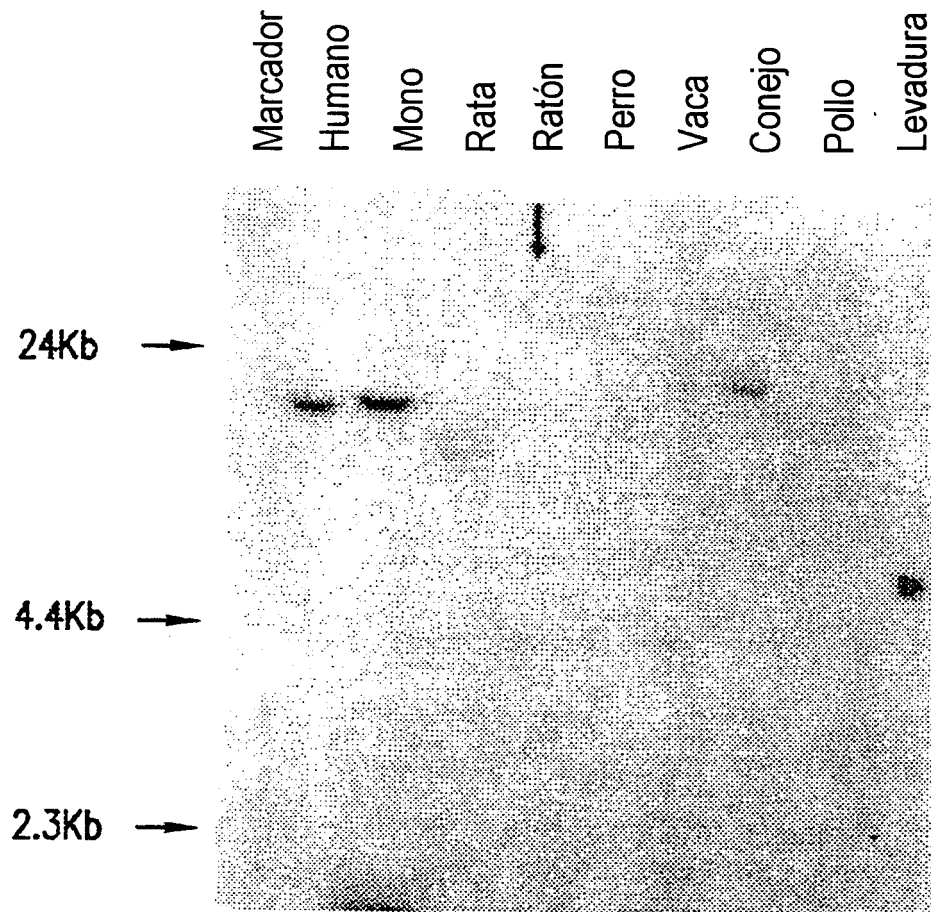


FIG.7B

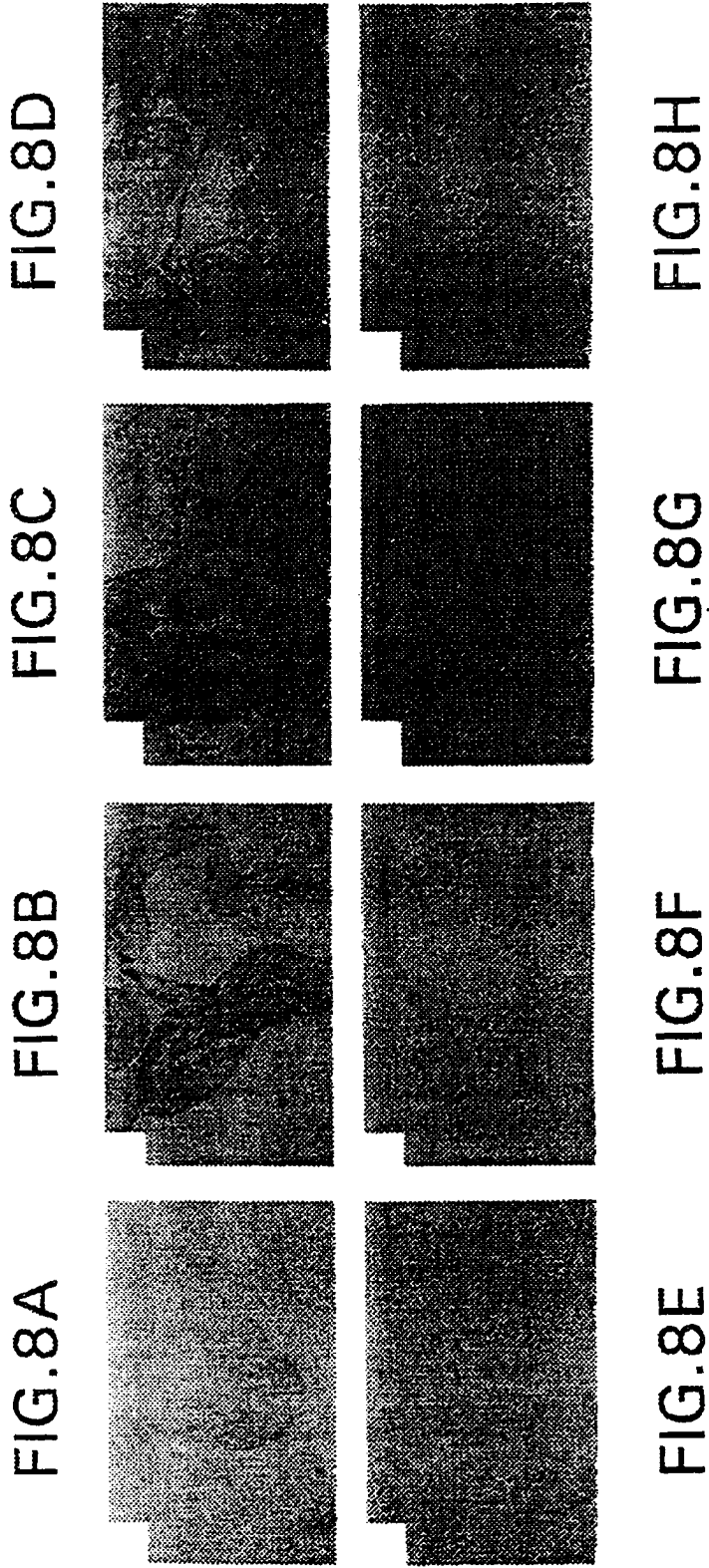


FIG. 8I

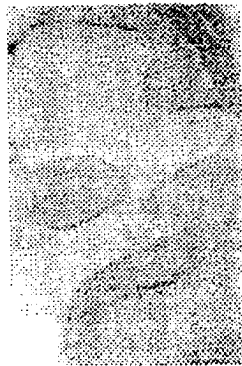


FIG. 8J

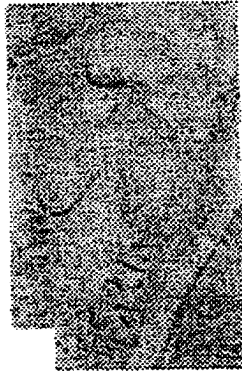


FIG. 8K

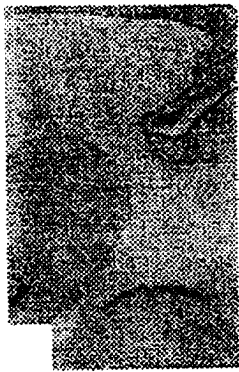


FIG. 8L

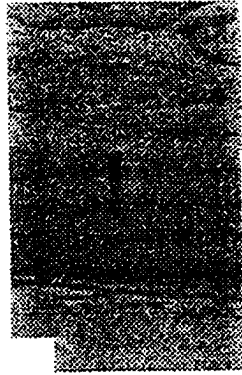


FIG. 8M

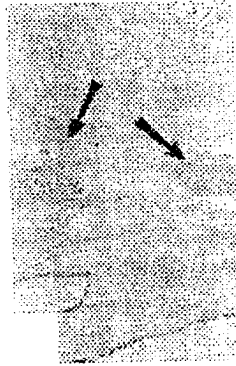


FIG. 8N

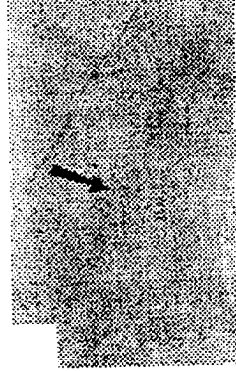


FIG. 8O

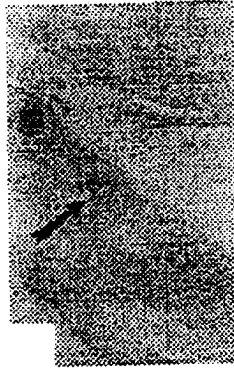


FIG. 8P

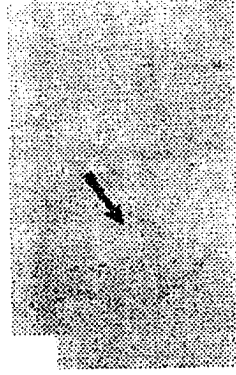


FIG.9B

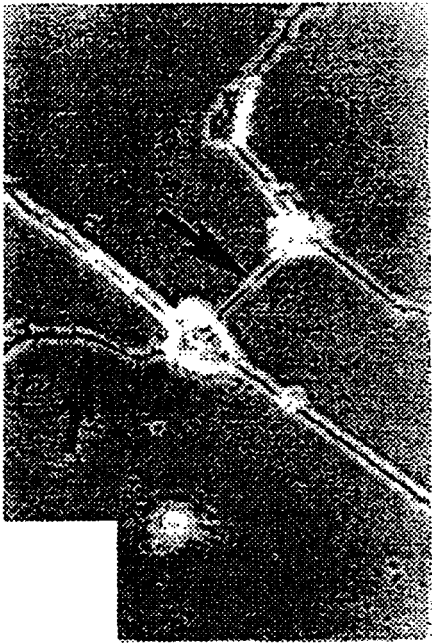


FIG.9D

FIG.9A

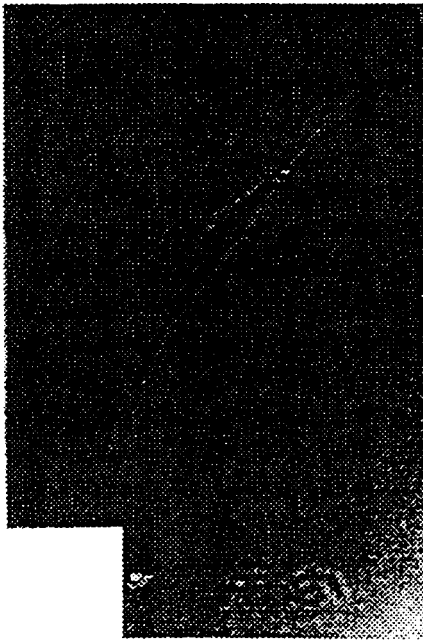


FIG.9C

FIG.10A



FIG.10B



FIG.10C



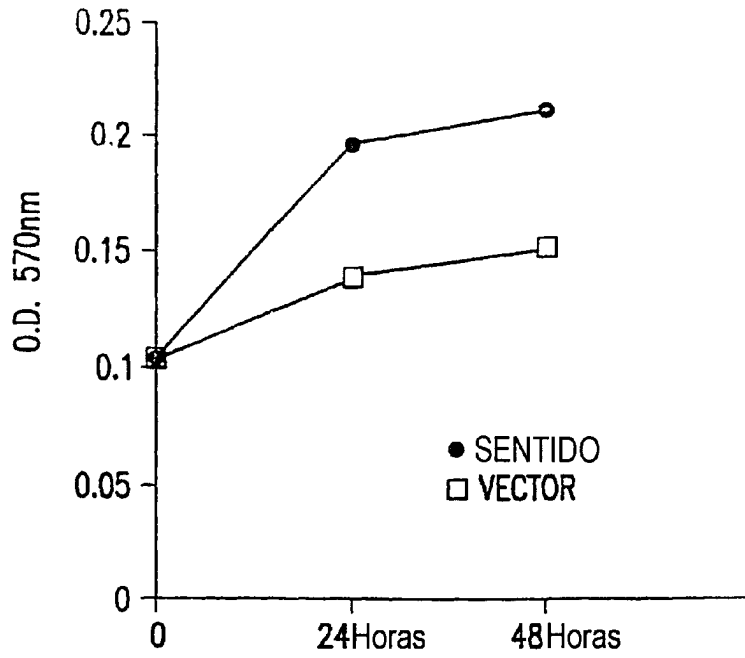


FIG. 11A

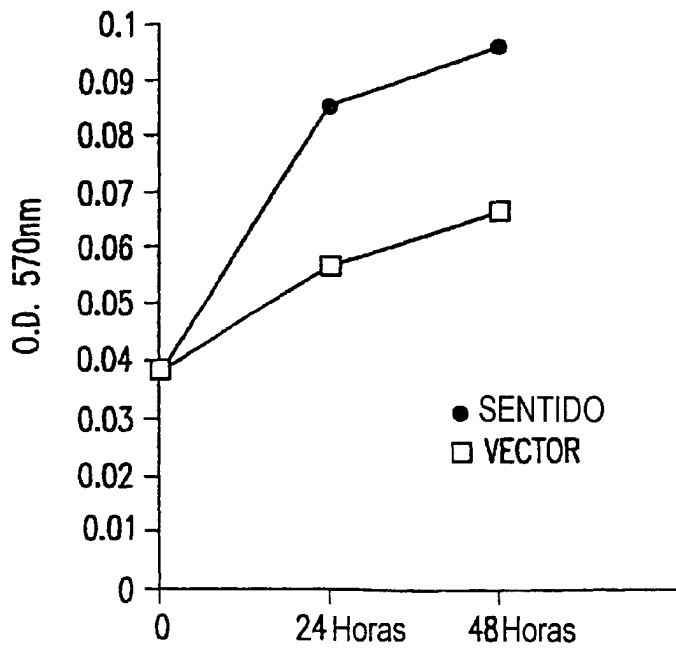


FIG. 11B

FIG.12A

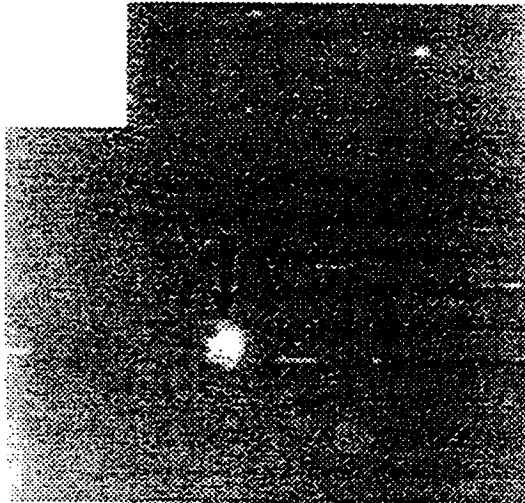


FIG.12B

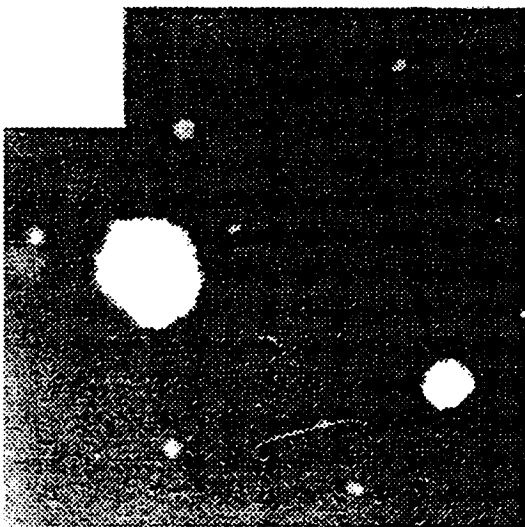


FIG.12C

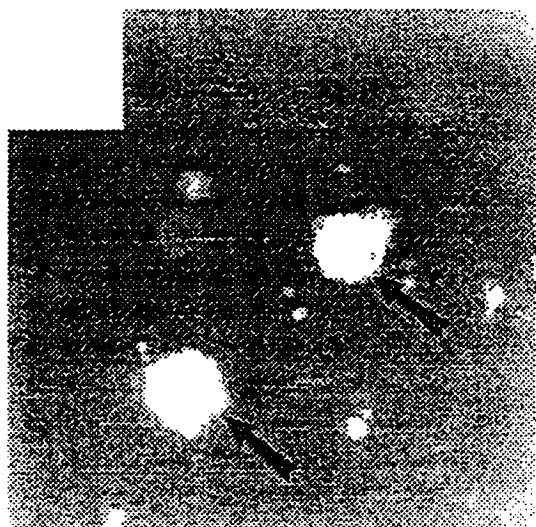


FIG.12D

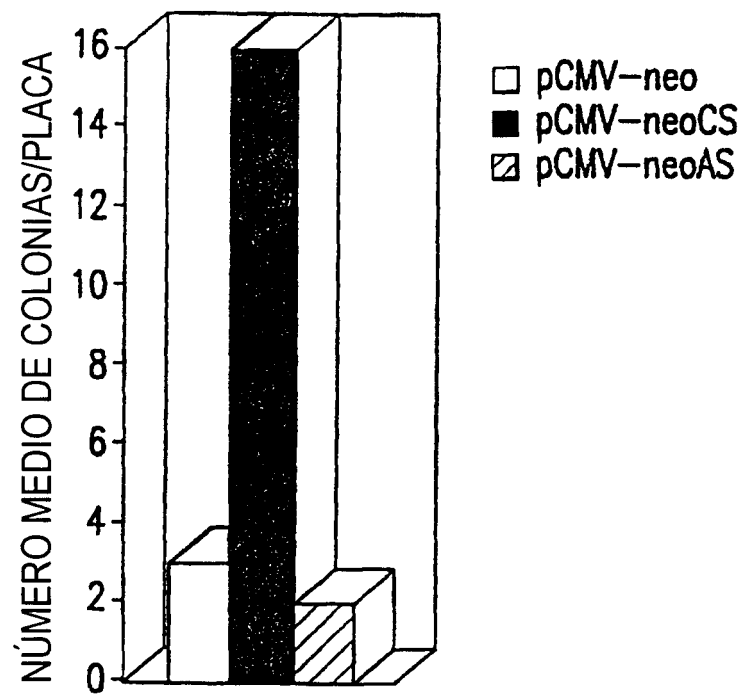


FIG. 12E

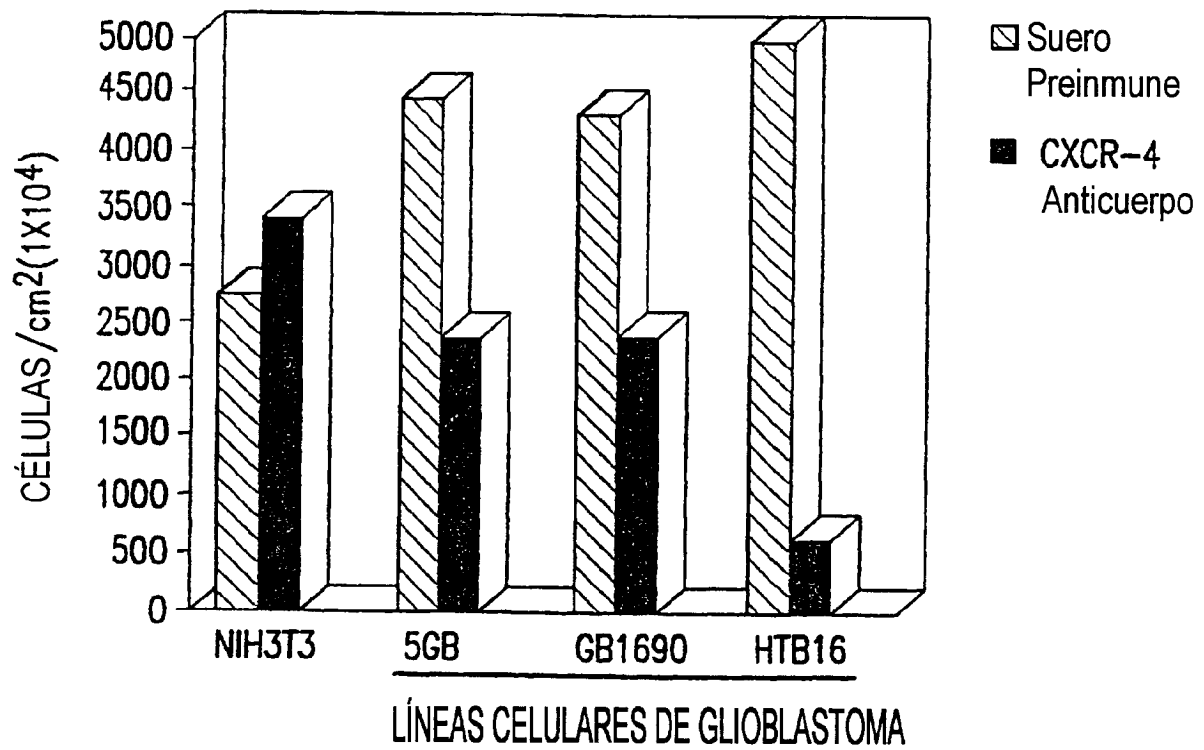


FIG. 13

ES 2 156 581 T1

TGG ATC CCT GCC CTC CTG CTG ACT ATT CCC GAC TTC ATC TTT GCC AAC	528
Trp Ile Pro Ala Leu Leu Leu Thr Ile Pro Asp Phe Ile Phe Ala Asn	
165 170 175	
GTC AGT GAG GCA GAT GAC AGA TAT ATC TGT GAC CGC TTC TAC CCC AAT	576
Val Ser Glu Ala Asp Asp Arg Tyr Ile Cys Asp Arg Phe Tyr Pro Asn	
180 185 190	
GAC TTG TGG GTG GTT GTG TTC CAG TTT CAG CAC ATC ATG GTT GGC CTT	624
Asp Leu Trp Val Val Val Phe Gln Phe Gln His Ile Met Val Gly Leu	
195 200 205	
ATC CTG CCT GGT ATT GTC ATC CTG TCC TGC TAT TGC ATT ATC ATC TCC	672
Ile Leu Pro Gly Ile Val Ile Leu Ser Cys Tyr Cys Ile Ile Ile Ser	
210 215 220	
AAG CTG TCA CAC TCC AAG GGC CAC CAG AAG CGC AAG GCC CTC AAG ACC	720
Lys Leu Ser His Ser Lys Gly His Gln Lys Arg Lys Ala Leu Lys Thr	
225 230 235 240	
ACA GTC ATC CTC ATC CTG GCT TTC TTC GCC TGT TGG CTG CCT TAC TAC	768
Thr Val Ile Leu Ile Leu Ala Phe Phe Ala Cys Trp Leu Pro Tyr Tyr	
245 250 255	
ATT GGG ATC AGC ATC GAC TCC TTC ATC CTC CTG GAA ATC ATC AAG CAA	816
Ile Gly Ile Ser Ile Asp Ser Phe Ile Leu Leu Glu Ile Ile Lys Gln	
260 265 270	
GGG TGT GAG TTT GAG AAC ACT GTG CAC AAG TGG ATT TCC ATC ACC GAG	864
Gly Cys Glu Phe Glu Asn Thr Val His Lys Trp Ile Ser Ile Thr Glu	
275 280 285	
GCC CTA GCT TTC TTC CAC TGT TGT CTG AAC CCC ATC CTC TAT GCT TTC	912
Ala Leu Ala Phe Phe His Cys Cys Leu Asn Pro Ile Leu Tyr Ala Phe	
290 295 300	
CTT GGA GCC AAA TTT AAA ACC TCT GCC CAG CAC GCA CTC ACC TCT GTG	960
Leu Gly Ala Lys Phe Lys Thr Ser Ala Gln His Ala Leu Thr Ser Val	
305 310 315 320	
AGC AGA GGG TCC AGC CTC AAG ATC CTC TCC AAA GGA AAG CGA GGT GGA	1008
Ser Arg Gly Ser Ser Leu Lys Ile Leu Ser Lys Gly Lys Arg Gly Gly	
325 330 335	
CAT TCA TCT GTT TCC ACT GAG TCT GAG TCT TCA AGT TTT CAC TCC AGC T	1057
His Ser Ser Val Ser Thr Glu Ser Glu Ser Ser Ser Phe His Ser Ser	
340 345 350	
AA	1059

FIG. 14B

ES 2 156 581 T1

TCTCCGTCAG CCGCATTGCC CGCTCGGCGT CCGGCCCCCG ACCCGTGCTC GTCCGCCCGC	60
CCGCCCGCCC GCCCGCGCC ATG AAC GCC AAG GTC GTG GTC GTG CTG GTC CTC	112
Met Asn Ala Lys Val Val Val Val Leu Val Leu	
1 5 10	
GTG CTG ACC GCG CTC TGC CTC AGC GAC GGG AAG CCC GTC AGC CTG AGC	160
Val Leu Thr Ala Leu Cys Leu Ser Asp Gly Lys Pro Val Ser Leu Ser	
15 20 25	
TAC AGA TGC CCA TGC CGA TTC TTC GAA AGC CAT GTT GCC AGA GCC AAC	208
Tyr Arg Cys Pro Cys Arg Phe Phe Glu Ser His Val Ala Arg Ala Asn	
30 35 40	
GTC AAG CAT CTC AAA ATT CTC AAC ACT CCA AAC TGT GCC CTT CAG ATT	256
Val Lys His Leu Lys Ile Leu Asn Thr Pro Asn Cys Ala Leu Gln Ile	
45 50 55	
GTA GCC CGG CTG AAG AAC AAC AAC AGA CAA GTG TGC ATT GAC CCG AAG	304
Val Ala Arg Leu Lys Asn Asn Asn Arg Gln Val Cys Ile Asp Pro Lys	
60 65 70 75	
CTA AAG TGG ATT CAG GAG TAC CTG GAG AAA GCT TTA AAC AAG TAAGCACAA	355
Leu Lys Trp Ile Gln Glu Tyr Leu Glu Lys Ala Leu Asn Lys	
80 85	
CAGCCAAAAA GGA CTTTCCG CTAGACCCAC TCGAGGAAAA CTAAAACCTT GTGAGAGATG	415
AAAGGCCAAA GACGTGGGG AGGGGCCCTT AACCATGAGG ACCAGGTGTG TGTGTGGGGT	475
GGGCACATTG ATCTGGGATC GGGCCTGAGG TTTGCAGCAT TTAGACCCTG CATTATAGC	535
ATACGGTATG ATATTGCAGC TTATATTCAT CCATGCCCTG TACCTGTGCA CGTTGGA ACT	595
TTTATTACTG GGGTTTTTCT AAGAAAGAAA TTGTATTATC AACAGCATT TCAAGCAGTT	655
AGTTCCTTCA TGATCATCAC AATCATCATC ATTCTCATT TCATTTTTTA AATCAACGAG	715
TACTTCAAGA TCTGAATTTG GCTTGTTTGG AGCATCTCCT CTGCTCCCCT GGGGAGTCTG	775
GGCACAGTCA GGTGGTGGCT TAACAGGGAG CTGGAAAAAG TGTCTTTTCT TCAGACACTG	835
AGGCTCCCGC AGCAGCGCCC CTCCAAGAG GAAGGCCTCT GTGGCACTCA GATACCGACT	895
GGGCTGGGG CGCCGCCACT GCCTTACCT CCTCTTTCAA ACCTCAGTGA TTGGCTCTGT	955
GGGCTCCATG TAGAAGCCAC TATTACTGGG ACTGTCTCAG AGACCCCTCT CCCAGCTATT	1015
CCTACTCTCT CCCCAGCTCC GAGAGCATGC TTAATCTTGC TTCTGCTTCT CATTCTGTGTA	1075
GCCTGATCAG CGCCGCACCA GCCGGGAAGA GGGTGATTGC TGGGGCTCGT GCCCTGCATC	1135
CCTCTCCTCC CAGGGCCTGC CCCACAGCTC GGGCCCTCTG TGAGATCCGT CTTTGGCCTC	1195
CTCCAGAATG GAGCTGGCCC TCTCCTGGGG ATGTGTAATG GTCCCCTGC TTACCCGCAA	1255

FIG. 15A

AAGACAAGTC	TTTACAGAAT	CAAATGCAAT	TTTAAATCTG	AGAGCTCGCT	TGAGTGA	CTG	1315
GGTTTGTGAT	TGCCTCTGAA	GCCTATGTAT	GCCATGGAGG	CACTAACAAA	CTCTGAGGTT		1375
TCCGAAATCA	GAAGCGAAAA	AATCAGTGAA	TAAACCATCA	TCTTGCCACT	ACCCCTCCT		1435
GAAGCCACAG	CAGGGGTTCA	GGTTCCAATC	AGAAGTGTG	GCAAGGTGAC	ATTCCATGC		1495
ATAGATGCCA	TCCACAGAAG	GTCCTGGTGG	TATTTGTAAC	TTTTTGCAAG	GCATTTTTTT		1555
ATATATATTT	TTGTGCACAT	TTTTTTTTTAC	GATTCTTTAG	AAAACAAATG	TATTTCAAAA		1615
TATATTTATA	GTCCAACAAG	TCATATATAT	GAATGAGAGC	CATATGAATG	TCAGTAGTTT		1675
ATACTTCTCT	ATTATCTCAA	ACTACTGGCA	ATTTGTAAG	AAATATATAT	GATATATAAA		1735
TGTGATTGCA	GCTTTTCAAT	GTTAGCCACA	GTGTATTTTT	TCACTTGAC	TAAAATTGTA		1795
TCAAATGTGA	CATTATATGC	ACTAGCAATA	AAATGCTAAT	TGTTTCATGG	TA		1847

FIG. 15B

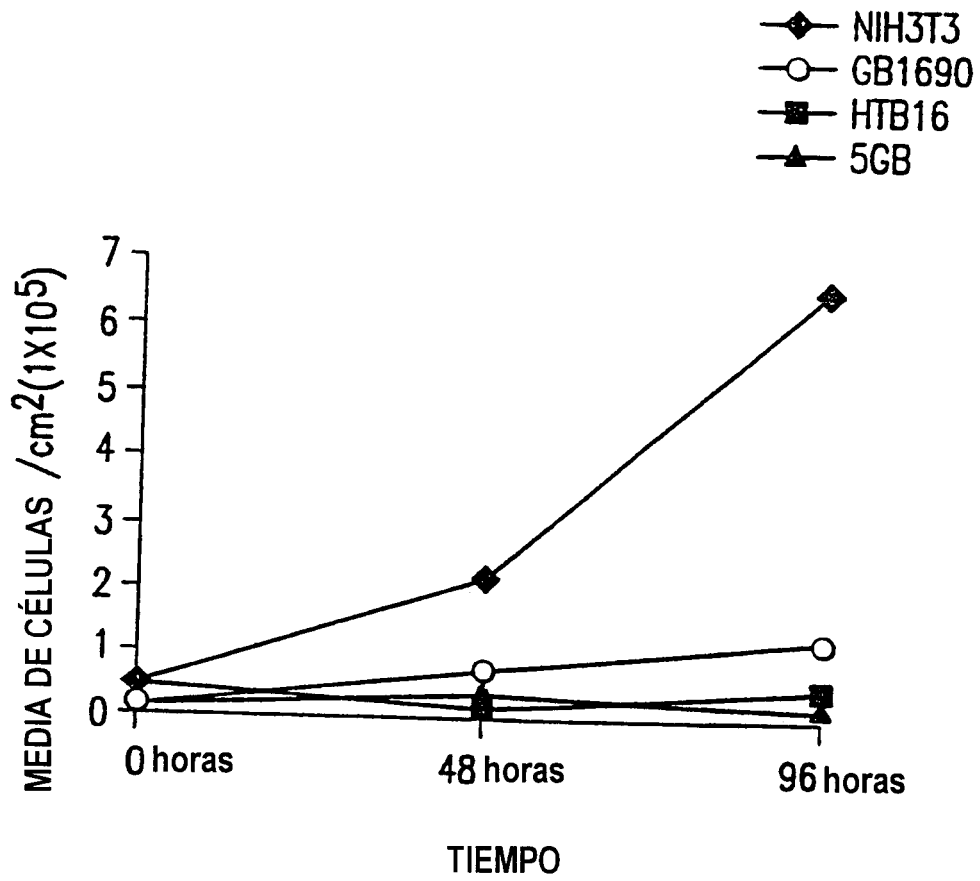


FIG. 16