(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/038454 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: G01N 33/50, C12N 5/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011503

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Oktober 2004 (13.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 47 436.6 13. Oktober 2003 (13.10.2003) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN** [DE/DE]; Senckenberganlage 31, 60325 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **ZEIHER, Andreas, M.** [DE/DE]; Deutschherrnufer 47, 60594 Frankfurt (DE). **HEESCHEN, Christopher** [DE/DE]; Woogstrasse 5, 60431 Frankfurt (DE). **DIMMELER, Stefanie** [DE/DE]; Deutschherrnufer 47, 60594 Frankfurt (DE).

(74) Anwälte: **KRAUSS, Jan, B.** usw.; Boehmert & Boehmert, Pettenkoferstrasse 20-22, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: *IN VITRO* METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR FUNCTIONALITY OF BONE MARROW PRECURSOR CELLS (BMP) AND/OR CIRCULATION PRECURSOR CELLS DERIVED FROM BLOOD (BDP)

(54) Bezeichnung: *IN VITRO* VERFAHREN ZUR DIAGNOSE DER KARDIOVASKULÄREN FUNKTIONALITÄT VON KNOCHENMARKS-VORLÄUFERZELLEN (BMP) UND/ODER BLUT-ABGELEITETER ZIRKULIERENDER VORLÄUFERZELLEN (BDP)

(57) Abstract: The invention relates to an *in vitro* method for the analysis of a sample extracted from a mammal in relation to cardiovascular diseases. Said method comprises the following steps: a) the bone marrow precursor cells (BMP) and/or circulation precursor cells (BDP) derived from blood (BDP) are insulated by means of cell specific surface markers, and b) the cardiovascular functionality of the insulated BMP and/or BDP is examined by means of a suitable migration test. The inventive method can be used in the form of a kit in the field of diagnosis and/or prognosis of cardiovascular diseases, can be used to monitor the therapy thereof and/or for the stratification of cell therapy planted with stem cells and progenitor cells in order to increase perfusion of ischaemic tissue and/or for the regeneration of tissue loss (e.g. heart failure). The invention also relates to an *in vitro* method for the insulation of specific bone marrow precursor cells by means of a suitable migration test. Said BMP and/or BDP can be used in the treatment of cardiovascular diseases, selected from the group comprising stable coronary diseases, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, chronic ischaemic cardiomyopathy (ICMP), dilatative cardiomyopathy (DCM) or other causes of cardiac insufficiency.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein *in vitro* Verfahren zur Analyse einer Probe aus einem Säugetier in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst: a) Isolieren von Knochenmarks-Vorläuferzellen (BMP) und/oder Blut-abgeleiteter zirkulierender Vorläuferzellen (BDP) mittels zellspezifischer Oberflächenmarker, und b) Überprüfung der kardiovaskulären Funktionalität der isolierten BMP und/oder BDP mittels eines geeigneten Migrationstests. Das erfindungsgemässe Verfahren kann als Kit im Rahmen der Diagnose und/oder der Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen, zur Überwachung von deren Therapie und/oder zur Stratifizierung für eine geplante Zelltherapie mit Stamm- und Progenitorzellen zur Steigerung der Perfusion von ischämischen Gewebe bzw. zur Regeneration von Gewebeverlust (z. B. Herzinsuffizienz) abgewendet werden. In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung dann ein *in vitro* Verfahren zur Isolierung von spezifischen Knochenmarks-Vorläuferzellen mittels eines geeigneten Migrationstests. Diese BMP und/oder BDP können erfindungsgemäss zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus stabiler koronarer Herzerkrankung, akutem Koronarsyndrom, akutem Myokardinfarkt, chronischer ischämischer Kardiomyopathie (ICMP), dilatativer Kardiomyopathie (DCM) oder anderer Ursachen einer Herzschwäche verwendet werden.

WO 2005/038454 A1

RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.