

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291681** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.19

(51) Int. Cl. **G16B 40/30** (2019.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.08

(54) **СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С IL-4/IL-13,
ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

(31) **62/945,807; 63/028,919; 20315281.4;
20315450.5**

(72) Изобретатель:
**Молони Клиона Мари, Брайс Пол, Де
Ринальдис Эмануэле (US), Эрнандес
Весино Рамон Антонио (FR), Хименес
Франсиско Хавьер Хименес (US)**

(32) **2019.12.09; 2020.05.22; 2020.11.02;
2020.11.13**

(33) **US; US; EP; EP**

(86) **PCT/US2020/063835**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(87) **WO 2021/119028 2021.06.17**

(71) Заявитель:
САНОФИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ (FR)

(57) Раскрыты способы лечения различных нарушений с помощью антител к IL-4Rα и их фрагментов.



202291681 A1

202291681 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574477EA/019

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИЛ-4/ИЛ-13, ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно предварительной заявке на патент США № 62/945807, поданной 9 декабря 2019 г., предварительной заявке на патент США № 63/028919, поданной 22 мая 2020 г., заявке на европейский патент № 20315280.6, поданной 29 мая, 2020 г., заявке на европейский патент № 20315281.4, поданной 29 мая 2020 г., и заявке на европейский патент № 20315450.5, поданной 13 ноября 2020 г., содержание и раскрытие которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанный файл, созданный 1 декабря 2020 г., включен в виде файла в формате txt с именем 37488-0781_Sequence_Listing.txt, размер которого составляет 15589 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к лечению различных нарушений с помощью антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Интерлейкин-4 (ИЛ-4, также известный как фактор стимуляции В-клеток или BSF-1) стимулирует пролиферацию В-клеток в ответ на низкие концентрации антител, направленных на поверхностный иммуноглобулин. ИЛ-4 обладает широким спектром видов биологической активности, включая стимуляцию роста Т-клеток, тучных клеток, гранулоцитов, мегакариоцитов и эритроцитов. ИЛ-4 индуцирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости класса II на находящихся в состоянии покоя В-клетках и усиливает секрецию изоформ IgE и IgG1 стимулированными В-клетками. Виды биологической активности ИЛ-4 опосредованы специфическими рецепторами клеточной поверхности для ИЛ-4, т. е. альфа-субъединицей рецептора ИЛ-4 человека (hИЛ-4R).

Интерлейкин-13 (ИЛ-13), выступая в качестве плейотропного цитокина, действует через комплекс ИЛ-13R α 1/ИЛ-4R α , индуцируя активационные ответы, которые способствуют развитию воспалительных заболеваний. ИЛ-13 участвует в нескольких стадиях созревания и дифференцировки В-клеток; при этом ИЛ-13 повышает экспрессию CD23 и молекул MHC класса II и способствует осуществлению В-клетками переключения на изотип IgE. ИЛ-13 также подавляет активность макрофагов, тем самым подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело к ИЛ-4R α , которое подавляет передачу сигналов ИЛ-4 и интерлейкина-13 (ИЛ-13). Дупилумаб в настоящее время применяется для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с atopическим

дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, у которых заболевание не контролируется в достаточной мере с помощью назначаемых местных терапевтических средств или в случае, когда применение таких терапевтических средств не рекомендуется. Его также применяют в качестве дополнительного средства поддерживающего лечения у пациентов с астмой со степенью тяжести от умеренной до тяжелой и у пациентов с хроническим риносинуситом с назальным полипозом. Сохраняется потребность в применении антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) для лечения других нарушений.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении новых нарушений, поддающихся лечению с помощью антитела к IL-4R α , такого как дупилумаб. Поддающиеся лечению нарушения, описанные в данном документе, идентифицировали, по меньшей мере первоначально, с использованием нового вычислительного способа, обеспечивающего возможность анализа больших объемов данных относительно популяции пациентов и прогнозирования терапевтического результата лечения с применением антитела к 4R α .

Таким образом, в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, с помощью антитела к рецептору интерлейкина-4. В некоторых случаях способы включают введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях способы включают (a) идентификацию субъекта для лечения с помощью антитела к IL-4R α и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях идентификация субъекта для лечения предусматривает (a) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов; (b)

кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R α , или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию; (с) идентификацию в подмножестве пациентов, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию.

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA).

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности

характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (а) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA). В некоторых случаях способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к рецептору интерлейкина-4, включающий (а) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов; (б) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R, или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию; и (с) введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R, или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, где антитело к IL-4R содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях антитело к IL-4R представляет собой антитело к IL-4R-альфа. В некоторых случаях антитело к IL-4R представляет собой дупилумаб. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R, представляет собой нарушение, связанное с IL-4R-альфа. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой состояние, указанное в таблице 9 или таблице 10. В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий (а) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов; (б) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R α , или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию; и (с) введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), где нарушение,

связанное с IL-4R α , поддается выбору способом машинного обучения. В некоторых случаях способ включает (а) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик;

(с) идентификацию в подмножестве пациентов, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA). В некоторых случаях антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYТ).

В некоторых случаях антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) применяется для предупреждения нарушения, связанного с IL-4R α . В некоторых случаях антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) применяется для предупреждения нарушения, связанного с IL-4R α , с применением раскрытых в данном документе способов. В некоторых случаях антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) применяется для лечения нарушения, связанного с IL-4R α . В некоторых случаях антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) применяется для лечения нарушения, связанного с IL-4R α , с применением раскрытых в данном документе способов. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не представляет собой одно из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA) или любую их комбинацию.

В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является атопическим дерматитом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является астмой. В

некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хроническим риносинуситом с назальным полипозом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является эозинофильным эзофагитом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергией на арахис. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергией на травы. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хронической обструктивной болезнью легких (COPD). В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является узелковой почесухой. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является буллезным пемфигоидом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хронической спонтанной крапивницей (CSU). В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA).

В некоторых случаях раскрыто антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) для применения в предупреждении или лечении нарушения, связанного с кожей, выбранного из группы, состоящей из красного плоского лишая, себорейного дерматита, солнечной крапивницы, витилиго и дисгидротической экземы, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях предупреждение или лечение нарушения, связанного с кожей, включает введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с кожей, или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α содержит варибельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и варибельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

В некоторых случаях показанием, связанным с кожей, является красный плоский лишай. В некоторых случаях показанием, связанным с кожей, является себорейный дерматит. В некоторых случаях показанием, связанным с кожей, является солнечная крапивница. В некоторых случаях показанием, связанным с кожей, является витилиго. В некоторых случаях показанием, связанным с кожей, является дисгидротическая экзема. В некоторых случаях субъектом является человек. В некоторых случаях введение является внутриможным, внутримышечным, внутривенным, подкожным, интраназальным или эпидуральным введением. В некоторых случаях введение является подкожным и осуществляется посредством предварительно заполненного шприца, предварительно заполненной шприц-ручки или автоинъектора. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится на протяжении нескольких доз. В некоторых случаях антитело

к IL-4R α вводится на протяжении двух доз. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В некоторых случаях второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, растворимую форму цитокинового рецептора, антагонист IgE, противоастматический лекарственный препарат или ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых случаях противоастматический лекарственный препарат представлен кортикостероидами, нестероидными средствами, бета-агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ксантинами, флутиказоном, сальметеролом или альбутеролом. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1 или антагонист CTLA-4. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводят до введения второго терапевтического средства, параллельно с ним или после него.

В некоторых случаях в данном документе раскрыто антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитело к IL-4R α) для применения в предупреждении или лечении нарушения, связанного с IL-4R α , где нарушение, связанное с IL-4R α , поддается выбору способом машинного обучения, включающим (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик; (c) идентификацию в подмножестве пациентов, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (c), при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой чесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA); и при этом антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях предупреждение или лечение нарушения, связанного с IL-4R α , включает введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного

с IL-4R α , или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию. В некоторых случаях антитело к IL-4R α содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой нарушение, связанное с кожей, аллергическую реакцию, артрит, нарушение, связанное с носовой полостью, нарушение, связанное с легкими, нарушение, связанное с кровью, нарушение, связанное с глазами, нарушение, связанное с пищеводом, нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, нарушение, связанное с почками, нарушение, связанное с предстательной железой, болезнь Кавасаки, нарушение, связанное со щитовидной железой, нарушение, связанное с кровеносными сосудами, нарушение, связанное с беременностью, или рак.

В некоторых случаях нарушение, связанное с кожей, выбрано из группы, состоящей из дисгидротической экземы, красного плоского лишая, себорейного дерматита, солнечной крапивницы, витилиго, акне, многоформной эритемы, розового лишая, буллезного эпидермолиза, герпетического дерматита, аллергического контактного дерматита, хронической экземы рук, нуммулярного дерматита, склеродермии, системной склеродермии, гипертрофического рубцевания, инфекций кожи, очаговой алопеции и синдрома Нетертона.

В некоторых случаях аллергическая реакция выбрана из группы, состоящей из гиперчувствительности к молочному продукту, яйцу, пшенице, сое, кукурузе, рыбе, раковинным моллюскам и ракообразным, древесному ореху, говядине, курице, овсу, ячменю, свинине, стручковой фасоли, яблоку или ананасу и гиперчувствительности к яду насекомых, материалу растительного происхождения, химическим соединениям, лекарственному препарату или перхоти животных.

В некоторых случаях нарушение, связанное с легкими, выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, цирроза легких, хронической фиброзной болезни легких, кистозного фиброза, аллергического бронхолегочного микоза, блеомицин-индуцированных пневмопатии и фиброза, легочного альвеолярного протеиноза, респираторного дистресс-синдрома взрослых, саркоидоза, туберкулеза или аспирина-индуцированного респираторного заболевания.

В некоторых случаях нарушение, связанное с кровью, выбрано из группы, состоящей из серповидноклеточного заболевания, синдрома Чарга-Стросса, их комбинации, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, волчанки (системной красной волчанки), синдрома антифосфолипидных антител (APS) и аутоиммунной гемолитической анемии.

В некоторых случаях нарушение, связанное с глазами, выбрано из группы, состоящей из синдрома Шегрена, аутоиммунного увеита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, атопического кератоконъюнктивита (АКС), сухости глаз, блефарита, блефароконъюнктивита, рубцующегося пемфигоида, язвы роговицы

Мурена, синдрома Фогта-Коянаги-Харада, симпатической офтальмии, факоанафилактического эндофтальмита и сухого кератоконъюнктивита (KCS).

В некоторых случаях нарушение, связанное с пищеводом, или нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, выбрано из группы, состоящей из пищевода Барретта, эозинофильного гастрита, ахалазии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), язвенного колита, болезни Уиппла и болезни Бехчета или гранулематоза Вегенера. В некоторых случаях нарушение, связанное с почками, выбрано из группы, состоящей из нефроза, гломерулонефрита и синдрома Гудпасчера. В некоторых случаях нарушение, связанное с предстательной железой, представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или синдром хронического простатита.

В некоторых случаях рак представлен видами кожной Т-клеточной лимфомы.

В некоторых случаях нарушение, связанное со щитовидной железой, представляет собой болезнь Хашимото или болезнь Грейвса.

В некоторых случаях нарушение, связанное с кровеносными сосудами, представляет собой васкулит, узелковый полиартериит, волчанку или синдром антифосфолипидных антител (APS).

В некоторых случаях нарушение, связанное с беременностью, выбрано из группы, состоящей из антифосфолипидного синдрома, иммунной тромбоцитопении и преэклампсии.

В некоторых случаях субъектом является человек. В некоторых случаях введение является внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным, подкожным, интраназальным или эпидуральным введением. В некоторых случаях введение является подкожным и осуществляется посредством предварительно заполненного шприца, предварительно заполненной шприц-ручки или автоинъектора. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится на протяжении нескольких доз. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится на протяжении двух доз. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение второго терапевтического средства. В некоторых случаях второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, растворимую форму цитокинового рецептора, антагонист IgE, противоастматический лекарственный препарат или ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых случаях противоастматический лекарственный препарат представлен кортикостероидами, нестероидными средствами, бета-агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ксантинами, флутиказоном, сальметеролом или альбутеролом. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1 или антагонист CTLA-4. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводят до введения второго терапевтического средства, параллельно с ним или после него.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α содержит варибельную область тяжелой

цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой аллергическую реакцию. В некоторых случаях аллергическая реакция представляет собой гиперчувствительность к пищевому продукту, выбранному из молочного продукта, яйца, пшеницы, сои, кукурузы, рыбы, раковинных моллюсков и ракообразных, арахиса, древесного ореха, говядины, курицы, овса, ячменя, свинины, зеленой фасоли, яблока и ананаса. В некоторых случаях аллергическая реакция представляет собой гиперчувствительность к яду насекомых, материалу растительного происхождения, химическим соединениям, лекарственному препарату или перхоти животных.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой артрит.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой астму.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой нарушение, связанное с носовой полостью. В некоторых случаях нарушение, связанное с носовой полостью, представляет собой назальный полипоз. В некоторых случаях нарушение, связанное с носовой полостью, представляет собой синусит. В некоторых случаях нарушение, связанное с носовой полостью, представляет собой ринит.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой нарушение, связанное с легкими. В некоторых случаях нарушение, связанное с легкими, представляет собой фиброз легких или цирроз легких. В некоторых случаях нарушение, связанное с легкими, выбрано из хронической фиброзной болезни легких, кистозного фиброза, аллергического бронхолегочного микоза, хронической обструктивной болезни легких, блеомицин-индуцированных пневмопатии и фиброза, легочного альвеолярного протеиноза, респираторного дистресс-синдрома взрослых, саркоидоза, туберкулеза, аспирина-индуцированного респираторного заболевания или их комбинации.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой нарушение, связанное с кровью. В некоторых случаях нарушение, связанное с кровью, представляет собой серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса или их комбинацию.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой нарушение, связанное с глазами. В некоторых случаях нарушение, связанное с глазами, выбрано из синдрома Шегрена, аутоиммунного увеита, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, атопического кератоконъюнктивита или их комбинации.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой нарушение, связанное с пищеводом. В некоторых случаях показание, связанное с пищеводом, выбрано из пищевода Барретта, эозинофильного эзофагита, эозинофильного гастрита или их комбинации.

В некоторых случаях нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, является показанием,

связанным с кожей. В некоторых случаях нарушение, связанное с кожей, выбрано из атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, герпетического дерматита, дисгидротической экземы, хронической экземы рук, нуммулярного дерматита, склеродермии, системной склеродермии, гипертрофического рубцевания, крапивницы, инфекций кожи, очаговой алопеции, узелковой чесотки, буллезного пемфигоида, синдрома Нетертона или их комбинации.

В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом. В некоторых случаях нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляет собой язвенный колит или болезнь Уиппла.

В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой нарушение, связанное с почками. В некоторых случаях нарушение, связанное с почками, представляет собой нефроз.

В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой болезнь Грейвса. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой болезнь Кавасаки. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой преэклампсию.

В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой рак. В некоторых случаях рак представлен видами кожной Т-клеточной лимфомы.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, выбранного из группы, состоящей из фиброза легких, включая хроническую фиброзную болезнь легких, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, неспецифический интерстициальный пневмонит, идиопатический фиброз легких, гиперчувствительный пневмонит, криптогенную организующую пневмонию (COP), острый интерстициальный пневмонит, десквамативный интерстициальный пневмонит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный альвеолярный протеиноз, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), асбестоз, саркоидоз, туберкулез и аспирин-индуцированное респираторное заболевание, и при этом антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий

введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с кровью, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с кровью, представляет собой серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, волчанку (системную красную волчанку), синдром антифосфолипидных антител (APS) или аутоиммунную гемолитическую анемию.

В некоторых случаях в данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с глазами, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с глазами, представляет собой сухость глаз, блефарит, блефароконъюнктивит, рубцующийся пемфигоид, язву роговицы Мурена, синдром Фогта-Коянаги-Харада, симпатическую офтальмию, факоанафилактический эндофтальмит, сухой кератоконъюнктивит (KCS) или атопический кератоконъюнктивит (АКС).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с пищеводом, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY);

CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с пищеводом, представляет собой ахалазию или

гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с кожей, выбранного из аллергического контактного дерматита, герпетиформного дерматита, дисгидротической экземы, хронической экземы рук, нуммулярного дерматита, склеродермии, системной склеродермии, дерматомиозита, буллезного эпидермолиза, гипертрофического рубцевания, крапивницы, кожных инфекций, очаговой алопеции, узелковой чесотки, буллезного пемфигоида или синдрома Нетертона, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с желудочно-кишечным трактом, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляет собой язвенный колит, болезнь Бехета, гранулематоз Вегенера или GERD.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с почками, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области

легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с почками, представляет собой нефроз, гломерулонефрит или синдром Гудпасчера.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с предстательной железой, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с предстательной железой, представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы (BPH) или синдром хронического простатита.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного со щитовидной железой, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY);

CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное со щитовидной железой, представляет собой болезнь Хашимото.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с кровеносными сосудами, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4

(QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с кровеносными сосудами, представляет собой васкулит, узелковый полиартериит, волчанку или синдром антифосфолипидных антител (APS).

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, связанного с беременностью, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях нарушение, связанное с беременностью, представляет собой антифосфолипидный синдром или иммунную тромбоцитопению.

В данном документе также раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию рака, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях рак представляет собой кожную Т-клеточную лимфому.

В некоторых случаях субъектом является человек.

В некоторых случаях введение является внутрикожным, внутримышечным, внутривенным, подкожным, интраназальным или эпидуральным введением. В некоторых случаях введение является подкожным. В некоторых случаях введение осуществляется посредством предварительно заполненного шприца. В некоторых случаях введение осуществляется посредством предварительно заполненной шприц-ручки. В некоторых случаях введение осуществляется посредством автоинъектора. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится на протяжении нескольких доз. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится на протяжении двух доз. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводится в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента.

В некоторых случаях раскрытые в данном документе способы дополнительно включают введение второго терапевтического средства. В некоторых случаях второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, растворимую форму цитокинового рецептора, антагонист IgE, противоастматический лекарственный препарат или ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых случаях противоастматический лекарственный препарат представлен кортикостероидами, нестероидными средствами, бета-агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ксантинами, флутиказоном, сальметеролом или альбутеролом. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1 или антагонист CTLA-4. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводят до введения второго терапевтического средства. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводят параллельно с введением второго терапевтического средства. В некоторых случаях антитело к IL-4R α вводят после введения второго терапевтического средства.

В некоторых случаях в данном документе раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R α , для применения в лечении заболевания. В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R α , для применения в лечении одного или нескольких заболеваний или нарушений, как раскрыто в данном документе.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показанию, связанному с легкими. В некоторых случаях показание, связанное с легкими, представляет собой фиброз легких, включая хроническую фиброзную болезнь легких, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, неспецифический интерстициальный пневмонит, идиопатический легочный фиброз, гиперчувствительный пневмонит, криптогенную организующую пневмонию (COP), острый интерстициальный пневмонит, десквамативный интерстициальный пневмонит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный альвеолярный протеиноз, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), асбестоз, саркоидоз, туберкулез и аспирин-индуцированное респираторное заболевание.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с кровью. В некоторых случаях показание, связанное с кровью, представляет собой серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, волчанку (системную красную волчанку), синдром антифосфолипидных антител (APS) или аутоиммунную гемолитическую анемию.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с глазами. В некоторых случаях показание, связанное с глазами, представляет собой синдром Шегрена, аутоиммунный увеит или атопический

кератоконъюнктивит (АКС).

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с пищеводом. В некоторых случаях показание, связанное с пищеводом, представляет собой пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит или эозинофильный гастрит.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с кожей. В некоторых случаях показание, связанное с кожей, представляет собой атопический дерматит (AD), аллергический контактный дерматит, герпетиформный дерматит, дисгидротическую экзему, хроническую экзему рук, нуммулярный дерматит, склеродермию, гипертрофическое рубцевание, крапивницу, кожные инфекции, очаговую алопецию, узелковую чесуху, буллезный пемфигоид, синдром Нетертона или другое дерматологическое состояние.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с желудочно-кишечным трактом. В некоторых случаях показание, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляет собой язвенный колит или болезнь Уиппла.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с почками. В некоторых случаях показание, связанное с почками, представляет собой нефроз.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH). В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении болезни Грейвса. В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении преэклампсии.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении рака. В некоторых случаях рак представляет собой кожную Т-клеточную лимфому (CTCL).

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в повышении эффективности вакцины.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении аллергии. В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении астмы. В

некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении артрита.

В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении по показаниям, связанным с носовой полостью. В некоторых случаях показание, связанное с носовой полостью, представляет собой назальный полипоз, синусит или ринит.

В некоторых случаях в данном документе раскрыты варианты применения композиции, содержащей антитело к IL-4R α , в изготовлении лекарственного препарата для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, как раскрыто в данном документе.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показанию, связанному с легкими. В некоторых случаях показание, связанное с легкими, представляет собой фиброз легких, включая хроническую фиброзную болезнь легких, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, неспецифический интерстициальный пневмонит, идиопатический легочный фиброз, гиперчувствительный пневмонит, криптогенную организующую пневмонию (COP), острый интерстициальный пневмонит, десквамативный интерстициальный пневмонит, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный альвеолярный протеиноз, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), асбестоз, саркоидоз, туберкулез и аспириин-индуцированное респираторное заболевание.

В некоторых случаях в данном документе раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с кровью. В некоторых случаях показание связанное с кровью, представляет собой серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, волчанку (системную красную волчанку), синдром антифосфолипидных антител (APS) или аутоиммунную гемолитическую анемию.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с глазами. В некоторых случаях показание, связанное с глазами, представляет собой синдром Шегрена, аутоиммунный увеит или атопический кератоконъюнктивит (АКС).

В некоторых случаях в данном документе раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с пищеводом. В некоторых случаях показание, связанное с пищеводом, представляет собой пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит или эозинофильный гастрит.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для

лечения по показаниям, связанным с кожей. В некоторых случаях показание, связанное с кожей, представляет собой атопический дерматит (AD), аллергический контактный дерматит, герпетиформный дерматит, дисгидротическую экзему, хроническую экзему рук, нуммулярный дерматит, склеродермию, системную склеродермию, гипертрофическое рубцевание, крапивницу, кожные инфекции, очаговую алопецию, узелковую чесуху, буллезный пемфигоид или синдром Нетертона.

В некоторых случаях в данном документе раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с желудочно-кишечным трактом. В некоторых случаях показание, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляет собой язвенный колит или болезнь Уиппла.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с почками. В некоторых случаях показание, связанное с почками, представляет собой нефроз.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (BPH). В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении болезни Грейвса. В некоторых случаях раскрыты композиции, содержащие антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), для применения в лечении преэклампсии.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых случаях рак представляет собой кожную T-клеточную лимфому (CTCL).

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для усиления эффективности вакцины.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения аллергии. В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения астмы. В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения артрита.

В некоторых случаях раскрыты варианты применения композиций, содержащих антитело к IL-4R α (например, дупилумаб), в изготовлении лекарственного препарата для лечения по показаниям, связанным с носовой полостью. В некоторых случаях показание, связанное с носовой полостью, представляет собой назальный полипоз, синусит или

ринит.

Все публикации, патенты, патентные заявки и информация, доступные в сети Интернет и упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или элемент информации были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации, патенты, патентные заявки и элементы информации, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в описании, предусматривается, что данное описание заменяет собой любой такой противоречащий материал и/или имеет преимущественную силу над ним.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в данном документе для применения в настоящем изобретении; при этом также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Если значения описываются в виде диапазонов, следует понимать, что описание включает раскрытие всех возможных поддиапазонов в пределах таких диапазонов, а также конкретных числовых значений, попадающих в такие диапазоны, независимо от того, являются ли конкретное числовое значение или конкретный поддиапазон непосредственно указанными.

Термин “каждый” при его использовании в отношении набора элементов предназначен для идентификации отдельного элемента в наборе, но не обязательно относится к каждому элементу в наборе, если непосредственно не указано иное или если контекст использования явным образом указывает на обратное.

В данном документе описаны различные аспекты признаков настоящего изобретения. Однако следует понимать, что такие аспекты представлены лишь в качестве примера, и для специалистов в данной области техники могут быть очевидны многочисленные вариации, изменения и замены, не выходящие за рамки объема настоящего изобретения. Также следует понимать, что различные альтернативы конкретным аспектам, описанным в данном документе, также входят в объем настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** представлена диаграмма, иллюстрирующая пример системы обработки данных для перепрофилирования лекарственных средств.

На **фиг. 2** представлена блок-схема, иллюстрирующая пример способа перепрофилирования лекарственных средств.

На **фиг. 3** представлена диаграмма, иллюстрирующая эксперимент с использованием систем и способов, изложенных в данном описании.

На **фиг. 4** представлена диаграмма, иллюстрирующая упорядоченный список

признаков для входных данных, на основе которых создавался вектор признаков, используемый для кластеризации. Вектор признаков был создан с использованием анализа множественных соответствий (МСА).

На **фиг. 5** представлена блок-схема иллюстративной компьютерной системы, используемой для обеспечения вычислительных функций, ассоциированных с описанными алгоритмами, способами, функциями, процессами, потоками и процедурами, описанными в настоящем изобретении.

На **фиг. 6A-6D** показаны первые 30 показаний, основанные на совместном появлении с по меньшей мере одним из четырех референтных “иммунологических состояний”, представленных астмой, атопическим дерматитом, синдромом гипериммуноглобулинемии E (IgE) и более широким составным иммунологическим показателем.

На **фиг. 7A-7D** показано повторное ранжирование первых 30 новых показаний в каждой референтной группе после исключения показаний, о которых уже известно, что они присутствуют в клинических испытаниях, включая испытания, инициированные исследователем (ИТ). Показания, выделенные курсивом, встречаются более чем в одной референтной группе.

На **фиг. 8** представлено описание способа машинного обучения для создания когорты с меткой дупи-соответствующий.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение основано, по меньшей мере частично, на обнаружении того, что дупилумаб (т. е. DUPIXENT[®]) можно использовать для лечения различных нарушений в дополнение к тем, которые в настоящее время одобрены FDA. Варианты применения дупилумаба, одобренные FDA, включают, например, (1) лечение взрослых пациентов с атопическим дерматитом со степенью тяжести от умеренной до тяжелой, у которых заболевание не контролируется в достаточной мере с помощью назначаемых местных терапевтических средств или в случае, когда применение таких терапевтических средств не рекомендуется; (2) применение совместно с другими лекарственными препаратами от астмы для поддерживающего лечения эозинофильной астмы со степенью тяжести от умеренной до тяжелой или астмы, зависящей от пероральных стероидов, у людей в возрасте 12 лет и старше, у которых астма не контролируется с помощью текущих применяемых ими лекарственных препаратов от астмы; и (3) применение совместно с другими лекарственными препаратами для лечения хронического риносинусита с назальным полипозом у взрослых, у которых заболевание не поддается контролю.

Новые показания, которые являются предметом настоящего описания, были по меньшей мере частично идентифицированы с использованием вычислительных способов, которые обеспечивают анализ данных, полученных от миллионов пациентов, и прогнозирование терапевтических результатов для конкретных лекарственных средств. Исходя из этих прогнозов, авторы настоящего изобретения разработали способы лечения

различных заболеваний и нарушений, описанных в данном документе, с применением антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Как используется в данном документе, “IL-4” представляет собой плейотропный цитокин, продуцируемый активированными T-клетками, который является лигандом для рецептора интерлейкина 4. Рецептор интерлейкина 4 (IL-4R) также связывается с IL-13, что может способствовать многим перекрывающимся функциям цитокинов IL-4 и IL-13. Было показано, что STAT6, переносчик сигнала и активатор транскрипции, играет центральную роль в опосредовании иммунорегуляторного сигнала IL-4. Наряду с IL-13, IL-4 играет важную роль в регуляции ответов лимфоцитов, миелоидных клеток и клеток, не являющихся гемопоэтическими. В случае T-клеток IL-4 индуцирует дифференцировку наивных CD4 T-клеток в клетки Th2. В случае B-клеток IL-4 управляет переключением класса иммуноглобулинов (Ig) на IgG1 и IgE. В случае макрофагов IL-4 индуцирует альтернативную активацию макрофагов.

Термин “IL-4R человека” (hIL-4R) означает цитокиновый рецептор человека, который специфически связывает интерлейкин-4 (IL-4). Термин “интерлейкин-13 человека” (hIL-13) относится к цитокину человека, который специфически связывает рецептор IL-13, а “комплекс hIL-13/hIL-13R1” относится к комплексу, образуемому при связывании hIL-13 с комплексом hIL-13R1, при этом данный комплекс связывает рецептор hIL-4 с иницированием биологической активности.

Используемый в данном документе термин “антитело к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4” (или антитело к IL-4R, антитело к IL-4R α , антитело к hIL-4R или антитело к hIL-4R α) относится к антителу, которое связывается с IL-4 (или IL-4R α) и подавляет его функцию.

“Дупилумаб” (или “DUPIXENT[®]”) представляет собой антагонист альфа-субъединицы рецептора интерлейкина-4 (IL-4). Дупилумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело подкласса иммуноглобулинов G4, которое подавляет передачу сигналов IL-4 и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с альфа-субъединицей рецептора IL-4, которая является общей для IL-4- и IL-13-рецепторных комплексов. Дупилумаб подавляет передачу сигналов IL-4 через рецептор 1 типа и передачу сигналов как IL-4, так и IL-13 через рецептор 2 типа. Блокируя альфа-субъединицу IL-4R, дупилумаб подавляет ответы, индуцированные цитокинами IL-4 и IL-13, включая высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и иммуноглобулина E.

Используемый в данном документе термин “антитело” относится к молекулам иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи, представляющие собой две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR или VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена, представляющие собой CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (LCVR или VL) и константную область легкой цепи.

Константная область легкой цепи содержит один домен (CL1). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на гипервариабельные области, называемые определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Термин “антигенсвязывающий фрагмент” антитела (в качестве альтернативы называемый “антигенсвязывающая часть” или “фрагмент антитела”) относится к фрагменту антитела, который сохраняет способность специфически связываться с антигеном (например, hIL-4R). Было показано, что антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Иллюстративные антигенсвязывающие фрагменты включают (i) Fab-фрагмент, представляющий собой моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL1 и CH1; (ii) фрагмент F(ab')₂, представляющий собой бивалентный фрагмент, содержащий два фрагмента F(ab)', связанные дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), который состоит из домена VH; и (vi) CDR. Кроме того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, их можно соединить, используя рекомбинантные способы, с помощью синтетического линкера, что позволяет получать их в виде одной непрерывной цепи, в которой области VL и VH объединяются в пару с образованием моновалентных молекул (известных как одноцепочечные Fv (scFv); см., например, Bird et al. (1988) Science 242:423-426; и Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Такие одноцепочечные антитела также охватываются термином “антигенсвязывающий фрагмент” антитела. Также охватываются другие формы одноцепочечных антител, такие как диатела (см., например, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448). Более подробное описание антигенсвязывающих фрагментов, применимых в настоящем изобретении, представлено ниже.

“Нейтрализующее” или “блокирующее” антитело относится к антителу, связывание которого с hIL-4Rα приводит к подавлению биологической активности hIL-4 и/или hIL-13. Такое подавление биологической активности hIL-4 и/или IL-13 можно оценить с помощью измерения одного или нескольких показателей биологической активности hIL-4 и/или hIL-13, известных в данной области, таких как индуцированная hIL-4 и/или IL-13 активация клеток и связывание hIL-4 с hIL-4Rα (см. примеры ниже).

“CDR” или “определяющая комплементарность область” представляет собой область гипервариабельности, которая чередуется с более консервативными областями, называемыми “каркасными областями” (FR). В различных вариантах осуществления антитела к hIL-4Rα или его антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению FR могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным путем.

Термин “эпитоп” обозначает антигенную детерминанту, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим центром в варибельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Эпитопы могут быть конформационными или линейными. Конформационный эпитоп образован пространственно близко расположенными аминокислотами из различных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп образован смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. При определенных условиях эпитоп может включать фрагменты сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп антигена.

Термины “существенная идентичность”, “по сути идентичная”, “существенное сходство”, “по сути сходная”, их производные и вариации применительно к нуклеиновой кислоте или белку относятся к последовательностям, которые на по меньшей мере приблизительно 75% идентичны SEQ ID NO: 1-16, описанной в данном документе, и могут применяться в способах и композициях, описанных в данном документе. В некоторых случаях нуклеотидные последовательности являются идентичными на приблизительно 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или 100%.

Чтобы определить процент идентичности двух последовательностей, последовательности выравнивают для обеспечения оптимального сравнения (гэпы вводят в одну или обе из первой и второй последовательностей аминокислот или нуклеиновых кислот, как требуется для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности могут не учитываться для целей сравнения). При выравнивании длина эталонной последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 80% (в некоторых вариантах осуществления приблизительно 85%, 90%, 95% или 100% длины эталонной последовательности). Затем сравнивают нуклеотиды или остатки в соответствующих положениях. Если положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом или остатком, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы идентичны по этому положению. Процентная идентичность между двумя последовательностями зависит от количества идентичных положений, общих для последовательностей, с учетом количества гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей.

Сравнение последовательностей и определение процентной идентичности между двумя последовательностями можно выполнять с использованием математического алгоритма. Например, процентную идентичность между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с использованием алгоритма Needleman and Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453), который был включен в программу GAP в программном обеспечении GCG.

Используемые в данном документе термины “субъект” и “пациент” используются взаимозаменяемо. Субъектом может быть животное. В некоторых случаях субъектом является млекопитающее, как например отличное от примата (например, корова, свинья,

лошадь, кошка, собака, крыса и т. д.) или примат (например, обезьяна или человек). В некоторых случаях субъектом является человек. В определенных случаях такие термины относятся к животному, отличному от человека (например, такому животному, отличному от человека, как свинья, лошадь, корова, кошка или собака).

Используемые в данном документе термины “приблизительно” и “примерно” при использовании для модификации числового значения или числового диапазона указывают, что отклонения на 5-10% выше и на 5-10% ниже значения или диапазона остаются в пределах предполагаемого значения приведенной величины или диапазона.

Следует понимать, что во всех случаях, где аспекты описываются в данном документе словами “содержащий”, также предусмотрены иные аналогичные аспекты, описываемые с использованием терминов “состоящий из” и/или “состоящий по сути из”.

Предполагается, что термин “и/или”, применяемый во фразе, такой как “А и/или В” в данном документе, включает одновременно “А и В”, “А или В”, “А” и “В”. Аналогичным образом, термин “и/или”, применяемый во фразе, такой как “А, В и/или С”, предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Антитела к IL-4R α , антигенсвязывающие фрагменты и композиции

В настоящем изобретении описано, среди прочего, применение антител к IL-4R α для лечения различных нарушений. Различные нарушения были идентифицированы как поддающиеся лечению с помощью антител к IL-4R α с применением описанного в данном документе цифрового способа анализа данных относительно пациентов. До создания настоящего изобретения не имелось каких-либо сведений, относительно возможности лечения этих нарушений с помощью антитела к IL-4R α , такого как дупилумаб. Соответственно, ниже приводится краткое описание антител к IL-4R α и фрагментов, композиций и доз, применимых в описываемых в настоящем изобретении способах.

I. Антитела и фрагменты

Особенно применимыми в настоящем изобретении являются антитела к IL-4R α . Квалифицированным практикующим специалистам будет понятно, что полное антитело содержит четыре полипептидные цепи, представляющие собой две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а в некоторых случаях содержит их мультимеры (например, IgM). В типичном антителе каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (в данном документе сокращенно обозначенную как HCVR или VH) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена, представляющие собой CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит переменную область легкой цепи (в данном документе сокращенно обозначенную как LCVR или VL) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (CL1). Области VH и VL могут быть дополнительно подразделены на гиперпеременные области, называемые областями, определяющими комплементарность (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая VH и VL

состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения FR антитела к IL-4R α (или его антигенсвязывающей части) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть модифицированы естественным или искусственным путем. Аминокислотная консенсусная последовательность может быть определена на основании “параллельного” анализа двух или более CDR.

Антигенсвязывающий фрагмент полного антитела также может быть применим в описываемых в настоящем изобретении способах. Антигенсвязывающий фрагмент (например, антитела к IL-4R α) может представлять собой, например, любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или получаемый методами генной инженерии полипептид или гликопротеин, который специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из целых молекул антител с применением любых подходящих стандартных методик, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные технологии генной инженерии, включающие манипуляцию с ДНК, кодирующей вариabельные и необязательно константные домены антител, и ее экспрессию. Такая ДНК известна и/или легкодоступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (в том числе, например, фаговых библиотек антител), или ее можно синтезировать. ДНК можно секвенировать и с ней можно проводить манипуляции химическим путем или с помощью методик молекулярной биологии, например, для расположения одного или нескольких вариabельных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')₂-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb-фрагменты и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариabельную область антитела (например, выделенную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3), или пептид FR3-CDR3-FR4 с ограниченной конформационной свободой. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, бивалентные нанотела и т. д.), иммунопрепараты на основе модульного белка с малым размером молекул (SMIP) и вариabельные домены IgNAR акулы, также охватываются выражением “антигенсвязывающий фрагмент”, используемым в данном документе.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере один вариabельный домен. Вариabельный домен может иметь любой размер или аминокислотный состав и обычно содержит по меньшей мере одну CDR,

которая прилегает к одной или нескольким последовательностям каркасной области или находится внутри рамки считывания вместе с ними. В антигенсвязывающих фрагментах, содержащих домен VH, связанный с доменом VL, домены VH и VL могут располагаться относительно друг друга в любом подходящем порядке расположения. Например, переменная область может быть димерной и содержать димеры VH-VH, VH-VL или VL-VL. В качестве альтернативы антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен VH или VL.

В определенных случаях антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный с по меньшей мере одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации переменных и константных доменов, которые могут быть обнаружены в антигенсвязывающем фрагменте антитела, включают: (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3 и (xiv) VL-CL. В любой конфигурации переменных и константных доменов, в том числе любых иллюстративных конфигурациях, перечисленных выше, переменные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны с помощью целой или частичной шарнирной или линкерной области. Шарнирная область может состоять из по меньшей мере 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, что приводит к образованию гибкой или полугибкой связи между смежными переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Более того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может предусматривать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) с любой из конфигураций переменных и константных доменов, перечисленных выше, в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или несколькими мономерными доменами VH или VL (например, посредством дисульфидной(-ых) связи(-ей)).

В некоторых случаях антитело к IL-4R α может являться мультиспецифическим (например, биспецифическим) антителом. Мультиспецифическое антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела обычно содержит по меньшей мере два различных переменных домена, где каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом того же самого антигена. Любой формат мультиспецифических антител может быть адаптирован для применения в контексте антитела или антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению с помощью стандартных методик, доступных в данной области. Например, настоящее изобретение включает способы, предусматривающие применение биспецифических антител, где один фрагмент иммуноглобулина является специфичным по отношению к IL-4R α или его фрагменту, а другой фрагмент иммуноглобулина является специфичным по отношению ко второй терапевтической мишени или конъюгирован с терапевтическим фрагментом. Иллюстративные биспецифические форматы, которые

можно применять в контексте настоящего изобретения, включают без ограничения, например, биспецифические форматы на основе scFv или биспецифические форматы на основе диател, слияния IgG-scFv, двойной вариабельный домен (DVD)-Ig, квадрому, выступы-во-впадины, общую легкую цепь (например, общую легкую цепь с выступами-во-впадины и т. п.), CrossMab, CrossFab, (SEED)-тело, лейциновую застежку, DuoBody, IgG1/IgG2, Fab (DAF)-IgG двойного действия и биспецифические форматы Mab2 (см., например, Klein et al. 2012, mAbs 4:6, 1-11, и источники, упоминаемые в данном документе, для изучения вышеизложенных форматов). Биспецифические антитела также можно сконструировать с помощью конъюгации пептидов/нуклеиновых кислот, например, где не встречающиеся в природе аминокислоты с ортогональной химической реакционной способностью применяют для получения сайт-специфических конъюгатов антитело-олигонуклеотид, которые затем самособираются в мультимерные комплексы с определенными составом, валентностью и геометрической формой. (См., например, Kazane et al., J. Am. Chem. Soc. [Epub: Dec. 4, 2012]).

Антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, могут являться человеческими антителами. Предполагается, что термин “человеческое антитело”, используемый в данном документе, включает антитела, содержащие вариабельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулинов человека зародышевой линии. Человеческие антитела по настоящему изобретению при этом могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые случайным или сайт-специфичным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например в CDR, и в частности CDR3. Однако не предполагается, что термин “человеческое антитело”, используемый в данном документе, включает антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были привиты на последовательности каркасных областей человека.

Антитела, применимые в способах по настоящему изобретению, могут являться рекомбинантными человеческими антителами. Предполагается, что термин “рекомбинантное человеческое антитело”, используемый в данном документе, включает человеческие антитела, получаемые, экспрессируемые, создаваемые или выделяемые посредством рекомбинантных способов, такие как антитела, экспрессируемые с помощью рекомбинантного вектора экспрессии, введенного путем трансфекции в клетку-хозяина (описанные дополнительно ниже), антитела, выделенные из комбинаторной библиотеки рекомбинантных человеческих антител (описанные дополнительно ниже), антитела, выделенные из животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, синтезированные или выделенные посредством любых других способов, которые предусматривают сплайсинг последовательностей генов человеческих иммуноглобулинов с другими

последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные участки, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. В определенных случаях, однако, такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или, в случае с животным, трансгенным по последовательностям Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей VH и VL рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей VH и VL человека зародышевой линии и являются родственными им, могут не существовать в природе в репертуаре антител человека зародышевой линии *in vivo*.

В некоторых случаях антитела, используемые в способах по настоящему изобретению, специфически связывают IL-4R α . Термин “специфически связывает” и т. п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является относительно стабильным в физиологических условиях. Способы определения наличия специфического связывания антитела с антигеном хорошо известны из уровня техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т. п. Например, антитело, которое “специфически связывает” IL-4R α , как используется в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают IL-4R α или его часть с KD, составляющей менее приблизительно 1000 нМ, менее приблизительно 500 нМ, менее приблизительно 300 нМ, менее приблизительно 200 нМ, менее приблизительно 100 нМ, менее приблизительно 90 нМ, менее приблизительно 80 нМ, менее приблизительно 70 нМ, менее приблизительно 60 нМ, менее приблизительно 50 нМ, менее приблизительно 40 нМ, менее приблизительно 30 нМ, менее приблизительно 20 нМ, менее приблизительно 10 нМ, менее приблизительно 5 нМ, менее приблизительно 4 нМ, менее приблизительно 3 нМ, менее приблизительно 2 нМ, менее приблизительно 1 нМ или менее приблизительно 0,5 нМ, измеренной в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Однако выделенное антитело, которое специфически связывается с IL-4R α человека, характеризуется перекрестной реактивностью по отношению к другим антигенам, таким как молекулы IL-4R α из других (не относящихся к человеку) видов.

Антитело к IL-4R α , применимое в описываемых в настоящем изобретении способах, представляет собой антитело к IL-4R α или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащие переменную область тяжелой цепи (HCVR), переменную область легкой цепи (LCVR) и/или определяющие комплементарность области (CDR), описанные в патенте США № 7608693, который включен посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α или его антигенсвязывающий фрагмент, используемые в описанных в настоящем изобретении способах, содержат три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1; HCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2; HCDR3 содержит

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3; LCDR1 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4; LCDR2 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5 и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. SEQ ID NO: 1-6 показаны в таблице 1.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α или его антигенсвязывающий фрагмент, используемые в описанных в настоящем изобретении способах, содержат три HCDR (HCDR1, HCDR2 и HCDR3) и три LCDR (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:7; HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:8; HCDR3 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:9; LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:10; LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:11 и LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:12. SEQ ID NO: 7-12 показаны в таблице 2.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α или антигенсвязывающий фрагмент, применимые в описанных в настоящем изобретении способах, содержат определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) из варибельной области тяжелой цепи (HCVR) под SEQ ID NO:13 и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) из варибельной области легкой цепи (LCVR) под SEQ ID NO:14. SEQ ID NO: 13-14 показаны в таблице 3.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α или антигенсвязывающий фрагмент, применимые в описанных в настоящем изобретении способах, содержат определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) из варибельной области тяжелой цепи (HCVR), кодируемые нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:15, и определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR) из варибельной области легкой цепи (LCVR), кодируемые нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO:16. SEQ ID NO: 15-16 показаны в таблице 4.

В некоторых случаях антитело к IL-4R α или антигенсвязывающий фрагмент, применимые в описанных в настоящем изобретении способах, содержат последовательность тяжелой цепи под SEQ ID NO:17 и последовательность легкой цепи под SEQ ID NO:18. SEQ ID NO: 17-18 показаны в таблице 5.

Одно применимое антитело к IL-4R α или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой, например, такое антитело, которое специфически связывает рецептор интерлейкина-4 человека (hIL-4R), содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 19. SEQ ID NO: 19 показана в таблице 6. Антитело к IL-4R α или его антигенсвязывающий фрагмент могут в некоторых случаях специфически связывать hIL-

4R α с KD, составляющей приблизительно 300 пМ или меньше, как измерено с помощью поверхностного плазмонного резонанса в мономерном или димерном анализе. Антитело или его антигенсвязывающая часть могут в некоторых случаях демонстрировать KD, составляющую приблизительно 200 пМ или меньше, приблизительно 150 или меньше, приблизительно 100 пМ или меньше или приблизительно 50 пМ. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент блокируют активность hIL-4 с IC50, составляющей приблизительно 100 пМ или меньше, как измерено с помощью люциферазного биоанализа. В некоторых случаях антитело или антигенсвязывающий фрагмент демонстрируют IC50, составляющую приблизительно 50 пМ или меньше, приблизительно 30 пМ или меньше или приблизительно 25 пМ или меньше, как измерено с помощью люциферазного биоанализа STAT6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут, в некоторых случаях, блокировать активность hIL-13 с IC50, составляющей приблизительно 100 пМ или меньше, приблизительно 90 пМ или меньше, приблизительно 50 пМ или меньше или приблизительно 20 пМ или меньше, как измерено с помощью люциферазного биоанализа STAT6.

В частности, в описываемых в настоящем изобретении способах применяется антитело к IL-4R α , обозначаемое и известное из уровня техники как дупилумаб, или его биоэквивалент.

Таблица 1. Аминокислотные последовательности CDR антитела к IL-4R α (например, дупилумаба)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:1	CDR1 HC	GFTFRDYA
SEQ ID NO:2	CDR2 HC	ISGSGGNT
SEQ ID NO:3	CDR3 HC	AKDRLSITIRPRYYGLDV
SEQ ID NO:4	CDR1 LC	QSLLYSIGYNY
SEQ ID NO:5	CDR2 LC	LGS
SEQ ID NO:6	CDR3 LC	MQALQTPYT

Таблица 2. Нуклеотидные последовательности CDR антитела к IL-4R α (например, дупилумаба)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:7	CDR1 HC	ggattcacct ttagagacta tgcc
SEQ ID NO:8	CDR2 HC	attagtgggt cccggtgtaa caca
SEQ ID NO:9	CDR3 HC	gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc
SEQ ID NO:10	CDR1 LC	cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat
SEQ ID NO:11	CDR2 LC	ttgggttct

SEQ ID NO:12	CDR3 LC	atgcaagctc tacaactcc gtacact
--------------	---------	------------------------------

Таблица 3. Аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей антитела к IL-4R α (например, дупилумаба)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:13	Переменная область тяжелой цепи	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGGNTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLSI TIRPRYYGLDVWGQGTTVTVS
SEQ ID NO:14	Переменная область легкой цепи	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSIGYNY LDWYLQKSGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIK

Таблица 4. Нуклеотидные последовательности переменных областей тяжелой и легкой цепей антитела к IL-4R α (например, дупилумаба)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:15	Переменная область тяжелой цепи	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc tctgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtggft ccggtggtaa cacatactac gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga ctctctataa caattegccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cc
SEQ ID NO:16	Переменная область легкой цепи	gacatcgtga tgaccagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc atctctgca ggtctagtc gagcctctg tatagtattg gatacaacta ttggattgg tactgcaga agtcagggca gtctccacag ctccttatct attgggttc taatcgggcc tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa

Таблица 5. Аминокислотные последовательности константных областей тяжелой и легкой цепей антитела к IL-4R α (например, дупилумаба)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:17	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLEQPGGSLRLSCAGSGFTFRDYAM

		TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGGNTYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLSI TIRPRYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G
SEQ ID NO:18	Легкая цепь	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLYSIGYNY LDWYLQKSGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQALQTPYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

Таблица 6. Рецептор интерлейкина-4 человека

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO:19	IL-4R человека	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELR LLYQLVFLLEAHTCIPENGGAGCVCHLLMDDV VSADNYTLDLWAGQQLLWKGFSFKPSEHVKPRAP GNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLHNHTYA VNIWSENDPADFRIYNVTYPEPSLRIAASTLKSGIS YRARVRAWAQCYNNTTWSEWSPSTKWHNSYREPF EQH

Другие антитела к IL-4R α , которые можно применять в контексте способов по настоящему изобретению, включают, например, антитело, обозначаемое и известное из уровня техники как AMG317 (Corren et al., 2010, Am J Respir Crit Care Med., 181(8):788-796), или любое из антител к IL-4R α , изложенных в патентах США №№ 7186809, 7605237, 7608693 или 8092804. Дополнительные антитела к IL-4R α , которые можно использовать в данном документе, включают 4R34.1.19, как раскрыто в Kim et al. (Sci Rep. 2019 May 23;9(1):7772); CBP-201 (Connect Biopharma) и Medi9314, как раскрыто, например, в

NCST02669667.

Антитела к IL-4R α , применимые в описанных в настоящем изобретении способах, могут иметь pH-зависимые характеристики связывания. Например, антитело к IL-4R α может проявлять пониженное связывание с IL-4R α при кислом pH по сравнению с нейтральным pH. В качестве альтернативы антитело к IL-4R α может демонстрировать повышенное связывание со своим антигеном при кислом pH по сравнению с нейтральным pH. Выражение “кислый pH” включает значения pH, составляющие менее приблизительно 6,2, например, приблизительно 6,0, 5,95, 5,9, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0 или меньше. Используемое в данном документе выражение “нейтральный pH” означает pH от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4. Выражение “нейтральный pH” включает значения pH, составляющие приблизительно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

В определенных случаях “пониженное связывание с IL-4R α при кислом pH по сравнению с нейтральным pH” выражают с точки зрения соотношения величины KD связывания антитела с IL-4R α при кислом pH с величиной KD связывания антитела с IL-4R α при нейтральном pH (или наоборот). Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно рассматривать как проявляющие “пониженное связывание с IL-4R α при кислом pH по сравнению с нейтральным pH” для целей настоящего изобретения, если антитело или его антигенсвязывающий фрагмент характеризуется соотношением KD в кислых/нейтральных условиях, составляющим приблизительно 3,0 или выше. В определенных случаях соотношение KD в кислых/нейтральных условиях для антитела или антигенсвязывающего фрагмента по настоящему изобретению может составлять приблизительно 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 20,0, 25,0, 30,0, 40,0, 50,0, 60,0, 70,0, 100,0 или выше.

Антитела с pH-зависимыми характеристиками связывания могут быть получены, например, посредством скрининга популяции антител в отношении пониженного (или повышенного) связывания с определенным антигеном при кислом pH по сравнению с нейтральным pH. Кроме того, модификации антигенсвязывающего домена на уровне аминокислот могут приводить к образованию антител с pH-зависимыми характеристиками. Например, при замене одной или нескольких аминокислот в антигенсвязывающем домене (например, в CDR) остатком гистидина может быть получено антитело с ослабленным связыванием с антигеном при кислом pH по сравнению с нейтральным pH. Используемое в данном документе выражение “кислый pH” означает pH 6,0 или меньше.

II. Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении предусмотрены способы, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R α , такого как дупилумаб, где указанное антитело является ингредиентом фармацевтической композиции. Применимые фармацевтические композиции могут быть составлены с подходящими носителями, вспомогательными

веществами и другими средствами, которые обеспечивают подходящий перенос, доставку, переносимость и т. п. Множество подходящих составов можно найти в формуляре Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, везикулы, содержащие липиды (катионные или анионные) (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии типа “масло в воде” и “вода в масле”, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой), полужидкие гели и полужидкие смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. “Compendium of excipients for parenteral formulations” PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311. Известны различные системы доставки, которые можно использовать для введения фармацевтической композиции, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы и микрокапсулы (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432).

Способы введения включают без ограничения внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. В некоторых случаях введение является подкожным. Композицию можно вводить любым удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки и кишечника и т. д.), и можно вводить вместе с другими биологически активными средствами.

Фармацевтическую композицию можно доставлять подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Что касается подкожной доставки, при доставке фармацевтической композиции в описанных в настоящем изобретении способах широко используется устройство для доставки в виде шприца-ручки. Такое устройство для доставки в виде шприца-ручки может быть многоразового и одноразового применения. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки многоразового применения, как правило, используется заменяемый картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции из картриджа и после опустошения картриджа пустой картридж можно легко утилизировать и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. Затем устройство для доставки в виде шприца-ручки можно использовать повторно. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки одноразового применения заменяемый картридж отсутствует. Вместо этого устройство для доставки в виде шприца-ручки одноразового применения выпускают предварительно заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре устройства. После того как резервуар опустошается от фармацевтической композиции, устройство полностью утилизируют.

В определенных ситуациях фармацевтическую композицию можно доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В некоторых случаях можно использовать помпу. В некоторых случаях можно использовать полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla.

В некоторых случаях систему с контролируемым высвобождением можно поместить вблизи мишени для композиции, при этом требуется лишь часть системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в *Medical Applications of Controlled Release*, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением описаны в обзоре Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533.

Инъекционные препараты особенно применимы в описанных в настоящем изобретении способах. Инъекционные препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т. д. Эти инъекционные препараты можно получать с помощью известных способов. Например, инъекционные препараты можно получать, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования антигена или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, традиционно используемой для инъекций. Водной средой для инъекций является, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные средства и т. п., которые можно использовать совместно с подходящим солюбилизующим средством, таким как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, HCO-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)) и т. п. Применимые масляные среды включают, например, кунжутное масло и/или соевое масло, которые можно использовать совместно с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат и/или бензиловый спирт. В некоторых случаях фармацевтическую композицию помещают в соответствующую ампулу.

Фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, могут быть получены в виде лекарственных форм в стандартной дозе, подходящей для подбора дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в стандартной дозе включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, инъекционные формы (ампулы), суппозитории и т. д.

Иллюстративные фармацевтические композиции, содержащие антиген к IL-4R α , которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, раскрыты, например, в патенте США № 8945559, раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

III. Способы получения антигенов к IL-4R α и их фрагментов

Способы получения человеческих антигенов в целом включают способы, описанные, например, в патенте США № 6596541, Green et al. (1994) *Nature Genetics* 7:13-21), патентах США №№ 5545807 и 6787637, каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. Способы получения антигена к IL-4R α , которое особенно применимо в описанных в настоящем изобретении способах (например, способе получения дупилумаба), раскрыты в патенте США № 7608693, который включен посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы идентификации нарушений, поддающихся лечению с помощью антител к IL-4R α

Как обсуждалось выше, описанные в настоящем изобретении новые показания, которые поддаются лечению с помощью антитела к IL-4R α , были по меньшей мере частично, идентифицированы с использованием вычислительных способов перепрофилирования лекарственных средств. В некоторых случаях способы, раскрытые в данном документе, включают идентификацию нарушения, которое поддается лечению с помощью антитела к IL-4R α . В некоторых случаях способы идентификации нарушения предусматривают (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (c) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину 4 (IL-4R α), идентифицированного на стадии (c), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию. В некоторых случаях связанное с IL-4R α нарушение не является выбранным из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой чесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA). В некоторых случаях способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYТ).

Общее описание способов перепрофилирования лекарственных средств, используемых для показаний, описанных в данном документе, представлено ниже.

I. Предпосылки создания изобретения

Перепрофилирование лекарственных средств может использоваться для поиска новых клинических показаний (например, причины для применения лекарственного средства) для клинически одобренных лекарственных средств. Руководствуясь актуальными клиническими вопросами, мощные методики углубленного анализа данных

могут извлекать клинически значимую информацию, скрытую в больших объемах данных, которая затем может помочь в принятии клинических решений.

В вычислительных способах перепрофилирования лекарственных средств могут применяться количественные показатели сходства (химическое сходство, сходство молекулярной активности, сходство экспрессии генов или сходство побочных эффектов), молекулярный докинг или общая молекулярная патология для обнаружения новых взаимосвязей между лекарственными средствами и заболеваниями. Подходы к перепрофилированию лекарственных средств можно разделить на сетевые, предусматривающие интеллектуальный анализ текста (литературный поиск) и семантические подходы.

Системы и способы обработки данных, в целом изложенные в данном описании, могут использоваться для идентификации потенциальных показаний, которые ранее не были идентифицированы с использованием обычных методов.

В последующем описании в целях пояснения изложены многочисленные конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание настоящего изобретения. Однако будет очевидно, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике без этих конкретных подробностей. В других случаях хорошо известные структуры и устройства показаны в виде блок-схем, чтобы избежать ненужного затруднения понимания настоящего изобретения.

На графических материалах для простоты описания показано конкретное расположение или порядок элементов схемы, таких как элементы, представляющие устройства, модули, блоки команд и элементы данных. Однако специалистам в данной области должно быть понятно, что конкретный порядок или расположение элементов схемы на графических материалах не означает, что требуется определенный порядок или последовательность обработки или разделение процессов. Кроме того, включение элемента схемы в графический материал не означает, что такой элемент требуется во всех вариантах реализации или что признаки, представляемые таким элементом, не могут быть включены или объединены с другими элементами в некоторых вариантах реализации.

Кроме того, на графических материалах, где соединительные элементы, такие как сплошные или пунктирные линии или стрелки, используются для иллюстрации соединения, взаимосвязи или ассоциации между двумя или более другими элементами схемы или среди них, отсутствие каких-либо таких соединительных элементов, как подразумевается, не предполагает, что не может существовать какая-либо связь, взаимосвязь или ассоциация. Другими словами, некоторые соединения, взаимосвязи или ассоциации между элементами не показаны на графических материалах, чтобы не затруднять понимание настоящего изобретения. Кроме того, для простоты иллюстрации один соединительный элемент используется для представления нескольких соединений, взаимосвязей или ассоциаций между элементами. Например, если соединительный элемент представляет собой передачу сигналов, данных или команд, специалистам в данной области должно быть понятно, что такой элемент представляет собой один или

несколько сигнальных путей (например, шину), которые могут потребоваться для обеспечения передачи.

Будет сделана ссылка на подробное описание вариантов реализации, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых графических материалах. В последующем подробном описании изложены многочисленные конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных описанных вариантов реализации. Однако специалисту в данной области техники будет очевидно, что различные описанные варианты реализации могут быть реализованы на практике без этих конкретных деталей. В других случаях хорошо известные способы, процедуры, компоненты, схемы и сети не описывались подробно, чтобы не затруднять понимание аспектов вариантов реализации.

Далее описываются несколько признаков, каждый из которых может использоваться независимо друг от друга или с любой комбинацией других признаков. Однако любой отдельный признак может не обеспечивать решения ни одной из проблем, рассмотренных выше, или может обеспечивать решение только одной из проблем, рассмотренных выше. Некоторые из рассмотренных выше проблем не могут быть полностью решены ни одним из признаков, изложенных в данном описании. Хотя предоставлены заголовки, данные, относящиеся к конкретному заголовку, но не найденные в разделе, имеющем этот заголовок, также могут быть найдены в другом месте данного описания.

II. Иллюстративные системы и способы обработки данных

На фиг. 1 показан пример системы обработки данных 100. В некоторых вариантах реализации система обработки данных 100 выполнена с возможностью обработки данных, которые могут представлять собой медицинские записи, относящиеся к совокупности пациентов, для определения новых показаний для лекарственного средства (лекарственного средства для перепрофилирования). Система 100 предусматривает компьютерные процессоры 110. Компьютерные процессоры 110 предусматривают машиночитаемую память 111 и машиночитаемые команды 112. Система 100 также предусматривает систему машинного обучения 150. Система машинного обучения 150 предусматривает модель машинного обучения 120. Модель машинного обучения 120 может быть отделена от компьютерных процессоров 110 или интегрирована с ними.

Машиночитаемый носитель 111 (или машиночитаемая память) может включать любой тип технологии хранения данных, который подходит для локальной технической среды, включая без ограничения запоминающие устройства на основе полупроводников, магнитные запоминающие устройства и системы, оптические запоминающие устройства и системы, постоянную память, съемную память, дисковую память, флэш-память, динамическую память с произвольным доступом (DRAM), статическую память с произвольным доступом (SRAM), электронно-стираемую программируемую постоянную память (EEPROM) и т. п. В некоторых вариантах реализации машиночитаемый носитель 111 предусматривает сегмент кодов, содержащий исполнимые команды.

В некоторых вариантах реализации компьютерные процессоры 110

предусматривает процессор общего назначения. В некоторых вариантах реализации компьютерные процессоры 110 предусматривает центральный процессор (CPU). В некоторых вариантах реализации компьютерные процессоры 110 предусматривает по меньшей мере одну интегральную схему специального назначения (ASIC). Компьютерные процессоры 110 также могут включать программируемые микропроцессоры общего назначения, графические процессоры, программируемые микропроцессоры специального назначения, процессоры цифровой обработки сигналов (DSP), программируемые логические матрицы (PLA), программируемые пользователем вентильные матрицы (FPGA), электронные схемы специального назначения и т. д. или их комбинацию. Компьютерные процессоры 110 выполнены с возможностью исполнения программного кода, такого как исполнимые компьютером команды 112, и выполнены с возможностью исполнения исполнимой логической схемы, которая предусматривает модель машинного обучения 120.

Компьютерные процессоры 110 выполнены с возможностью получения данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов. Например, компьютерные процессоры 110 могут получать данные из базы данных, которая содержит данные электронных медицинских карт (EMR) для примерно 94 миллионов пациентов (или больше), идентифицируемых с помощью ключа-идентификатора (ID), который позволяет сопоставлять пациентов по разным таблицам данных. В некоторых вариантах реализации данные указывают на диагноз, лабораторный анализ, процедуры, лекарственные препараты, события, которые произошли у пациента, страховку, биомаркеры, измерения, клинический статус, параметры образа жизни, микробиологический статус, рецепты и так далее. В некоторых вариантах реализации данные предусматривают данные, основанные на обработке текстов на естественном языке. Данные могут быть получены посредством любого из различных технических средств, таких как беспроводная связь, оптоволоконная связь, USB, CD-ROM и так далее.

Система машинного обучения 150 способна применять методы машинного обучения для обучения модели машинного обучения 120. В рамках обучения модели машинного обучения 120 система машинного обучения 150 может формировать обучающее множество входных данных путем идентификации положительного обучающего множества элементов входных данных, которые, как было определено, обладают рассматриваемым свойством, а в некоторых вариантах реализации может формировать отрицательное обучающее множество элементов входных данных, которые не обладают рассматриваемым свойством.

Система машинного обучения 150 извлекает значения признаков из входных данных обучающего множества, при этом признаки представляют собой переменные, которые считаются потенциально значимыми в отношении того, обладают или не обладают элементы входных данных ассоциированными свойством или свойствами. Упорядоченный список признаков для входных данных обозначается в данном документе как вектор признаков для входных данных. В некоторых вариантах реализации система

машинного обучения 150 применяет уменьшение размерности, чтобы уменьшить количество данных в векторах признаков для входных данных до меньшего, более репрезентативного набора данных. Например, система машинного обучения 150 может применять анализ множественных соответствий (MCA), линейный дискриминантный анализ (LDA), анализ главных компонент (PCA) и так далее.

В некоторых вариантах реализации система машинного обучения 150 использует неконтролируемое машинное обучение для обучения модели машинного обучения 120. Как правило, методы неконтролируемого машинного обучения обеспечивают получение логических выводов из наборов данных с использованием входных векторов, не прибегая к известным или помеченным результатам. В некоторых вариантах реализации система машинного обучения 150 может выполнять кластеризацию для разделения точек данных на ряд групп, так что точки данных в одной группе в большей степени схожи с другими точками данных в той же группе и отличаются от точек данных в других группах. В некоторых вариантах реализации кластеризация предусматривает выполнение кластеризации методом k -средних, при котором одноуровневое невлуженное разбиение точек данных создается путем итеративного разбиения набора данных. То есть, если k представляет собой желаемое количество кластеров, в каждой итерации набор данных разбивается на k неперекрывающихся кластеров. Процедуры могут продолжаться до тех пор, пока заданное значение функции критерия кластеризации не будет оптимизировано. В некоторых вариантах реализации система машинного обучения 150 выполнена с возможностью выполнения кластеризации с делением пополам k -средних. Кластеризация с делением пополам k -средних обычно предусматривает разделение одного кластера на два подкластера на каждом шаге деления пополам (например, с использованием k -средних) до тех пор, пока не будет получено k кластеров. Кластеризация с делением пополам k -средних может быть более выгодной по сравнению с кластеризацией методом k -средних, поскольку кластеризация с делением пополам k -средних может сократить время вычислений, когда k является относительно большим значением, может создавать кластеры сходного размера и может создавать кластеры с меньшей энтропией.

Компьютерные процессоры 110 выполнены с возможностью исполнения машиноисполняемых команд 112 для совершения одной или нескольких операций. В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривает получение данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов. Например, компьютерные процессоры 110 могут получать данные из базы данных, которая содержит сведения из электронных медицинских карт (EMR) для примерно 94 миллионов пациентов (или больше), идентифицируемых с помощью ключа-идентификатора (ID), который позволяет сопоставлять пациентов по разным таблицам данных. В некоторых вариантах реализации данные указывают на диагноз, лабораторный анализ, процедуры, лекарственные препараты, события, которые произошли у пациента, страховку, биомаркеры, измерения, клинический статус, параметры образа жизни, микробиологический статус, рецепты и так далее. В некоторых

вариантах реализации данные предусматривают данные, основанные на обработке текстов на естественном языке. Данные могут быть получены посредством любого из различных технических средств, таких как беспроводная связь, оптоволоконная связь, USB, CD-ROM и так далее.

В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривает выбор множества пациентов на основе медицинских карт. Выбор множества пациентов предусматривает определение по меньшей мере одного целевого сигнального пути, связанного с лекарственным средством для перепрофилирования. Например, если лекарственным средством является дупилумаб, компьютерные процессоры 110 могут определить, что лекарственное средство модулирует сигнальный путь интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13), исходя из известных функций лекарственного средства. Выбор множества пациентов также включает определение одного или нескольких показателей на основе одного или нескольких факторов, соответствующих диагнозу, связанному с целевым сигнальным путем. Например, такие факторы, как механизмы сигнального пути, связанные клинические состояния, терапевтические аналоги, данные и эпидемиология, а также согласование управления жизненным циклом фармацевтических препаратов, могут использоваться для поиска в источниках, которые включают медицинские базы данных и программное обеспечение для медицинских данных, с целью идентификации заболеваний, связанных с определенным сигнальным путем. Эти заболевания можно классифицировать на основании силы связи с определенным сигнальным путем. Категории могут включать фокусную группу, промежуточную группу и широкую группу. Например, возвращаясь к примеру с IL-4/IL-13, фокусная группа заболеваний может включать заболевания, имеющие прямую связь с механизмом действия IL-4/IL-13 на сигнальный путь Th2, промежуточная группа заболеваний может включать заболевания, имеющие косвенную связь с механизмом действия IL-4/IL-13 на сигнальный путь Th2, а широкая группа заболеваний может включать заболевания, ассоциированные с более широким воспалительным ответом. Переход от фокусной группы к широкой группе может увеличить количество показателей, которые необходимо учитывать при выборе множества пациентов, и может снизить вероятность влияния молекул. Соответственно, в некоторых вариантах реализации для выбора множества пациентов используется только фокусная группа или фокусная и промежуточная группы. В некоторых вариантах реализации для включения в множество пациентов выбирают только пациентов с по меньшей мере одним диагнозом, лекарственным препаратом, лабораторным тестом и/или процедурой, связанными с определенным сигнальным путем. Подробный пример факторов и показателей приведен ниже со ссылкой на таблицу 7.

В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривают определение совокупности характеристик пациента (иногда обозначаемых как признаки в данном описании) из множества пациентов, при этом у каждого пациента из множества пациентов проявляется по меньшей мере одна из совокупности характеристик пациента. Определение совокупности характеристик пациента может предусматривать анализ

первоначально полученных данных для идентификации широких характеристик пациента, чтобы охватить все или существенную часть полученных данных. Например, широкие характеристики пациентов могут соответствовать диагнозам (например, иммунологические состояния, диабет), рецептам (например, на иммунологические лекарственные средства, другие классы лекарственных средств), процедурам (например, типирование антигенов системы человеческих лейкоцитарных антигенов) и результатам лабораторных исследований (например, аномально высокий/низкий уровень IgE). В некоторых вариантах реализации определение совокупности характеристик пациента предусматривает получение входных данных от пользователя (например, через пользовательский интерфейс, связанный с компьютерными процессорами 110). Например, пользователь может вводить характеристики пациента на основе клинических входных данных, демографических данных, лекарственного препарата, сопутствующих заболеваний, процедур и данных лабораторных тестов, специфичных для иммунологии. Также могут быть добавлены специальные классы характеристик для повышения полноты данных, репрезентативности, а также для сбора дополнительной информации относительно заболеваний и реакции на лекарственные средства. В некоторых вариантах реализации определение совокупности характеристик пациента включает валидацию совокупности характеристик пациента. Валидация может предусматривать определение того, правильно ли сопоставлены характеристики пациента из первоначально полученных данных с выбранным множеством пациентов, проводимое путем расчета процента выбранных пациентов с по меньшей мере одной характеристикой из каждого семейства характеристик (например, процент пациентов с записью о выдаче рецепта) и сравнения этого процента с процентом пациентов для первоначально полученных данных с по меньшей мере одной характеристикой из каждого семейства характеристик. Два близких по значению числа указывают на то, что сопоставление было выполнено правильно. Валидация может предусматривать определение того, были ли характеристики пациента сопоставлены с правильным пациентом, проводимое путем идентификации ряда пациентов, которые включены как в первоначально полученные данные, так и в выбранное множество пациентов, чтобы верифицировать идентичность сопоставления характеристик пациента между пациентами из первоначально полученного набора данных и выбранного множества пациентов.

В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривают группировку в соответствии с совокупностью характеристик пациента (например, определяемых признаками, связанными с определенным сигнальным путем) множества пациентов для создания совокупности отдельных групп, в которой каждая из отдельных групп включает по меньшей мере одного пациента из множества пациентов. Например, один или несколько компьютерных процессоров 110 могут исполнять модель машинного обучения 120 для осуществления метода кластеризации, такого как описанный выше метод кластеризации с делением пополам k -средних. Кластеризация может в результате обеспечивать получение совокупности кластеров (например, отдельных групп) пациентов,

в которых пациенты в одном кластере более похожи друг на друга, чем пациенты в других кластерах в отношении их соответствующих характеристик пациента. В некоторых вариантах реализации полученные кластеры могут демонстрировать корреляции между характеристиками пациента, даже если они не присутствовали у одного и того же пациента. Клинические входные данные могут быть получены и использованы на различных стадиях процедуры кластеризации, чтобы обеспечить клиническую значимость полученных в результате кластеров. Например, клинические входные данные, предоставляемые специалистами по заболеваниям, могут способствовать созданию клинически значимых когорт, включению и группировке клинически значимых признаков, а также валидации и оценке кластеров. Характеристики пациента могут быть идентифицированы как характерные для кластеров, если они встречались чаще, чем в общей популяции (например, в целом в выбранном множестве пациентов).

В некоторых вариантах реализации анализ множественных соответствий (МСА) применяется для уменьшения размерности характеристик пациента. Деление пополам k -средних может способствовать надлежащему и эффективному разделению пациентов на достаточно “плотные”, но стабильные кластеры и позволяет использовать большое количество кластеров, которые проявляют связь с иммунологическими состояниями, для оценки показателей характеристик пациента, что более подробно объясняется ниже. Полученные в результате кластеры могут быть представлены (например, через пользовательский интерфейс) пользователям (например, клиническим экспертам) для валидации и оценки. Это может снизить риск неинтерпретируемости кластеров и обеспечить отсутствие перекрывающихся признаков между разными кластерами.

В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривают выбор, осуществляемый на основе одного или нескольких критериев выбора группы, множества отдельных групп из совокупности отдельных групп. В некоторых вариантах реализации выбор множества отдельных групп предусматривает ранжирование групп и выбор ряда групп с самым высоким рангом (например, первых 60 групп наивысшего ранга). Группы можно ранжировать на основе степени представленности признаков, связанных с иммунологическими состояниями, стабильности, чистоты и размера. В некоторых вариантах реализации для ранжирования кластеров рассчитывают один или несколько количественных показателей (в настоящем описании иногда обозначаемых как показатели признаков) для каждой характеристики пациента. Один или несколько количественных показателей могут включать, например, характерность (иногда называемую “показателем прироста” в данном описании), количество пациентов в кластере, у которых представлена характеристика пациента, и иммунологический показатель. Показатель характерности измеряет, насколько характерной является характеристика пациента в кластере по сравнению с остальной популяцией (например, если мужчины составляют 50% популяции и 75% кластера, тогда “показатель прироста” может быть равным 1,5). В некоторых вариантах реализации только характеристики пациента с показателем прироста, превышающим пороговый показатель прироста

(например, 1), и проявляющиеся у процента пациентов, который превышает пороговый процент пациентов (например, 10%), считаются определяющими кластеры и соответствуют теме кластеров. Характеристики пациента, которые считаются определяющими для кластера, могут обозначаться в настоящем описании как потенциально значимые характеристики пациента. Затем характеристикам пациента (например, либо характеристикам пациента, рассматриваемым как определяющие кластеры, либо всем характеристикам пациента) может быть присвоен иммунологический показатель, который оценивает характеристики пациента в соответствии с их типом (например, заболевание, лекарственное средство, лабораторный тест, процедура и так далее) и иммунологической значимостью. Затем значения показателей характеристик пациента в каждом кластере можно объединять (например, суммировать) и нормализовать. Затем кластеры, соответствующие пороговому показателю для кластера (например, 50%), можно рассматривать как специфичные в отношении иммунологических состояний.

Выбор множества отдельных групп может предусматривать оценку одного или нескольких из стабильности, чистоты и количества пациентов в каждом кластере. Стабильность можно оценить с помощью одного или нескольких из следующих способов: (1) воспроизведение кластеров на разных объемах данных; (2) изменение инициализирующих начальных значений кластеров; (3) изменение количества создаваемых кластеров и (4) применение способа обучения-тестирования. Для каждого кластера в обучающем множестве стабильность можно определить как максимальную долю пациентов, которые также сгруппированы вместе в тестовом множестве. Чистоту можно измерить по внутрикластерной дисперсии компонентов МСА для пациентов в пределах кластера, которая может приводить к однородным и плотным кластерам. В некоторых вариантах реализации кластер выбирается, если применительно к нему имеет место превышение порогового процента стабильности (например, 50%) и превышение порогового процента чистоты (например, кластер находится среди 20% с самой высокой чистотой среди всех кластеров).

В некоторых вариантах реализации одна или несколько операций предусматривают идентификацию одной или нескольких значимых характеристик пациента (например, показаний) путем анализа каждой отдельной группы из множества отдельных групп. Идентификация одной или нескольких значимых характеристик пациента может предусматривать ранжирование характеристик пациента, представленных каждым выбранным кластером (например, всех характеристик пациента или характеристик пациента, рассматриваемых как определяющие кластер). Ранжирование может быть основано на частоте совместного появления с каждым рядом установленных (эталонных) характеристик (референтных) для лекарственного средства для перепрофилирования (например, если лекарственным средством является дупилумаб, эталонные характеристики могут включать астму, атопический дерматит, аллергию с IgE и составной иммунологический показатель). Совместное появление можно измерить путем расчета

доли кластеров, взвешенных по пациентам, которые предусматривают как характеристику пациента, так и референтную характеристику. В некоторых вариантах реализации одна или несколько характеристик пациента, оцененных экспертами в предметной области как имеющие отношение к основной теме кластера (например, на основании входных данных от пользователя, полученных через пользовательский интерфейс), также могут быть рассмотрены для оценки, независимо от количества пациентов, у которых появились эти признаки (может составлять менее 10%).

Идентификация одной или нескольких характеристик пациента может включать оценку характеристик пациента исходя из клинической и коммерческой целесообразности. Например, могут быть идентифицированы характеристики пациента, которые указывают на четкий клинический диагноз. Коммерческая оценка может быть основана на доступных данных, указывающих на наличие прогнозируемых продаж и активов конкурентов, установленной связи с целевым сигнальным путем (независимо от того, обнаружена она или нет в публикациях), распространенности характеристики пациента во всем мире, а также на годе жизни с поправкой на инвалидность (DALY) применительно к характеристике пациента (например, на 100000 лет жизни). В результате в некоторых вариантах реализации одна или несколько операций обычно обеспечивают вывод новых показаний для перепрофилирования лекарственного средства.

Хотя в данном описании в целом в качестве пациента указывается пациент-человек, варианты реализации этим не ограничиваются. Например, пациент может относиться к животному, отличному от человека.

На **фиг. 2** представлена блок-схема, иллюстрирующая пример способа 200 для перепрофилирования лекарственных средств. Способ 200 может выполняться системой обработки данных 100, описанной ранее со ссылкой на **фиг. 1**. Способ 200 предусматривает получение данных, представленных медицинскими записями (модуль 210), выбор множества пациентов (модуль 220), определение совокупности характеристик пациентов (модуль 230), группирование множества пациентов для создания совокупности отдельных групп (модуль 240), выбор множества отдельных групп (модуль 250) и идентификацию одной или нескольких значимых характеристик пациента (модуль 260).

Модуль 210 получает данные, представленные медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов. Данные могут быть получены, например, из базы данных, которая содержит EMR для примерно 94 миллионов пациентов (или больше), идентифицируемых с помощью ключа-ID, который позволяет сопоставлять пациентов по разным таблицам данных. В некоторых вариантах реализации данные указывают на диагноз, лабораторный анализ, процедуры, лекарственные препараты, события, которые произошли у пациента, страховку, биомаркеры, измерения, клинический статус, параметры образа жизни, микробиологический статус, рецепты и так далее. В некоторых вариантах реализации данные предусматривают данные, основанные на обработке текстов на естественном языке. Данные могут быть получены посредством любого из различных технических средств, таких как беспроводная связь, оптоволоконная

связь, USB, CD-ROM и так далее.

В модуле 220 определяется по меньшей мере один целевой сигнальный путь, ассоциированный с лекарственным средством для перепрофилирования. Например, если лекарственное средство представляет собой дупилумаб, может быть определено, что данное лекарственное средство модулирует сигнальный путь IL-4 и IL-13, исходя из известных функций лекарственного средства. В некоторых вариантах реализации один или несколько показателей определяются на основе одного или нескольких факторов, соответствующих диагнозу, связанному с целевым сигнальным путем. Например, такие факторы, как механизмы сигнального пути, связанные клинические состояния, терапевтические аналоги, данные и эпидемиология, а также согласование управления жизненным циклом фармацевтических препаратов, могут использоваться для поиска в источниках, которые включают медицинские базы данных и программное обеспечение для медицинских данных, с целью идентификации заболеваний, связанных с определенным сигнальным путем. Эти заболевания можно классифицировать на основании силы связи с определенным сигнальным путем. Категории могут включать фокусную группу, промежуточную группу и широкую группу. Например, возвращаясь к примеру с IL-4/IL-13, фокусная группа заболеваний может включать заболевания, имеющие прямую связь с механизмом действия IL-4/IL-13 на сигнальный путь Th2, промежуточная выборочная группа заболеваний может включать заболевания, имеющие косвенную связь с механизмом действия IL-4/IL-13 на сигнальный путь Th2, а широкая группа заболеваний может включать заболевания, ассоциированные с более широким воспалительным ответом. Переход от фокусной группы к широкой группе может увеличить количество показателей, которые необходимо учитывать при выборе множества пациентов, и может снизить вероятность влияния молекул. Соответственно, в некоторых вариантах реализации для выбора множества пациентов используется только фокусная группа или фокусная и промежуточная группы. В некоторых вариантах реализации для включения в множество пациентов выбирают только пациентов с по меньшей мере одним диагнозом, лекарственным препаратом, лабораторным тестом и/или процедурой, связанными с определенным сигнальным путем.

В модуле 230 определяется совокупность характеристик пациента из множества пациентов, при этом каждый пациент из множества пациентов демонстрирует по меньшей мере одну из совокупности характеристик пациента. Определение совокупности характеристик пациента может предусматривать анализ первоначально полученных данных для идентификации широких характеристик пациента, чтобы охватить все или существенную часть полученных данных. Например, широкие характеристики пациентов могут соответствовать диагнозам (например, иммунологические состояния, диабет), рецептам (например, на иммунологические лекарственные средства, другие классы лекарственных средств), процедурам (например, типирование антигенов системы человеческих лейкоцитарных антигенов) и результатам лабораторных исследований (например, аномально высокий/низкий уровень IgE). В некоторых вариантах реализации

определение совокупности характеристик пациента предусматривает получение входных данных от пользователя (например, через пользовательский интерфейс). Например, пользователь может вводить характеристики пациента на основе клинических входных данных и демографических данных, лекарственного препарата, сопутствующих заболеваний, процедур и данных лабораторных тестов, специфичных для иммунологии. Также могут быть добавлены специальные классы характеристик для повышения полноты данных, репрезентативности, а также для сбора дополнительной информации относительно заболеваний и реакции на лекарственные средства. В некоторых вариантах реализации определение совокупности характеристик пациента включает валидацию совокупности характеристик пациента. Валидация может предусматривать определение того, правильно ли сопоставлены характеристики пациента из первоначально полученных данных с выбранным множеством пациентов, проводимое путем расчета процента выбранных пациентов с по меньшей мере одной характеристикой из каждого семейства характеристик (например, процент пациентов с записью о выдаче рецепта) и сравнения этого процента с процентом пациентов для первоначально полученных данных с по меньшей мере одной характеристикой из каждого семейства характеристик. Два близких по значению числа указывают на то, что сопоставление было выполнено правильно. Валидация может предусматривать определение того, были ли характеристики пациента сопоставлены с правильным пациентом, проводимое путем идентификации ряда пациентов, которые включены как в первоначально полученные данные, так и в выбранное множество пациентов, чтобы верифицировать идентичность сопоставления характеристик пациента между пациентами из первоначально полученного набора данных и выбранного множества пациентов.

В модуле 240 множество пациентов группируется в соответствии с совокупностью характеристик пациента (например, определяемых признаками, связанными с определенным сигнальным путем) с созданием совокупности отдельных групп, в которой каждая из отдельных групп включает по меньшей мере одного пациента из множества пациентов. Например, методы кластеризации, такие как описанный выше метод кластеризации с делением пополам k -средних, могут выполняться в отношении множества пациентов с использованием совокупности характеристик пациента. Кластеризация может в результате обеспечивать получение совокупности кластеров (например, отдельных групп) пациентов, в которых пациенты в одном кластере более похожи друг на друга, чем пациенты в других кластерах в отношении их соответствующих характеристик пациента. В некоторых вариантах реализации полученные кластеры могут демонстрировать корреляции между характеристиками пациента, даже если они не присутствовали у одного и того же пациента. Клинические входные данные могут быть получены и использованы на различных стадиях процедуры кластеризации, чтобы обеспечить клиническую значимость полученных в результате кластеров. Например, клинические входные данные, предоставляемые специалистами по заболеваниям, могут способствовать созданию клинически значимых когорт, включению и группировке клинически значимых

признаков, а также валидации и оценке кластеров. Характеристики пациента могут быть идентифицированы как характерные для кластеров, если они встречались чаще, чем в общей популяции (например, в целом в выбранном множестве пациентов).

В некоторых вариантах реализации анализ множественных соответствий (МСА) применяется для уменьшения размерности характеристик пациента. Деление пополам k -средних может способствовать надлежащему и эффективному разделению пациентов на достаточно “плотные”, но стабильные кластеры и позволяет использовать большое количество кластеров, которые проявляют связь с иммунологическими состояниями, для оценки показателей характеристик пациента, что более подробно объясняется ниже. Полученные в результате кластеры могут быть представлены (например, через пользовательский интерфейс) пользователям (например, клиническим экспертам) для валидации и оценки. Это может снизить риск неинтерпретируемости кластеров и обеспечить отсутствие перекрывающихся признаков между разными кластерами.

В модуле 250 множество отдельных групп из совокупности отдельных групп выбирается на основе критериев выбора группы или нескольких из них. В некоторых вариантах реализации выбор множества отдельных групп предусматривает ранжирование групп и выбор ряда групп с самым высоким рангом (например, первых 60 групп наивысшего ранга). Группы можно ранжировать на основе степени представленности признаков, связанных с иммунологическими состояниями, стабильности, чистоты и размера. В некоторых вариантах реализации для ранжирования кластеров рассчитывают один или несколько количественных показателей для каждой характеристики пациента. Один или несколько количественных показателей могут включать, например, характерность (иногда называемую “показателем прироста” в данном описании), количество пациентов в кластере, у которых представлена характеристика пациента, и иммунологический показатель. Показатель характерности измеряет, насколько характерной является характеристика пациента в кластере по сравнению с остальной популяцией (например, если мужчины составляют 50% популяции и 75% кластера, тогда “показатель прироста” может быть равным 1,5). В некоторых вариантах реализации только характеристики пациента с показателем прироста, превышающим пороговый показатель прироста (например, 1), и проявляющиеся у процента пациентов, который превышает пороговый процент пациентов (например, 10%), считаются определяющими кластеры и соответствуют теме кластеров. Характеристики пациента, которые считаются определяющими для кластера, могут обозначаться в настоящем описании как потенциально значимые характеристики пациента. Затем характеристикам пациента (например, либо характеристикам пациента, рассматриваемым для определения кластеров, либо всем характеристикам пациента) может быть присвоен иммунологический показатель, который оценивает характеристики пациента в соответствии с их типом (например, заболевание, лекарственное средство, лабораторный тест, процедура и так далее) и иммунологической значимостью. Затем значения показателей характеристик пациента в каждом кластере можно объединять (например, суммировать) и

нормализовать. Затем кластеры, соответствующие пороговому показателю для кластера (например, 50%), можно рассматривать как специфичные в отношении иммунологических состояний.

Выбор множества отдельных групп может предусматривать оценку одного или нескольких из стабильности, чистоты и количества пациентов в каждом кластере. Стабильность можно оценить с помощью одного или нескольких из следующих способов: (1) воспроизведение кластеров на разных объемах данных; (2) изменение инициализирующих начальных значений кластеров; (3) изменение количества создаваемых кластеров и (4) применение способа обучения-тестирования. Для каждого кластера в обучающем множестве стабильность можно определить как максимальную долю пациентов, которые также сгруппированы вместе в тестовом множестве. Чистоту можно измерить по внутрикластерной дисперсии компонентов МСА для пациентов в пределах кластера, которая может приводить к однородным и плотным кластерам. В некоторых вариантах реализации кластер выбирается, если применительно к нему имеет место превышение порогового процента стабильности (например, 50%) и превышение порогового процента чистоты (например, кластер находится среди 20% с самой высокой чистотой среди всех кластеров).

В модуле 260 идентифицируются одна или несколько значимых характеристик пациента путем анализа каждой отдельной группы из множества отдельных групп. Идентификация одной или нескольких значимых характеристик пациента может предусматривать ранжирование характеристик пациента, представленных каждым выбранным кластером (например, всех характеристик пациента или характеристик пациента, рассматриваемых как определяющие кластер). Ранжирование может быть основано на частоте совместного появления с каждым рядом установленных (эталонных) характеристик (референтных) для лекарственного средства для перепрофилирования (например, если лекарственным средством является дупилумаб, эталонные характеристики могут включать астму, атопический дерматит, аллергию с IgE и составной иммунологический показатель). Совместное появление можно измерить путем расчета доли кластеров, взвешенных по пациентам, которые предусматривают как характеристику пациента, так и референтную характеристику. В некоторых вариантах реализации одна или несколько характеристик пациента, оцененных экспертами в предметной области как имеющие отношение к основной теме кластера (например, на основании входных данных от пользователя, полученных через пользовательский интерфейс), также могут быть рассмотрены для оценки, независимо от количества пациентов, у которых появились эти признаки (может составлять менее 10%).

Идентификация одной или нескольких характеристик пациента может включать оценку характеристик пациента исходя из клинической и коммерческой целесообразности. Например, могут быть идентифицированы характеристики пациента, которые указывают на четкий клинический диагноз. Коммерческая оценка может быть основана на доступных данных, указывающих на наличие прогнозируемых продаж и

активов конкурентов, установленной связи с целевым сигнальным путем (независимо от того, обнаружена она или нет в публикациях), распространенности характеристики пациента во всем мире, а также на год жизни с поправкой на инвалидность (DALY) применительно к характеристике пациента (например, на 100000 лет жизни).

На **фиг. 5** представлена блок-схема иллюстративной компьютерной системы 600, используемой для обеспечения вычислительных функций, связанных с описанными алгоритмами, способами, функциями, процессами, потоками и процедурами, описанными в настоящем изобретении (как например способ 200, описанный ранее со ссылкой на **фиг. 2**), в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения. Предполагается, что проиллюстрированный компьютер 602 охватывает любое вычислительное устройство, такое как сервер, настольный компьютер, компьютер, представляющий собой портативный компьютер/ноутбук, беспроводной порт передачи данных, смартфон, карманный персональный компьютер (PDA), планшетное вычислительное устройство или один или несколько процессоров в этих устройствах, включая физические экземпляры, виртуальные экземпляры или и то и другое. Компьютер 602 может предусматривать устройства ввода, такие как клавишные панели, клавиатуры и сенсорные экраны, которые могут принимать пользовательскую информацию. Кроме того, компьютер 602 может предусматривать устройства вывода, которые могут передавать информацию, связанную с работой компьютера 602. Информация может предусматривать цифровые данные, визуальные данные, звуковую информацию или комбинацию видов информации. Информация может быть представлена в графическом пользовательском интерфейсе (UI) (или GUI).

Компьютер 602 может выполнять роль клиента, сетевого компонента, сервера, базы данных, постоянного хранилища данных или компонентов компьютерной системы для реализации объекта изобретения, описанного в настоящем изобретении. Проиллюстрированный компьютер 602 соединен с сетью 630 с возможностью обмена данными. В некоторых вариантах реализации один или несколько компонентов компьютера 602 могут быть выполнены с возможностью работы в различных средах, включая “облачные” вычислительные среды, локальные среды, глобальные среды и комбинации сред.

В общих чертах компьютер 602 представляет собой электронное вычислительное устройство, способное выполнять функцию приема, передачи, обработки, хранения и управления данными и информацией, связанной с описанным объектом изобретения. В соответствии с некоторыми вариантами реализации компьютер 602 также может предусматривать сервер приложений, сервер электронной почты, веб-сервер, сервер кэширования, сервер потоковой передачи данных или комбинацию серверов или может быть соединен с ними с возможностью обмена данными.

Компьютер 602 может принимать запросы по сети 630 от клиентского приложения (например, исполняемого на другом компьютере 602). Компьютер 602 может отвечать на получаемые запросы, обрабатывая полученные запросы с помощью программных

приложений. Запросы также могут отправляться на компьютер 602 от внутренних пользователей (например, из командной консоли), внешних (или третьих) сторон, автоматизированных приложений, объектов, отдельных лиц, систем и компьютеров.

Каждый из компонентов компьютера 602 может осуществлять обмен данными с помощью системной шины 603. В некоторых вариантах реализации любой или все компоненты компьютера 602, включая аппаратные или программные компоненты, могут взаимодействовать друг с другом или с интерфейсом 604 (или комбинацией и того и другого) через системную шину 603. Интерфейсы могут использовать программный интерфейс приложения (API) 612, слой служб 613 или комбинацию API 612 и слоя служб 613. API 612 может предусматривать спецификации для подпрограмм, структур данных и классов объектов. API 612 может быть либо независимым, либо зависимым от компьютерного языка. API 612 может относиться к полному интерфейсу, отдельной функции или набору API.

Слой служб 613 может предоставлять услуги программного обеспечения компьютеру 602 и другим компонентам (независимо от того, проиллюстрированы они или нет), которые соединены с компьютером 602 с возможностью обмена данными. Функциональные возможности компьютера 602 могут быть доступны для всех потребителей услуг, использующих этот слой служб. Услуги программного обеспечения, такие как те, которые предоставляются слоем служб 613, могут обеспечивать повторно используемые определенные функциональные возможности, реализуемые через определенный интерфейс. Например, интерфейс может являться программным обеспечением, написанным на JAVA, C++ или языке, представляющем данные в формате расширяемого языка разметки (XML). Хотя они проиллюстрированы как интегрированный компонент компьютера 602, в альтернативных вариантах реализации API 612 или слой служб 613 могут быть автономными компонентами по отношению к другим компонентам компьютера 602 и другим компонентам, соединенным с компьютером 602 с возможностью обмена данными. Кроме того, любые или все части API 612 или слоя служб 613 могут быть реализованы как дочерние модули или подмодули другого программного модуля, корпоративного приложения или аппаратного модуля, не выходя за рамки объема настоящего изобретения.

Компьютер 602 предусматривает интерфейс 604. Хотя на **фиг. 5** они проиллюстрированы как единый интерфейс 604, можно использовать два или более интерфейсов 604 в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Интерфейс 604 может использоваться компьютером 602 для обмена данными с другими системами, которые подключены к сети 630 (независимо от того, проиллюстрированы они или нет) в распределенной среде. Как правило, интерфейс 604 может предусматривать логику, закодированную в программном или аппаратном обеспечении (или комбинации программного и аппаратного обеспечения), способном выполнять функцию обмена данными с сетью 630, или быть реализован с ее

использованием. Более конкретно, интерфейс 604 может предусматривать программное обеспечение, поддерживающее один или несколько протоколов связи, ассоциированных с обменом данными. Таким образом, сеть 630 или аппаратное обеспечение интерфейса могут обладать способностью выполнять функцию обмена данными, представленными физическими сигналами, в пределах и за пределами проиллюстрированного компьютера 602.

Компьютер 602 предусматривает процессор 605. Хотя на **фиг. 5** они проиллюстрированы единый процессор 605, можно использовать два или более процессоров 605 в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Как правило, процессор 605 может исполнять команды и может манипулировать данными для выполнения операций компьютером 602, включая операции с использованием алгоритмов, методов, функций, процессов, потоков и процедур, как описано в настоящем изобретении.

Компьютер 602 также предусматривает базу данных 606, которая может содержать данные для компьютера 602 и других компонентов, подключенных к сети 630 (независимо от того, проиллюстрированы они или нет). Например, база данных 606 может являться находящейся в оперативной памяти, обычной или базой данных, в которой хранятся данные в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации база данных 606 может представлять собой комбинацию двух или более разных типов баз данных (например, гибрида базы данных в оперативной памяти и обычной базы данных) в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Хотя на **фиг. 5** они проиллюстрированы как единая база данных 606, две или более баз данных (одного и того же типа, разных типов или комбинации типов) могут использоваться в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Хотя база данных 606 проиллюстрирована как внутренний компонент компьютера 602, в альтернативных вариантах реализации база данных 606 может быть внешней по отношению к компьютеру 602.

Компьютер 602 также предусматривает память 607, которая может содержать данные для компьютера 602 или комбинации компонентов, подключенных к сети 630 (независимо от того, проиллюстрированы они или нет). Память 607 может хранить любые данные, соответствующие настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации память 607 представлять собой комбинацию двух или более разных типов памяти (например, комбинация полупроводниковой и магнитной памяти) в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Хотя на **фиг. 5** они проиллюстрированы как один элемент памяти 607, два или более элементов памяти 607 (одного и того же типа, разных типов или комбинации типов) могут использоваться в

соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Хотя память 607 проиллюстрирована как внутренний компонент компьютера 602, в альтернативных вариантах реализации память 607 может быть внешней по отношению к компьютеру 602.

Приложение 608 может являться ядром алгоритмического программного обеспечения, обеспечивающим функциональные возможности в соответствии с конкретными потребностями, желаниями или конкретными вариантами реализации компьютера 602 и описанными функциональными возможностями. Например, приложение 608 может быть представлено в виде одного или нескольких компонентов, модулей или приложений. Кроме того, хотя оно проиллюстрировано как одно приложение 608, приложение 608 может быть реализовано в виде нескольких приложений 608 на компьютере 602. Помимо этого, хотя она проиллюстрировано как внутреннее по отношению к компьютеру 602, в альтернативных вариантах реализации приложение 608 может быть внешним по отношению к компьютеру 602.

Компьютер 602 также может предусматривать источник электропитания 614. Источник электропитания 614 может предусматривать перезаряжаемую или неперезаряжаемую батарею, которая может быть выполнена с обеспечением возможности замены пользователем или без обеспечения возможности замены пользователем. В некоторых вариантах реализации источник электропитания 614 может предусматривать схемы преобразования электрической энергии и управления ею, включая функции подзарядки, режима ожидания и управления энергопотреблением. В некоторых вариантах реализации источник электропитания 614 может предусматривать штепсель электропитания, позволяющий подключать компьютер 602 к настенной розетке или к источнику электропитания, например, для электроснабжения компьютера 602 или перезарядки перезаряжаемой батареи.

Может иметься любое количество компьютеров 602, связанных с компьютерной системой, содержащей компьютер 602, или являющихся внешними по отношению к ней, при этом каждый компьютер 602 обменивается данными по сети 630. Кроме того, термины “клиент”, “пользователь” и другая соответствующая терминология могут использоваться взаимозаменяемо, в соответствующих случаях, без отклонения от объема настоящего изобретения. Более того, в настоящем изобретении предусматривается, что многие пользователи могут использовать один компьютер 602, и один пользователь может использовать несколько компьютеров 602.

Варианты реализации объекта изобретения и функциональных операций, изложенных в данном описании, могут быть реализованы в цифровой электронной схеме, в материально воплощенном компьютерном программном обеспечении или встроенном программном обеспечении, в аппаратном обеспечении компьютера, включая структуры, раскрытые в данном описании, и их структурные эквиваленты, или в комбинациях одного или более из них. Варианты реализации программного обеспечения описанного объекта

изобретения могут быть реализованы в виде одной или нескольких компьютерных программ. Каждая компьютерная программа может включать один или несколько модулей команд компьютерной программы, закодированных на материальном, предназначенном для временного хранения данных, машиночитаемом компьютерном носителе данных для исполнения устройством обработки данных или управления его работой. В качестве альтернативы или дополнения программные команды могут быть закодированы в/на искусственно генерируемом распространяемом сигнале. Например, сигнал может быть генерируемым машиной электрическим, оптическим или электромагнитным сигналом, который генерируется с кодированием информации для передачи на подходящее приемное устройство для исполнения устройством обработки данных. Компьютерный носитель данных может представлять собой машиночитаемое запоминающее устройство, машиночитаемый носитель информации, запоминающее устройство с произвольным или последовательным доступом или комбинацию компьютерных носителей данных.

Термины “устройство обработки данных”, “компьютер” и “электронно-вычислительное устройство” (или их эквиваленты, как их понимает специалист в данной области техники) относятся к аппаратным средствам обработки данных. Например, устройство обработки данных может охватывать все виды устройств, приборов и машин для обработки данных, включая в качестве примера программируемый процессор, компьютер или несколько процессоров или компьютеров. Устройство также может предусматривать логическую схему специального назначения, включая, например, центральный процессор (CPU), программируемую пользователем вентильную матрицу (FPGA) или интегральную схему специального назначения (ASIC). В некоторых вариантах реализации устройство обработки данных или логическая схема специального назначения (или комбинация устройства обработки данных или логической схемы специального назначения) могут являться аппаратными или программными (или комбинацией аппаратных и программных средств). Устройство может дополнительно предусматривать код, который создает среду выполнения для компьютерных программ, например, код, который составляет встроенное программное обеспечение процессора, стек протоколов, систему управления базой данных, операционную систему или комбинацию сред выполнения. В настоящем изобретении предусматривается применение устройств обработки данных с обычными операционными системами, например, LINUX, UNIX, WINDOWS, MAC OS, ANDROID или IOS, или без них.

Компьютерная программа, которая также может обозначаться или описываться как программа, программное обеспечение, программное приложение, модуль, программный модуль, сценарий или код, может быть написана на любом языке программирования. Языки программирования могут предусматривать, например, компилируемые языки, интерпретируемые языки, декларативные языки или процедурные языки. Программы могут быть развернуты в любой форме, в том числе в виде автономных программ, модулей, компонентов, подпрограмм или элементов для применения в вычислительной

среде. Компьютерная программа может, но не обязательно, соответствовать файлу в файловой системе. Программа может храниться в части файла, содержащего другие программы или данные, например, один или несколько сценариев, хранящихся в документе на языке разметки, в отдельном файле, предназначенном для рассматриваемой программы, или в нескольких скоординированных файлах, хранящих один или несколько модулей, подпрограмм или частей кода. Компьютерная программа может быть развернута для выполнения на одном компьютере или на нескольких компьютерах, расположенных, например, в одном участке, или распределенных по нескольким участкам, связанным между собой коммуникационной сетью. Хотя части программ, проиллюстрированные на различных фигурах, могут быть показаны как отдельные модули, которые реализуют различные признаки и функциональные возможности посредством различных объектов, способов или процессов, вместо этого программы могут предусматривать ряд подмодулей, сторонних служб, компонентов и библиотек. И наоборот, признаки и функциональные возможности различных компонентов могут быть объединены в отдельные компоненты в соответствующих случаях. Пороговые значения, используемые для выполнения процедур вычислительного определения, могут определяться статически, динамически или как статически, так и динамически.

Способы, процессы или логические потоки, изложенные в данном описании, могут выполняться одним или несколькими программируемыми компьютерами, исполняющими одну или несколько компьютерных программ для выполнения функций путем обработки входных данных и генерирования выходных данных. Способы, процессы или логические потоки также могут выполняться логической схемой специального назначения, например CPU, FPGA или ASIC, а устройство также может быть реализовано в виде нее.

Компьютеры, подходящие для выполнения компьютерной программы, могут быть основаны на одном или нескольких микропроцессорах общего и специального назначения и других типах CPU. Элементами компьютера являются CPU для выполнения или исполнения команд и одно или несколько запоминающих устройств для хранения команд и данных. Как правило, CPU может получать команды и данные из памяти (и записывать данные в нее). Компьютер также может предусматривать одно или более запоминающих устройств большой емкости для хранения данных или быть функционально соединенным с ними. В некоторых вариантах реализации компьютер может получать данные от запоминающих устройств большой емкости, включающих, например, магнитные, магнитооптические диски или оптические диски, а также передавать данные на них. Кроме того, компьютер может быть встроен в другое устройство, например, в мобильный телефон, карманный персональный компьютер (PDA), мобильный аудио- или видеоплеер, игровую приставку, приемник глобальной системы позиционирования (GPS) или портативное запоминающее устройство, такое как флэш-накопитель с универсальной последовательной шиной (USB).

Машиночитаемые носители (для временного или постоянного хранения данных, в соответствующих случаях), подходящие для хранения команд и данных компьютерных

программ, могут предусматривать все виды постоянных/непостоянных и энергозависимых/энергонезависимых памяти, носителей и запоминающих устройств. Машиночитаемые носители могут предусматривать, например, полупроводниковые запоминающие устройства, такие как память с произвольным доступом (RAM), память с доступом только для чтения (ROM), память с изменением фазового состояния (PRAM), статическая память с произвольным доступом (SRAM), динамическое память с произвольным доступом (DRAM), стираемая программируемая постоянная память (EPROM), электрически стираемая программируемая постоянная память (EEPROM) и устройства флэш-памяти. Машиночитаемые носители также могут предусматривать, например, магнитные устройства, такие как лента, картриджи, кассеты и внутренние/съёмные диски. Машиночитаемые носители также могут включать магнитооптические диски и устройства и технологии оптической памяти, включая, например, цифровой видеодиск (DVD), CD ROM, DVD+/-R, DVD-RAM, DVD-ROM, HD-DVD и BLURAY. В памяти могут храниться различные объекты или данные, включая кэши, классы, структуры, приложения, модули, данные резервного копирования, задания, веб-страницы, шаблоны веб-страниц, структуры данных, таблицы базы данных, репозитории и динамическую информацию. Типы объектов и данных, хранящихся в памяти, могут предусматривать параметры, переменные, алгоритмы, команды, правила, ограничения и ссылки. Кроме того, память может предусматривать журналы, политики, данные безопасности или доступа и файлы отчетов. Процессор и память могут быть дополнены логической схемой специального назначения или включены в нее.

Варианты реализации объекта изобретения, описанного в настоящем изобретении, могут быть реализованы на компьютере, имеющем устройство отображения для обеспечения взаимодействия с пользователем, включая отображение информации пользователю (и получение входных данных от него). Типы устройств отображения могут предусматривать, например, электронно-лучевую трубку (CRT), жидкокристаллический дисплей (LCD), светоизлучающий диод (LED) и плазменный монитор. Устройства отображения могут предусматривать клавиатуру и указывающие устройства, включая, например, мышь, шаровой указатель или сенсорную панель. Входные данные от пользователя также могут быть предоставлены компьютеру с помощью сенсорного экрана, такого как поверхность планшетного компьютера с чувствительностью к давлению или мультисенсорный экран, использующий емкостное или электрическое считывание. Другие типы устройств могут использоваться для обеспечения взаимодействия с пользователем, в том числе для получения обратной связи от пользователя, включая, например, сенсорную обратную связь, в том числе визуальную обратную связь, слуховую обратную связь или тактильную обратную связь. Входные данные от пользователя могут быть получены в виде акустических, речевых или тактильных входных данных. Кроме того, компьютер может взаимодействовать с пользователем, отправляя документы на устройство, используемое пользователем, и получая документы с него. Например, компьютер может отправлять веб-страницы в веб-

браузер на клиентском устройстве пользователя в ответ на запросы, полученные от веб-браузера.

Термин “графический пользовательский интерфейс” или “GUI” может использоваться в единственном или множественном числе для описания одного или нескольких графических пользовательских интерфейсов и каждого из отображений конкретного графического пользовательского интерфейса. Следовательно, GUI может представлять собой любой графический пользовательский интерфейс, включая без ограничения веб-браузер, сенсорный экран или интерфейс командной строки (CLI), который обрабатывает информацию и эффективно представляет пользователю результаты обработки информации. Как правило, GUI может предусматривать совокупность элементов пользовательского интерфейса (UI), некоторые или все из которых связаны с веб-браузером, как например интерактивные поля, раскрывающиеся списки и кнопки. Эти и другие элементы UI могут быть связаны с функциями веб-браузера или представлять их.

Варианты реализации объекта изобретения, описанного в данном изобретении, могут быть реализованы в вычислительной системе, которая предусматривает внутренний компонент (например, в качестве сервера данных) или которая предусматривает компонент промежуточного программного обеспечения (например, сервер приложений). Кроме того, вычислительная система может предусматривать интерфейсный компонент, например клиентский компьютер, имеющий один или оба из графического пользовательского интерфейса или веб-браузера, посредством которых пользователь может взаимодействовать с компьютером. Компоненты системы могут быть связаны между собой с помощью любой формы или средства проводного или беспроводного обмена цифровыми данными (или комбинации видов обмена данными) в коммуникационной сети. Примеры коммуникационных сетей включают локальную вычислительную сеть (LAN), сеть радиодоступа (RAN), городскую вычислительную сеть (MAN), глобальную вычислительную сеть (WAN), технологию широкополосного доступа в микроволновом диапазоне (WIMAX), беспроводную локальную сеть (WLAN) (например, с использованием 802.11 a/b/g/n или 802.20 или комбинации протоколов), всю сеть Интернет или ее часть или любую другую коммуникационную систему или системы в одном или нескольких местоположениях (или комбинацию коммуникационных сетей). Сеть может осуществлять коммуникацию, например, с использованием пакетов Интернет-протокола (IP), кадров протокола ретрансляции кадров, ячеек асинхронного режима передачи (ATM), голоса, видеoinформации, данных или комбинации типов коммуникации между сетевыми адресами.

Вычислительная система может предусматривать клиентов и серверы. Клиент и сервер, как правило, могут быть удалены друг от друга и обычно могут взаимодействовать через коммуникационную сеть. Функциональная зависимость клиента и сервера может возникать благодаря компьютерным программам, работающим на соответствующих компьютерах и имеющим функциональную зависимость клиент-сервер.

Кластерные файловые системы могут являться файловыми системами любого типа,

доступными для чтения и обновления с нескольких серверов. Блокировка или отслеживание согласованности могут не потребоваться, поскольку блокировка файловой системы обмена может быть выполнена на прикладном уровне. Кроме того, файлы данных в кодировке Unicode могут отличаться от файлов данных в кодировке, отличной от Unicode.

Введение антител к IL-4R α и их фрагментов

В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения конкретных нарушений с помощью терапевтических композиций, содержащих антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) или его фрагмент. В настоящем изобретении также предусмотрено антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) или его фрагмент для применения в способах лечения конкретных нарушений с помощью терапевтических композиций.

Способы, используемые в данном документе, применимы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. Используемые в данном документе термины “субъект”, “пациент” и т. п. используются взаимозаменяемо.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, с помощью антитела к рецептору интерлейкина-4. В некоторых случаях способы включают введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях способы включают (a) идентификацию субъекта для лечения с помощью антитела к IL-4R α и (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях идентификация субъекта для лечения предусматривает (a) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов; (b)

кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R α , или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию; (с) идентификацию в подмножестве пациентов, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию.

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA).

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где

подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию. В некоторых случаях способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 варибельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях способы включают идентификацию субъекта в качестве кандидата на лечение нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), с помощью антитела к IL-4R α , предусматривающую (a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности субъектов; (b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества субъектов из совокупности субъектов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик; (с) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13; и (d) выбор субъекта, у которого имеется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой чесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA). В некоторых случаях способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит CDR1 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 варибельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3

(AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

В некоторых случаях раскрыт способ лечения субъекта с помощью антитела к рецептору интерлейкина-4, включающий (а) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов; (б) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R, или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию; и (с) введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R, или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, где антитело к IL-4R содержит CDR1 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA); CDR2 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT); CDR3 вариательной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV); CDR1 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY); CDR2 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и CDR3 вариательной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT). В некоторых случаях антитело к IL-4R представляет собой антитело к IL-4R-альфа. В некоторых случаях антитело к IL-4R представляет собой дупилумаб. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R, представляет собой нарушение, связанное с IL-4R-альфа. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой состояние, указанное в таблице 9 или таблице 10.

I. Введение

Терапевтические композиции можно вводить с подходящими носителями, вспомогательными веществами и другими средствами, которые включают в составы для обеспечения улучшенного переноса, доставки, переносимости и т. п. Большое количество соответствующих составов можно найти в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, везикулы, содержащие липиды (катионные или анионные) (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии типа “масло в воде” и “вода в масле”, эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой), полужидкие гели и полужидкие смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. “Compendium of excipients for parenteral formulations” PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

II. Доза

Количество антитела к IL-4R α (например, дупилумаба), вводимого субъекту согласно способам по настоящему изобретению, как правило, представляет собой

терапевтически эффективное количество. “Терапевтически эффективное количество” или “терапевтически эффективная доза” антитела к IL-4R α представляет собой любое количество антитела, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без наличия симптомов заболевания, или предупреждению ухудшения состояния или инвалидности ввиду влияния заболевания.

В некоторых случаях количество антитела к IL-4R α (например, дупилумаба), вводимого субъекту согласно способам по настоящему изобретению представляет собой профилактически эффективное количество. “Профилактически эффективное количество” относится к количеству, эффективному в необходимых дозах и в течение необходимых периодов времени для достижения желаемого профилактического результата. В некоторых аспектах, поскольку профилактическая доза используется у субъектов до развития заболевания или на более ранней его стадии, профилактически эффективное количество является меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Доза может варьироваться в зависимости от возраста и размера субъекта, которому будут осуществлять введение, целевого заболевания, состояний, пути введения и им подобных. Когда антитело к IL-4R α (например, дупилумаб) применяется для лечения различных состояний и заболеваний, ассоциированных с IL-4R α , у взрослого пациента, преимущественным часто является введение антитела внутривенно в однократной дозе, составляющей от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг/кг веса тела. В некоторых случаях однократная доза составляет от приблизительно 0,02 до приблизительно 7, от приблизительно 0,03 до приблизительно 5 или от приблизительно 0,05 до приблизительно 3 мг/кг веса тела. В зависимости от тяжести состояния частоту и продолжительность лечения можно регулировать.

В случае антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) терапевтически эффективное количество может составлять от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 600 мг, например, приблизительно 0,05 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг, приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно

400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно 440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг, приблизительно 470 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 490 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг, приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг, приблизительно 590 мг или приблизительно 600 мг антитела к IL-4R α . В определенных вариантах осуществления вводят 300 мг антитела к IL-4R α .

Количество антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба), содержащееся в отдельных дозах, можно выражать в миллиграммах антитела на килограмм веса тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антитело к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить пациенту в дозе, составляющей от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента (например, приблизительно 0,001 мг/кг, приблизительно 0,01 мг/кг, приблизительно 0,05 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,6 мг/кг, приблизительно 0,7 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 2,0 мг/кг, приблизительно 3,0 мг/кг, приблизительно 4,0 мг/кг, приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 6,0 мг/кг, приблизительно 7,0 мг/кг, приблизительно 8,0 мг/кг, приблизительно 9,0 мг/кг или приблизительно 10,0 мг/кг).

В некоторых случаях одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или 5) доз вводят в начале режима лечения в виде “ударных доз”, затем последующие дозы вводят с меньшей частотой (например, “поддерживающие дозы”). Например, антагонист IL-4R можно вводить субъекту в ударной дозе, составляющей приблизительно 200 мг, 400 мг или приблизительно 600 мг с последующей одной или несколькими поддерживающими дозами, составляющими от приблизительно 75 мг до приблизительно 300 мг. В одном варианте осуществления начальная доза и одна или несколько вторичных доз предусматривают от 50 мг до 600 мг антагониста IL-4R, например, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг или 600 мг антагониста IL-4R. В некоторых вариантах осуществления каждая начальная доза и одна или несколько вторичных доз содержат одинаковое количество антагониста IL-4R. В других вариантах осуществления начальная доза содержит первое количество антагониста IL-4R, и каждая одна или несколько вторичных доз содержат второе количество антагониста IL-4R. Например, первое количество антагониста IL-4R может превышать второе количество антагониста IL-4R в 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза или 5 раз или больше. В одном иллюстративном варианте осуществления в случае субъекта с весом тела менее чем 30 кг (например, от равного 15 кг или больше до менее чем 30 кг) антагонист IL-4R вводят субъекту в ударной дозе, составляющей приблизительно 200 мг, с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз, составляющих приблизительно 100 мг, или в ударной дозе, составляющей приблизительно 600 мг, с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз, составляющих приблизительно

300 мг. В другом иллюстративном варианте осуществления в случае субъекта с весом тела, равным 30 кг или больше (например, от равного 30 кг или больше до менее чем 60 кг), антагонист ПЛ-4R можно вводить субъекту в ударной дозе, составляющей приблизительно 400 мг, с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз, составляющих приблизительно 200 мг, или в ударной дозе, составляющей приблизительно 600 мг, с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз, составляющих приблизительно 300 мг. В еще одном варианте осуществления в случае субъекта с весом тела, равным 60 кг или больше, антагонист ПЛ-4R можно вводить субъекту в ударной дозе, составляющей приблизительно 600 мг, с последующим введением одной или нескольких поддерживающих доз, составляющих приблизительно 300 мг.

В некоторых случаях каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1-14 (например, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½), 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½ или больше) недель после непосредственно предшествующей дозы. Используемое в данном документе выражение “непосредственно предшествующая доза” означает в последовательности нескольких введений дозу антагониста ПЛ-4R, которую вводят пациенту до введения ближайшей следующей дозы последовательно без промежуточных доз.

В некоторых случаях введение представляет собой одну начальную дозу, составляющую 600 мг (две инъекции по 300 мг в разные места инъекции), с последующим введением 300 мг каждую вторую неделю. В некоторых случаях введение осуществляется посредством предварительно заполненного шприца. В некоторых случаях введение осуществляется посредством предварительно заполненной шприц-ручки. В некоторых случаях введение осуществляется посредством автоинъектора. В некоторых аспектах введение осуществляется путем инъекции 300 мг, разбавленных в 2 мл раствора, в предварительно заполненном шприце для однократной дозы с колпачком для иглы. В некоторых аспектах введение представляет собой одну начальную дозу, составляющую 400 мг (две инъекции по 200 мг в разные места инъекции), с последующим введением 200 мг каждую вторую неделю. В некоторых аспектах введение осуществляется путем инъекции 200 мг, разбавленных в 2 мл раствора, в предварительно заполненном шприце для однократной дозы с колпачком для иглы. В некоторых аспектах введение осуществляется путем инъекции 300 мг, разбавленных в 2 мл раствора, в предварительно заполненном шприце для однократной дозы.

III. Доставка

Известны различные системы доставки и их можно применять для введения фармацевтической композиции, например, инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, опосредованный рецепторами эндоцитоз (см., например, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Способы введения включают без ограничения внутрикожный, внутримышечный, интраперитонеальный, внутривенный, подкожный, интраназальный,

эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить любым удобным путем, например, путем инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые оболочки (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки и кишечника и т. д.), и можно вводить вместе с другими биологически активными средствами. Введение может быть системным или местным.

IV. Виды комбинированной терапии

Также предусмотрены виды комбинированной терапии, при которых антитело к IL-4R α (например, дупилумаб) или фрагмент антитела вводят в комбинации со вторым терапевтическим средством. Совместное введение и комбинированная терапия не ограничиваются одновременным введением, но включают схемы лечения, при которых антитело к IL-4R α или фрагмент антитела вводят по меньшей мере один раз в течение курса лечения, предусматривающего введение пациенту по меньшей мере еще одного другого терапевтического средства. Вторым терапевтическим средством может являться другой антагонист IL-4, такой как другое антитело/фрагмент антитела, или растворимая форма цитокинового рецептора, антагонист IgE, противоастматический лекарственный препарат (кортикостероиды, нестероидные средства, бета-агонисты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ксантины, флутиказон, сальметерол, альбутерол) или ингибитор иммунной контрольной точки, который можно доставлять путем ингаляции или другими подходящими способами. В некоторых случаях антитело к IL-4R α или фрагмент антитела по настоящему изобретению (например, дупилумаб) можно вводить с антагонистом IL-1, таким как рилонацепт, или антагонистом IL-13. Второе средство может предусматривать один или несколько антагонистов лейкотриеновых рецепторов для лечения нарушений, таких как аллергические воспалительные заболевания, например, астма и аллергии. Примеры антагонистов лейкотриеновых рецепторов включают без ограничения монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст. Второе средство может представлять собой ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки препятствует функционированию PD-1, препятствует функционированию PD-L1, представляет собой антитело к PD-1 или антагонист PD-1 (например, человеческое антитело, гуманизированное антитело или химерное антитело). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой MDX-1106 (также известное как ниволумаб, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 и Opdivo®), Merck 3475 (пембролизумаб, MK) -3475, рамбролизумаб, Keytruda®, также известный как SCH-900475, и CT-011 (также известный как пидилизумаб, hBAT и hBAT-1). В некоторых случаях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антагонист CTLA-4, такой как Yervoy® (ипилилумаб).

В некоторых случаях второе средство может предусматривать ингибитор цитокина, такой как один или несколько из антагонистов TNF (этанерцепт, ENBREL™), IL-9, IL-5 или IL-17.

Показания к лечению с помощью антител к IL-4R α и их фрагментов Показания, связанные с легкими

Нарушения функции легких

В данном документе предусмотрены способы лечения легочных нарушений, индуцированных ИЛ-4. Такие нарушения включают без ограничения фиброз легких, включая хроническое фиброзное заболевание легких, кистозный фиброз, интерстициальное заболевание легких, неспецифический интерстициальный пневмонит, идиопатический фиброз легких, гиперчувствительный пневмонит, криптогенную организующую пневмонию (COP), острый интерстициальный пневмонит, десквамативный интерстициальный пневмонит, хроническое обструктивное заболевание легких, легочный альвеолярный протеиноз, респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), асбестоз, саркоидоз, туберкулез и аспирин-индуцированное респираторное заболевание, другие состояния, характеризующиеся индуцированной ИЛ-4 пролиферацией фибробластов или накоплением коллагена в легких, легочные состояния, при которых играет роль иммунный ответ ТН2-типа, состояния, характеризующиеся снижением барьерной функции легкого (например, в результате индуцированного ИЛ-4 повреждения эпителия), или состояния, при которых ИЛ-4 играет роль в воспалительном ответе.

Кистозный фиброз характеризуется сверхпродуцированием слизи и развитием хронических инфекций. Подавление ИЛ-4 и ответа с участием Th2 снижает продуцирование слизи и помогает контролировать инфекции, такие как аллергический бронхолегочный аспергиллез (ABPA).

Аллергический бронхолегочный микоз возникает в первую очередь у пациентов с кистозным фиброзом или астмой, у которых доминирует иммунный ответ Th2. Подавление ИЛ-4 и ответа с участием Th2 помогает избавиться от этих инфекций и контролировать их.

Хроническое обструктивное заболевание легких ассоциировано со сверхсекрецией слизи и фиброзом. Подавление ИЛ-4 и ответа с участием Th2 снижает продуцирование слизи и развитие фиброза, таким образом улучшая респираторную функцию и замедляя прогрессирование заболевания.

Блеомицин-индуцированная пневмопатия и фиброз, а также радиационно-индуцированный легочный фиброз представляют собой нарушения, характеризующиеся фиброзом легкого, который проявляется притоком Th2, CD4+ клеток и макрофагов, которые продуцируют ИЛ-4, который, в свою очередь, опосредует развитие фиброза. Подавление ИЛ-4 и ответа с участием Th2 снижает или предупреждает развитие этих нарушений.

Легочный альвеолярный протеиноз характеризуется нарушением клиренса сурфактанта. ИЛ-4 повышает продуцирование сурфактанта. Применение антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба) может снизить продуцирование сурфактанта и снизить потребность в лаваже всего легкого.

Респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS) может быть связан с рядом факторов, одним из которых является воздействие токсичных химических веществ. Одна популяция пациентов, восприимчивых к ARDS, представляет собой пациентов в

критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких. ARDS является частым осложнением у таких пациентов. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) способно снижать выраженность ARDS за счет снижения воспаления и уровня адгезивных молекул, хотя способы лечения таких пациентов согласно настоящему изобретению не ограничиваются конкретным механизмом действия. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для предупреждения или лечения ARDS.

Саркоидоз характеризуется гранулематозными поражениями. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения саркоидоза, в частности легочного саркоидоза.

Состояния, при которых играет роль индуцированное IL-4 нарушение барьерной функции (например, состояния, характеризующиеся снижением функции эпителиального барьера в легком), можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Повреждение эпителиального барьера в легких может быть индуцировано IL-4 непосредственно или опосредованно. Эпителий в легком функционирует в качестве селективного барьера, который препятствует проникновению содержимого просвета легкого в подслизистую оболочку. Поврежденный или "негерметичный" барьер позволяет антигенам пересекать барьер, что, в свою очередь, вызывает иммунный ответ, который может привести к дальнейшему повреждению ткани легких. Такой иммунный ответ может предусматривать, например, рекрутирование эозинофилов или тучных клеток. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить для подавления такой нежелательной стимуляции иммунного ответа.

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить для ускорения заживления эпителия легких, таким образом восстанавливая барьерную функцию. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить, например, для стимуляции заживления эпителия легких у астматиков. В качестве альтернативы или в дополнение к лечению после начала проявления нарушения антитело можно вводить в профилактических целях для предупреждения индуцированного IL-4 повреждения эпителия легких.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего легочным нарушением, описанным в данном документе, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с легочными нарушениями, описанными в данном документе, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Туберкулез

Иммунный ответ TH2-типа играет роль в индуцировании повреждения тканей (например, некроза ткани легких) у пациентов с туберкулезом (ТБ). Повышенные уровни

IL-4 ассоциированы с ТВ. Производство IL-4 может быть особенно повышено при полостном туберкулезе (т. е. у пациентов с ТВ, у которых развились легочные полости, которые можно выявить/визуализировать посредством таких методик, как рентгенограммы грудной клетки).

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) может принести пользу пациентам с ТВ (особенно с полостным ТВ) посредством супрессии иммунного ответа TH2-типа или посредством связывания (и инактивации) избытка секретируемого IL-4. Однако способы лечения таких пациентов согласно настоящему изобретению не ограничиваются конкретным механизмом действия. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно успешно вводить в количестве, которое восстанавливает желаемый баланс между TH1- и TH2-компонентами иммунного ответа и снижает индуцированное IL-4 повреждение тканей у пациента.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ТВ, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ТВ, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (AERD), также известное как триада Самтера, представляет собой хроническое медицинское состояние, которое состоит из трех клинических признаков: астмы, заболевания носовых пазух с рецидивирующими назальными полипами и чувствительности к аспирину и другим нестероидным противовоспалительным лекарственным средствам (NSAID), которые ингибируют фермент, называемый циклооксигеназой-1. Эта чувствительность обычно проявляется в виде респираторных реакций, которые возникают при приеме внутрь или вдыхании NSAID, хотя точная причина таких реакций неизвестна. Примерно 9% всех взрослых с астмой и 30% пациентов с астмой и назальными полипами страдают AERD. В целом, AERD развивается довольно внезапно во взрослом возрасте, обычно в возрасте от 20 до 50 лет, и нет четкого понимания триггера, который вызывает данное заболевание.

Субъекты с AERD обычно страдают астмой, заложенностью носа и рецидивирующими назальными полипами, и их симптомы часто не поддаются обычным способам лечения. Многие испытывают хронические инфекции носовых пазух, и потеря обоняния является распространенным явлением.

Характерным признаком AERD является то, что у пациентов развиваются реакции на аспирин и другие NSAID. Эти реакции классически предусматривают как симптомы со стороны верхних дыхательных путей (повышенная заложенность носа, лобная головная боль или боль в носовых пазухах и чихание), так и симптомы со стороны нижних дыхательных путей (кашель, свистящее дыхание, стеснение в грудной клетке), но они также могут вызывать покраснение кожи, сыпь, боль в животе и иногда рвоту.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего AERD,

посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с AERD, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АВРА) представляет собой аллергическую реакцию или реакцию гиперчувствительности на грибок, известный как *Aspergillus fumigatus*, который обычно встречается в почве. В некоторых случаях у субъекта, страдающего АВРА, наблюдается воспаление дыхательных путей. У субъекта, страдающего АВРА, часто имеется одно или несколько из кашля с коричневыми пятнами или кровавистой слизью, лихорадки, свистящего дыхания, обычного кашля, одышки, плевритной боли в грудной клетке и общей слабости или недомогания. В некоторых случаях субъект, страдающий АВРА, также страдает астмой. В некоторых случаях субъект, страдающий АВРА, также страдает кистозным фиброзом. В некоторых случаях субъект, страдающий АВРА, также страдает такими аллергическими состояниями, как атопический дерматит (экзема), крапивница (аллергическая сыпь), аллергический ринит (сенная лихорадка) и синусит.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего АВРА, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с АВРА, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Экзогенный аллергический альвеолит

Экзогенный аллергический альвеолит (или гиперчувствительный пневмонит) представляет собой нарушение функции легких, возникающее в результате многократного вдыхания органической пыли, обычно в определенных производственных условиях. При острой форме респираторные симптомы и лихорадка начинаются через несколько часов после контакта с пылью. Симптомы экзогенного аллергического альвеолита предусматривают затруднение дыхания, свистящее дыхание и сухой кашель, который сотрясает все тело. В некоторых случаях у субъекта, страдающего экзогенным аллергическим альвеолитом, легочные симптомы могут сопровождаться ознобом, потливостью, болью, дискомфортом и/или утомляемостью. В некоторых аспектах экзогенный аллергический альвеолит является острым. В некоторых случаях экзогенный аллергический альвеолит является хроническим. При хроническом экзогенном аллергическом альвеолите в некоторых случаях у субъекта могут проявляться симптомы лихорадки, скрипящих звуков при дыхании (хрипов), затруднения дыхания, синюшности кожи (цианоза) и отхаркивания крови.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего

экзогенным аллергическим альвеолитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с экзогенным аллергическим альвеолитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации и другие респираторные состояния, вызванные воздействием окружающей среды

Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации или неуточненная реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей (NOS) (также известная как аллергии верхних дыхательных путей; NOS гиперчувствительность; реакция гиперчувствительности; NOS аллергия и т. п.) предусматривает гиперчувствительность дыхательных путей и пищевую гиперчувствительность. В некоторых случаях реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей предусматривает симптомы заложенности носа, ринорею, чихание, зуд в носу и горле, кашель или свистящее дыхание. В некоторых случаях реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации является результатом ингаляционной аллергии. В некоторых случаях реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации является результатом пищевой аллергии. В некоторых случаях субъект, как раскрыто в данном документе, характеризуется реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации или неуточненной реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей (NOS).

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект является субъектом, который испытывает респираторную чувствительность под воздействием условий окружающей среды. Например, в некоторых случаях субъект подвергается воздействию одного или нескольких химических веществ, одного или нескольких газов, одного или нескольких летучих соединений, одного или нескольких паров или их комбинации.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, характеризующегося реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации или неуточненной реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей (NOS), посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации или неуточненной реакцией гиперчувствительности верхних дыхательных путей (NOS), посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Также в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, подвергшегося воздействию одного или нескольких химических веществ, одного или нескольких газов,

одного или нескольких летучих соединений, одного или нескольких паров или их комбинации, посредством введения субъекту антитела к ПЛ-4R (например, антитела к ПЛ-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с воздействием одного или нескольких химических веществ, одного или нескольких газов, одного или нескольких летучих соединений, одного или нескольких паров или их комбинации, посредством введения пациенту антитела к ПЛ-4R (например, антитела к ПЛ-4R α , например, дупилумаба).

Фарингит

Фарингит (например, боль в горле) вызывается опуханием задней части глотки между миндалинами и гортанью. В некоторых случаях фарингит вызывается одним или несколькими вирусами. Например, в некоторых случаях вирус, который вызывает фарингит, может предусматривать один или несколько из вирусов гриппа, энтеровируса, такого как вирус Коксаки (например, при вирусной пузырчатке полости рта и конечностей), или вируса Эпштейна-Барр (EBV) (например, при мононуклеозе). В некоторых случаях фарингит вызывается бактериями. Например, в некоторых случаях субъект, страдающий фарингитом, инфицирован видом рода *Neisseria* (например, *gonorrhoeae*); видом рода *Chlamydia* (например, *trachomatis*) или видом рода *Streptococcus* (например, стрептококком группы А; например, вызывающим фарингит).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего фарингитом, посредством введения субъекту антитела к ПЛ-4R (например, антитела к ПЛ-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с фарингитом, посредством введения пациенту антитела к ПЛ-4R (например, антитела к ПЛ-4R α , например, дупилумаба).

Назофарингит и хронический назофарингит

В некоторых случаях субъект, как раскрыто в данном документе, характеризуется клиническим диагнозом фарингита и, в частности, назофарингита (также называемого простудой). В некоторых случаях назофарингит является острым (например, простуда). В некоторых случаях назофарингит не является острым. Симптомы, ассоциированные с назофарингитом, предусматривают один или несколько из насморка или заложенного носа; чихания; кашля; боли или першения в горле; слезотечения или зуда в глазах; головной боли; усталости и болей в теле. В некоторых случаях назофарингит является вирусным. В некоторых случаях назофарингит является бактериальным. В некоторых случаях назофарингит является хроническим. В некоторых случаях назофарингит становится хроническим, если один или несколько симптомов назофарингита продолжают по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 8 недель или дольше.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего назофарингитом, посредством введения субъекту антитела к ПЛ-4R (например, антитела к

IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с назофарингитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Также в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим назофарингитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим назофарингитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Бронхит, в том числе простой хронический бронхит и слизисто-гнойный хронический бронхит

Бронхит представляет собой воспаление бронхов. В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает бронхитом. В некоторых случаях бронхит является острым. В некоторых случаях бронхит является хроническим. По сравнению с нормальным субъектом, у субъекта, страдающего хроническим бронхитом, наблюдается повышенное выделение слизи, усиление кашля и повышенные затруднения при дыхании. У субъекта, страдающего хроническим бронхитом (например, простым хроническим бронхитом), присутствуют симптомы бронхита в течение по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев или больше.

В некоторых случаях у субъекта, страдающего слизисто-гнойным хроническим бронхитом, также может присутствовать бронхоэктаз, который представляет собой хроническое состояние, при котором стенки бронхов утолщаются в результате воспаления и инфекции. В некоторых случаях у субъекта, страдающего слизисто-гнойным хроническим бронхитом, также может присутствовать постоянное или рецидивирующее выделение гнойной мокроты.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего простым хроническим бронхитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с простым хроническим бронхитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего слизисто-гнойным хроническим бронхитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со слизисто-гнойным хроническим бронхитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с ухом, носом и горлом

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с ухом, носом и горлом, включая хронические заболевания миндалин и аденоидов, гипертрофию аденоидов, отосклероз, мастоидит и связанные с ним состояния или отит наружного уха.

Хронические заболевания миндалин и аденоидов

В данном документе раскрыты субъекты, страдающие одним или несколькими хроническими заболеваниями миндалин. В данном документе раскрыты субъекты, страдающие одним или несколькими хроническими заболеваниями аденоидов.

Миндалины представляют собой две массы ткани по обе стороны от задней стенки глотки. На поверхности миндалин часто обнаруживаются небольшие углубления, называемые криптами. Эти крипты могут быть глубокими и содержать конкременты, называемые тонзиллолитами. Аденоиды расположены высоко в горле сзади носа и мягкого неба (свода полости рта). В отличие от миндалин, аденоиды трудно увидеть через рот.

В некоторых случаях хронические заболевания миндалин предусматривают тонзиллит, который представляет собой инфекцию миндалин. Симптомы тонзиллита предусматривают один или несколько из опухания миндалин; белого или желтого налета на миндалинах; легкого изменения голоса вследствие опухания; боли в горле, иногда сопровождающейся болью в ушах; дискомфорта или болезненного глотания; опухших лимфатических узлов на шее; лихорадки или неприятного запаха изо рта.

В некоторых случаях хронические заболевания аденоидов предусматривают гипертрофию или воспаление аденоидов. Симптомы предусматривают заложенность носа, нарушения сна и выделение экссудата среднего уха с потерей слуха.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего одним или несколькими заболеваниями миндалин и аденоидов, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с одним или несколькими хроническими заболеваниями миндалин и аденоидов, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего одним или несколькими заболеваниями миндалин, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с одним или несколькими хроническими заболеваниями миндалин, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего одним или несколькими заболеваниями аденоидов, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций,

ассоциированных с одним или несколькими хроническими заболеваниями аденоидов, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гипертрофия аденоидов

Гипертрофия аденоидов представляет собой необычный рост аденоидов. В некоторых случаях большинство субъектов являются детьми. В некоторых случаях аденоид продолжает увеличиваться и блокирует проход за носом. В некоторых случаях это может привести к храпу, дыханию через рот и/или гипоназальному звучанию речи. В некоторых случаях гипертрофия аденоидов приводит к отиту среднего уха вследствие закупорки евстахиевой трубы.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гипертрофией аденоидов, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гипертрофией аденоидов, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Отосклероз

Отосклероз представляет собой аномальный рост кости среднего уха. Эта кость препятствует надлежащей работе структур внутри уха и вызывает потерю слуха. У некоторых людей с отосклерозом потеря слуха может стать серьезной. Состояние вызвано аномальным ремоделированием костей в среднем ухе. Ремоделирование костей представляет собой пожизненный процесс, при котором костная ткань обновляется, заменяя старую ткань новой. При отосклерозе аномальное ремоделирование нарушает способность звука проходить из среднего уха во внутреннее ухо. Отосклероз чаще всего возникает, если одна из костей среднего уха, стремечко, застревает на месте. Если эта кость не способна вибрировать, звук не может проходить через ухо, и слух ухудшается.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего отосклерозом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с отосклерозом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Мастоидит

Мастоидит представляет собой бактериальную инфекцию сосцевидного отростка. Мастоидит обычно возникает при распространении не подвергавшегося лечению или подвергавшегося ненадлежащему лечению острого отита среднего уха из среднего уха в сосцевидный отросток. В некоторых случаях мастоидит является острым. В некоторых случаях мастоидит является хроническим. Симптомы мастоидита предусматривают опухание сзади уха, выделение гноя из уха, пульсирующую боль и нарушение слуха. В некоторых случаях опухание сзади уха может проявляться периодически.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего мастоидитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с мастоидитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Отит наружного уха

Отит наружного уха представляет собой состояние, которое вызывает воспаление наружного слухового прохода, который представляет собой трубку между наружным ухом и барабанной перепонкой. В некоторых случаях отит наружного уха является острым. В некоторых случаях отит наружного уха вызван инфекцией, вызываемой бактериями (например, рода *Pseudomonas*). Симптомы предусматривают боль, выделения и потерю слуха, если слуховой проход опух и закрылся; манипуляции с ушной раковиной вызывают боль.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего отитом наружного уха, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с отитом наружного уха, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гематологические, ревматологические и иммунологические показания

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с кровью, включая серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, волчанку (системную красную волчанку), синдром антифосфолипидных антител (APS) или аутоиммунную гемолитическую анемию.

Серповидноклеточное заболевание

Пациенты с серповидноклеточным заболеванием обычно испытывают перемежающиеся периоды острого обострения, называемые кризами, при этом кризы классифицируются как анемические или вазоокклюзионные. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) находят применение в лечении или предупреждении серповидноклеточного криза, особенно у пациентов с повышенными уровнями IL-4 или у пациентов, иммунный ответ которых сместился в сторону ответа TH2-типа. Серповидноклеточное заболевание (особенно серповидноклеточный криз) ассоциировано с повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, включая бактериальные инфекции. Введение антител к IL-4R α (например, дупилумаба) пациентам с серповидноклеточным заболеванием способно помочь пациенту усилить иммунный ответ против инфекционных заболеваний.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего серповидноклеточным заболеванием, посредством введения антитела к IL-4R (например,

антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с серповидноклеточным заболеванием, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Чарга-Стросса

Синдром Чарга-Стросса, заболевание, также известное как аллергический гранулематозный ангиит или эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, характеризуется воспалением кровеносных сосудов у лиц с астмой или аллергией в анамнезе, а также эозинофилией. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить для облегчения воспаления у пациентов с этим синдромом. Применение антител к IL-4R α для супрессии иммунного ответа TH2-типа и для борьбы с эозинофилией принесло бы пользу пациентам.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Чарга-Стросса, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом Чарга-Стросса, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром

Проявления аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома предусматривают лимфопролиферацию и продуцирование аутоантител. Сообщается, что пациенты с синдромом характеризуется наследственной недостаточностью функции апоптоза. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) может принести пользу пациентам с этим синдромом посредством супрессии иммунного ответа TH2-типа или связывания (и инактивации) избытка IL-4 в участках воспаления. Однако способы лечения таких пациентов согласно настоящему изобретению не ограничиваются конкретным механизмом действия.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Волчанка (системная красная волчанка)

Системная красная волчанка (или "волчанка") представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся продуцированием в крови необычных аутоантител. Эти аутоантитела связываются со своими соответствующими антигенами, образуя иммунные комплексы, которые циркулируют и в конечном итоге откладываются в тканях. Это отложение иммунных комплексов вызывает хроническое воспаление и повреждение

тканей.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аутоиммунной волчанкой (системной красной волчанкой), посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с волчанкой (системной красной волчанкой), посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром антифосфолипидных антител (APS)

Синдром антифосфолипидных антител (APS) представляет собой аутоиммунное заболевание, чаще встречающееся у молодых женщин. У пациентов с APS в крови вырабатываются аномальные белки, называемые антифосфолипидными аутоантителами. Это приводит к ненадлежащему току крови и может привести к опасному тромбообразованию в артериях и венах, проблемам для развивающегося плода и невынашиванию беременности. В остальном люди с этим нарушением могут быть здоровыми или могут страдать основным заболеванием, чаще всего волчанкой.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом антифосфолипидных антител (APS), посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с APS, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Аутоиммунная гемолитическая анемия

Избыточная секреция IL-4 и дефицит цитокинов TH1-типа участвуют в патогенезе аутоиммунной гемолитической анемии. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить для снижения продуцирования аутоантител и для восстановления более нормального баланса между TH1- и TH2-компонентами иммунного ответа.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аутоиммунной гемолитической анемией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с аутоиммунной гемолитической анемией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эозинофилия

Эозинофилия представляет собой заболевание или нарушение, характеризующееся избытком эозинофилов. В некоторых случаях эозинофилия возникает в крови. В некоторых случаях эозинофилия возникает в одной или нескольких тканях. В некоторых случаях абсолютные количества эозинофилов в периферической крови, превышающие 450-550 клеток/мкл, считаются повышенными. В некоторых случаях процентное содержание в целом выше показателя лейкоцитарной формулы на 5% расценивается как повышенный уровень эозинофилов. В некоторых случаях эозинофилия возникает

вследствие аллергической реакции. В некоторых случаях эозинофилия возникает вследствие паразитарной инфекции. В некоторых случаях эозинофилия является легкой. В некоторых случаях эозинофилия является умеренной. В некоторых случаях эозинофилия является тяжелой. В некоторых случаях имеет место повреждение органов. Повреждение органов обычно происходит вследствие воспаления тканей и реакции на цитокины и хемокины, высвобождаемые эозинофилами, а также на иммунные клетки, которые рекрутируются в ткани. Хотя может быть поражен любой орган, в некоторых случаях обычно поражаются сердце, легкие, селезенка, кожа и нервная система.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего эозинофилией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с эозинофилией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Системный мастоцитоз

Системный мастоцитоз представляет собой нарушение, при котором аномально повышается уровень тучных клеток во многих органах, включая костный мозг. Тучные клетки являются иммунными клетками, которые продуцируют различные медиаторы, такие как гистамин, играющие важную роль в аллергических реакциях организма. Симптомы системного мастоцитоза предусматривают покраснение лица, зуд, анемию и нарушения свертываемости крови; желудочно-кишечные симптомы, такие как боль в животе, диарея, тошнота и/или рвота; анафилактоидные реакции и увеличение печени (гепатомегалия), селезенки (спленомегалия) и лимфатических узлов (лимфаденопатия). Другие симптомы предусматривают чувство головокружения или потерю сознания. Общие триггеры предусматривают алкоголь, изменения температуры, острые пищевые продукты и определенные лекарственные препараты. В некоторых случаях субъекты с системным мастоцитозом имеют соматические мутации в гене KIT.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего системным мастоцитозом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с системным мастоцитозом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Реакция “трансплантат против хозяина”

Реакция “трансплантат против хозяина” (GvHD) представляет собой состояние, которое может возникнуть после аллогенной трансплантации. При GvHD донорный костный мозг или стволовые клетки периферической крови воспринимают организм реципиента как чужеродный, и донорные клетки/костный мозг атакуют организм. В некоторых случаях GvHD представляет собой острую реакцию "трансплантат против хозяина" (aGvHD). В некоторых случаях GvHD представляет собой хроническую реакцию

"трансплантат против хозяина" (сGvHD). Считается, что несколько факторов повышают вероятность развития острой GvHD (аGvHD), в том числе несоответствие HLA (человеческого лейкоцитарного антигена) донора/реципиента. У субъекта, страдающего аGvHD, может присутствовать одно или несколько из кожной сыпи или областей покраснения на коже; пожелтения кожи и/или глаз и отклоняющихся от нормы функциональных проб печени; тошноты, рвоты, диареи или спазмов в животе и повышенных сухости/раздражения глаз.

У субъекта, страдающего аGvHD, может присутствовать одно или несколько из сыпи, приподнятых или обесцвеченных участков, утолщения или уплотнения кожи; вздутия живота, пожелтения кожи и/или глаз, отклоняющихся от нормы результатов анализа крови; сухости глаз или изменений зрения; сухости во рту, белых пятен во рту, боли или чувствительности к острым пищевым продуктам; одышки или изменений, видимых на рентгенограмме вашей грудной клетки; затрудненного глотания, боли при глотании, или потери веса, и усталости, мышечной слабости или боли.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего GvHD, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с GvHD, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Миозит

Миозит представляет собой это общее название воспаления мышц. Миозит предусматривает дерматомиозит; миозит с тельцами включения; ювенильный миозит и полимиозит. В некоторых случаях миозит предусматривает хроническое прогрессирующее воспаление мышц. Симптомы миозита могут предусматривать одно или несколько из проблем при вставании; затруднения при подъеме по лестнице или поднимании рук; чувства усталости после стояния или ходьбы; проблем с глотанием или дыханием или мышечной боли и болезненности, которые не разрешаются через несколько недель.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего миозитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с миозитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Фелти

Синдром Фелти представляет собой редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся ревматоидным артритом, увеличением селезенки и снижением уровня нейтрофилов (т. е. нейтропенией). Дополнительные симптомы синдрома Фелти предусматривают одно или несколько из усталости, лихорадки, потери веса, изменения

цвета участков кожи, легкой гепатомегалии (увеличения печени), лимфаденопатии (опухания лимфатических узлов), синдрома Шегрена, васкулита и язв нижних конечностей. Точная причина неизвестна, но было предложено несколько факторов риска, включая аутоиммунитет.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Фелти, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом Фелти, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Болезнь Стилла, развивающаяся у взрослых

Болезнь Стилла, развивающаяся у взрослых (AOSD), представляет собой форму болезни Стилла, редкое системное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся симптомами, предусматривающими одно или несколько из типов лихорадки, боли в суставах, боли в горле, мышечной боли и характерной бугристой сыпи лососевого цвета. В некоторых случаях у субъекта имеет место только один эпизод болезни Стилла у взрослых. В некоторых случаях состояние персистирует или рецидивирует. Воспаление, вызванное AOSD, может разрушить пораженные суставы, особенно запястья.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего AOSD, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с AOSD, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Ювенильный ревматоидный артрит

Ювенильный ревматоидный артрит (JRA; также называемый ювенильным идиопатическим артритом; JIA) представляет собой форму артрита у детей. У субъектов, страдающих JRA, присутствуют артрит, воспаление и тугоподвижность суставов. В некоторых случаях возраст субъекта, страдающего JRA, составляет от 6 недель до 16 лет. В некоторых случаях JRA влияет на развитие костей у растущего ребенка. В некоторых случаях у субъекта имеет место системное начало JRA, который поражает один или несколько суставов; часто присутствует высокая температура и кожная сыпь; часто приводит к воспалению внутренних органов, включая сердце, печень, селезенку и лимфатические узлы. В некоторых случаях субъект страдает олигоартикулярным JRA, который поражает от 1 до 4 суставов в первые 6 месяцев проявления заболевания. В некоторых случаях субъект страдает полиартикулярным JRA, который поражает 5 или более суставов в первые 6 месяцев проявления заболевания. В некоторых случаях субъект страдает JRA, ассоциированным с энтезитом, который проявляется артритом и энтезитом. В некоторых случаях субъект страдает псориатическим артритом, который проявляется артритом и псориазом.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ювенильным ревматоидным артритом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных ювенильным ревматоидным артритом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдромы гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E)

Синдромы гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E) представляют собой группу наследственных иммунодефицитных нарушений, характеризующихся рецидивирующими фурункулами, инфекциями носовых пазух и легких, а также тяжелой сыпью, которая проявляется в младенчестве. Синдромы гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E) представляют собой очень редкие иммунодефицитные синдромы с полисистемным поражением, включая иммунную систему, скелет, соединительную ткань и зубочелюстную систему. Синдромы гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E) характеризуются классической триадой из высоких уровней иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке крови, рецидивирующего стафилококкового холодного абсцесса кожи и рецидивирующей пневмонии с образованием пневматоцеле. Большинство случаев синдромов гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E) являются спорадическими, хотя могут наследоваться как аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные признаки. Фундаментальный иммунологический дефект при синдромах гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E) четко не выяснен, но аномальный хемотаксис нейтрофилов вследствие снижения продуцирования или секреции интерферона γ играет основную роль в иммунопатогенезе синдрома, также искажение профиля цитокинов Th1/Th2 со смещением в сторону Th2 способствует нарушению клеточного иммунитета и специфическому паттерну восприимчивости к инфекциям, а также атопической аллергической конституции синдрома.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромами гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E), посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромами гипер-IgE (гипериммуноглобулинемии E), посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID)

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) представляет собой группу редких нарушений, вызванных мутациями в различных генах, участвующих в развитии и функционировании иммунных клеток, борющихся с инфекциями. Младенцы с SCID выглядят здоровыми при рождении, но очень восприимчивы к тяжелым инфекциям. Это состояние приводит к летальному исходу, обычно в течение первого года или двух лет жизни, если только младенцы не получают восстанавливающие иммунитет средства

лечения, такие как трансплантаты кроветворных стволовых клеток, генная терапия или ферментотерапия. Более 80 процентов младенцев с SCID не имеют семейного анамнеза заболевания. Тем не менее, разработка скринингового теста для новорожденных дала возможность выявлять SCID до проявления симптомов, помогая гарантировать, что пораженные младенцы получат жизненно необходимое лечение. Субъекты с SCID имеют проблемы с образованием лейкоцитов и в меньшей степени способны предотвращать инфекции, что делает их восприимчивыми к инфекциям, вызываемым бактериями, вирусами и грибами. В некоторых случаях SCID является X-сцепленным. В некоторых случаях SCID представляет собой ADA-дефицитный SCID.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего SCID, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со SCID, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с глазами

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с глазами, включая сухость глаз, блефарит, блефароконъюнктивит, рубцующийся пемфигоид, язву роговицы Мурена, синдром Фогта-Коянаги-Харада, симпатическую офтальмию, факоанафилактический эндофтальмит, сухой кератоконъюнктивит (KCS) или атопический кератоконъюнктивит (АКС).

Синдром Шегрена

Аутоиммунное заболевание, известное как синдром Шегрена или синдром сухого глаза, обычно сочетает сухость глаз и сухость во рту с нарушением соединительных тканей, таким как ревматоидный артрит, волчанка, склеродермия или полимиозит. Подавляющее большинство пациентов являются женщинами среднего возраста (или старше). Синдром Шегрена представляет собой воспалительное заболевание желез (например, слезных и слюнных желез) и других тканей организма. Синдром обычно ассоциирован с продуцированием аутоантител.

Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить для снижения воспалительной реакции (такой как воспаление желез, включая слезные железы) у таких пациентов. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) могут принести пользу пациентам с синдромом Шегрена посредством супрессии иммунного ответа TH2-типа или связывания (и инактивации) избытка IL-4 при воспалительных поражениях. Однако способы лечения пациентов согласно настоящему изобретению не ограничиваются конкретным механизмом действия.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Шегрена, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом

Шегрена, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Аутоиммунный увеит

Аутоиммунный увеит или увеит предусматривает воспаление сосудистой оболочки глаза (обычно считается, что она предусматривает радужную оболочку, цилиарное тело и хороид, рассматриваемые вместе). Избыточная секреция IL-4 играет роль в патогенезе этого угрожающего зрению воспалительного заболевания глаз. Согласно настоящему изобретению антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят пациенту с увеитом для снижения тяжести заболевания. В одном варианте осуществления антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят индивидууму, который страдает аутоиммунным увеоретинитом.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аутоиммунным увеитом, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с аутоиммунным увеитом, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гигантский папиллярный конъюнктивит

Гигантский папиллярный конъюнктивит (GPC) представляет собой аллергическую реакцию глаза, которая возникает при развитии одного или нескольких небольших округлых бугорков (сосочков) на нижней стороне века. В некоторых случаях GPC представляет собой хронический GPC. Симптомы GPC предусматривают бугорки, которые начинают формироваться на нижней стороне верхнего века; зуд; ощущение, что в глаз попал посторонний предмет; покраснение глаз; образование избыточной слизи; опухание и нечеткое зрение. В некоторых случаях GPC является хроническим.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего GPC, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с GPC, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим GPC, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим GPC, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Первичный GPC предусматривает атопический кератоконъюнктивит (АКС) и весенний кератоконъюнктивит (ВКС). Вторичный GPC вызывается раздражением глаза (например, контактной линзой или шовным материалом).

Атопический кератоконъюнктивит

Атопический кератоконъюнктивит (АКС; также называемый атопическим конъюнктивитом) является результатом состояния, называемого "атопией". Атопия представляет собой генетическое состояние, при котором иммунная система вырабатывает антитела выше нормы в ответ на данный аллерген. Хотя АКС является постоянным (круглогодичным) заболеванием, симптомы могут ухудшаться зимой. В отличие от атопического дерматита, который обычно наблюдается в раннем детстве, атопический кератоконъюнктивит проявляется в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

При АКС конъюнктивы, выстилающая веки, обычно красная и опухшая. Как правило, нижнее веко поражается больше, чем верхнее веко. Это симптом, отличающий от весеннего кератоконъюнктивита, при котором чаще всего поражается верхнее веко. Без лечения АКС может прогрессировать до изъязвления, рубцевания, катаракты, кератоконуса и васкуляризации роговицы. Симптомы АКС предусматривают чувствительность к свету, зуд, жжение, слезотечение, покраснение и уплотнение век.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего АКС, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с АКС, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Весенний конъюнктивит

Весенний конъюнктивит представляет собой воспаление наружной оболочки глаза. В некоторых случаях весенний конъюнктивит является хроническим. В некоторых случаях весенний конъюнктивит возникает вследствие аллергической реакции. В некоторых случаях весенний конъюнктивит проявляется с астмой. В некоторых случаях проявление весеннего конъюнктивита носит сезонный характер. Весенний конъюнктивит проявляется положительной регуляцией IgE-опосредованного пути. У субъектов, страдающих весенним конъюнктивитом, проявляются симптомы сильного зуда, слезоотделения, слизистых секретов и сильной светобоязни.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего весенним конъюнктивитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с весенним конъюнктивитом, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Экзематозный дерматит века

Экзематозный дерматит века представляет собой распространенное состояние, которое вызывает сухость, зуд и раздражение кожи века или кожи вокруг века. В некоторых случаях экзематозный дерматит века вызывается аллергией. В некоторых случаях экзематозный дерматит века вызывается раздражением. В некоторых случаях экзематозный дерматит вызывает врожденную воспалительную реакцию вследствие

повреждения кожи (например, века). В некоторых случаях у субъекта, страдающего экзематозным дерматитом, проявляются симптомы зуда, покалывания или жжения, и веки краснеют и шелушатся. В некоторых случаях веки опухают. В некоторых случаях веки утолщаются с увеличением отметин на коже.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего экзематозным дерматитом века, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с экзематозным дерматитом века, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Склерит

Склерит представляет собой воспаление склеры, которая представляет собой белую наружную стенку глаза, образующую белок глаза. Склерит часто вызывает покраснение или порозовение глаза, слезы, боль и чувствительность глаз, а также нечеткое зрение. При отсутствии лечения склерит представляет собой угрожающее зрению состояние, которое может привести к необратимому ухудшению зрения. В некоторых случаях у субъекта, страдающего склеритом, присутствует одно или несколько из системной красной волчанки, артрита, других типов воспалительного артрита (анкилозирующего спондилита, реактивного артрита, подагрического артрита, псориатического артрита, рецидивирующего полихондрита), узелкового полиартериита, смешанного заболевания соединительной ткани, прогрессирующего системного склероза (склеродермии), гранулематозного полиангиита, полимиозита, синдрома Шегрена, гигантоклеточного артериита, воспалительного заболевания кишечника и аллергического ангиита.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего склеритом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со склеритом, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с пищеводом

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с пищеводом, включая пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит, ахалазию или гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (GERD).

Пищевод Барретта

Пищевод Барретта представляет собой состояние, характеризующееся изменением (после раздражения) клеток эпителиальной ткани, которая выстилает нижнюю часть пищевода. Частый рефлюкс содержимого желудка в пищевод со временем может привести к развитию пищевода Барретта. Пациенты с пищеводом Барретта подвержены риску развития рака пищевода (например, аденокарциномы). Без ограничения конкретным механизмом действия, введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) может принести пользу пациенту с пищеводом Барретта за счет супрессии

иммунного ответа ТН2-типа.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, у которого имеется пищевод Барретта, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с пищеводом Барретта, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). В данном документе также раскрыты способы лечения, где пациенту с эзофагитом вводят антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) для подавления прогрессирования пищевода Барретта.

Эозинофильный эзофагит

Стриктура пищевода (сужение пищевода) возникает в результате повреждения выстилки пищевода и приводит, среди прочего, к затруднению глотания (дисфагии), регургитации пищи или жидкости, изжоге и непреднамеренной потере веса. Лечение стриктуры пищевода является очень важным, поскольку она снижает качество жизни вследствие дисфагии, потери веса и дисбаланса питания. Стриктура пищевода может быть вызвана хроническим изъязвлением или хроническим воспалением, как осложнение вследствие химиотерапии, лучевой терапии, рака пищевода или эндоскопической хирургии, пептических язв или гастроэзофагеального рефлюкса. Стриктура пищевода также вызывается эозинофильным эзофагитом.

Используемый в данном документе термин "эозинофильный эзофагит" (ЕоЕ) означает воспалительное заболевание, характеризующееся аномальным эозинофильным воспалением в пищеводе и дисфункцией пищевода. Установлено, что ЕоЕ у многих пациентов ассоциирован с пищевой аллергией. Некоторые пациенты также могут страдать сопутствующей астмой или атопическим заболеванием, таким как атопический дерматит или аллергический ринит. Первичные симптомы ЕоЕ включают без ограничения боль в груди и животе, дисфагию, изжогу, отказ от пищи, рвоту и затрудненное прохождение пищи. Клиническая патология ЕоЕ характеризуется наличием гребней или трахея-подобных колец в стенке пищевода и эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода. ЕоЕ в настоящее время диагностируется посредством эндоскопии пищевода с последующим микроскопическим и биохимическим анализом выстилки слизистой оболочки пищевода. ЕоЕ может классифицироваться как аллергический или неаллергический в зависимости от статуса субъекта. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения как аллергических, так и неаллергических форм ЕоЕ посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Используемый в данном документе термин "активный ЕоЕ" относится к заболеванию ЕоЕ у пациента, где при биопсии пищевода у пациента имеется ≥ 15 эозинофилов/поле зрения при большом увеличении (hpf) даже после 8 недель лечения ингибиторами протонной помпы (PPI). Этот термин также относится к заболеванию ЕоЕ у пациентов, которые демонстрируют частую дисфагию, например, при наличии у пациента

2, 3, 4, 5 или более эпизодов дисфагии в неделю. Термин "активный ЕоЕ" предусматривает ЕоЕ легкой степени, а также ЕоЕ от умеренной до тяжелой степени. Термин "от умеренной до тяжелой степени" относится к заболеванию ЕоЕ у пациентов, которые в дополнение к эозинофилии (например, ≥ 15 эозинофилов/hpf в слизистой оболочке пищевода) и частым эпизодам дисфагии характеризуются показателем SDI ≥ 2 и/или показателем EEsAI ≥ 30 , характеризуются продолжительностью ЕоЕ, составляющей по меньшей мере 2 года, и/или не отвечают на предшествующую терапию, или резистентны к ней (включая PPI или дилатацию пищевода).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, характеризующегося по меньшей мере одним симптомом или признаком ЕоЕ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с по меньшей мере одним симптомом или признаком ЕоЕ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). ЕоЕ дополнительно раскрыт в US 9290574 B2 и US-2019-0040126-A1, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ЕоЕ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ЕоЕ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эозинофильный гастрит

Эозинофильный гастрит представляет собой редкое заболевание, при котором один из типов белых клеток крови, эозинофил, вызывает повреждение и воспаление желудка. Симптомы, ассоциированные с эозинофильным гастритом, предусматривают рвоту, тошноту, затруднения при питании и/или наборе веса, плохой рост, боль в животе, анемию (низкие количества лейкоцитов в крови) и утомляемость.

Эозинофильный гастроэнтерит является хроническим состоянием. Легкие и спорадические симптомы можно контролировать посредством успокоения и наблюдения, в то время как обострения инвалидизирующих желудочно-кишечных (GI) симптомов часто можно контролировать с помощью кортикостероидов для перорального применения. Если заболевание проявляется в младенчестве, и может быть идентифицирована специфическая непереносимость пищи, высока вероятность ремиссии заболевания к позднему детскому возрасту. Желудочно-кишечная непроходимость является наиболее частым осложнением.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, характеризующегося по меньшей мере одним симптомом или признаком эозинофильного гастрита, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с по меньшей мере одним симптомом или

признаком эозинофильного гастрита, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего эозинофильным гастритом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с эозинофильным гастритом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с кожей

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с кожей, включая аллергический контактный дерматит, герпетиформный дерматит, дисгидротическую экзему, хроническую экзему рук, нуммулярный дерматит, склеродермию, системную склеродермию, дерматомиозит, буллезный эпидермолиз, гипертрофическое рубцевание, крапивницу, кожные инфекции, очаговую алопецию, узелковую чесотку, буллезный пемфигоид или синдром Нетертона.

Аллергический контактный дерматит (ACD)

Аллергический контактный дерматит (ACD) представляет собой красную зудящую сыпь, вызываемую прямым контактом с веществом (например, химическим веществом или химическими веществами) или аллергической реакцией на него. ACD может проявляться при от легкой до тяжелой степени, может быть острым и кратковременным или хроническим. Хотя сыпь не заразна и не опасна для жизни, она может быть очень неприятной. Такие реакции могут вызывать многие вещества, в том числе мыла, косметические средства, отдушки, ювелирные украшения и растения. В некоторых случаях аллергический контактный дерматит (ACD) присутствует в виде нежелательного явления, ассоциированного с имплантируемыми медицинскими устройствами, которые содержат аллергенные материалы, такие как никель. В некоторых случаях ACD вызывается сезонно действующими веществами. В некоторых случаях ACD возникает в результате контакта с одним или несколькими из ядовитого плюща, ядовитого дуба или ядовитого сумаха. В некоторых случаях субъект ранее подвергался воздействию сезонно-действующего вещества после воздействия токсического средства и стал сенсibilизированным к нему.

В некоторых случаях аллергический контактный дерматит представляет собой хронический аллергический контактный дерматит (CACD). В некоторых случаях CACD возникает в результате нежелательного явления, ассоциированного с имплантируемыми медицинскими устройствами с течением времени. Хроническое воспаление при процедурах замены металлических суставов может вызывать осложнения в месте установки имплантата, которые в основном проявляются в виде хронической боли в суставах, опухания, расшатывания и недостаточности суставов. В некоторых случаях CACD возникает в результате осложнений послеоперационной раны. В некоторых случаях CACD возникает в результате воздействия солнца на кожу субъекта. В некоторых

случаях у субъекта, страдающего ACD или CACD, развивается рак кожи. См., например, Demehri et al., J Clin Invest. 2014 Nov 3; 124(11): 5037-5041, который включен посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аллергическим контактным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с аллергическим контактным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим аллергическим контактным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим аллергическим контактным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Дерматит

Дерматит представляет собой состояние, которое имеет множество причин и встречается во многих формах. Обычно он предусматривает зудящую сухую кожу или сыпь на опухшей покрасневшей коже. Или он может привести к тому, что на коже появится волдырь, выделения, корка или отшелушивание. В некоторых случаях дерматит представляет собой неуточненный дерматит. В некоторых случаях дерматит представляет собой уточненный дерматит.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего неуточненным дерматитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с неуточненным дерматитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего уточненным дерматитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с уточненным дерматитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Герпетиформный дерматит

Герпетиформный дерматит, также известный как болезнь Дюринга, представляет собой хроническое состояние кожи, характеризующееся пузырьчатыми поражениями кожи, кожными отложениями IgA и зудом. Пациенты страдают иммунобуллезным кожным нарушением с ассоциированной глютеновчувствительной энтеропатией, которая

опосредована иммунным ответом Th2. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят согласно настоящему изобретению для подавления IL-4 и ответа с участием Th2, способствуя таким образом заживлению имеющихся поражений и снижая или предупреждая образование волдырей на разгибательных поверхностях тела.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего герпетиформным дерматитом, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с герпетиформным дерматитом, которые включают введение субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Нуммулярный дерматит

Нуммулярная экзема (также известная как дискоидная экзема и нуммулярный дерматит) представляет собой форму экземы, которая может возникнуть в любом возрасте. Причина нуммулярной экземы (нуммулярного дерматита) неизвестна, но, похоже, она не передается по наследству.

Известные триггеры нуммулярной экземы предусматривают повреждение кожи, например, в результате укуса насекомого, царапины и ссадины, химические "ожоги"; реакцию на воспаление (как при атопическом дерматите и/или застойном дерматите) в других частях тела; сухую кожу, особенно зимой; металлы, такие как никель; плохой кровоток или отек в нижних конечностях и лекарственные препараты, такие как кремы с антибиотиками для местного применения, изотретиноин и интерферон.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего нуммулярным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с нуммулярным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Экзематозный дерматит и аллергический дерматит века

Экзематозный дерматит века представляет собой состояние, которое вызывает сухость, зуд и раздражение кожи века или кожи вокруг века. Аллергический дерматит века представляет собой воспалительную реакцию с вовлечением кожи век, которая вызывается контактом с триггерным веществом (например, веществом, вызывающим аллергию). Он может быть следствием аллергии (аллергический контактный дерматит) или раздражения (ирритантный контактный дерматит). В некоторых случаях дерматит возникает на верхнем веке. В некоторых случаях дерматит возникает на нижнем веке. В некоторых случаях дерматит возникает на верхнем веке и нижнем веке.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего экзематозным дерматитом века, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций,

ассоциированных с экзематозным дерматитом века, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Также в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего аллергическим дерматитом века, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с аллергическим дерматитом века, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эксфолиативный дерматит

Эксфолиативный дерматит представляет собой широко распространенную эритему и шелушение кожи, вызванные ранее существовавшими кожными нарушениями, лекарственными средствами, раком или неизвестными причинами. Симптомы и признаки предусматривают прурит, диффузную эритему и отслоение эпидермиса. Эксфолиативный дерматит характеризуется покраснением и шелушением кожи, которое начинается в виде пятен и распространяется. Кожа начинает отслаиваться. Это приводит к проблемам с регуляцией температуры, потере белка и жидкости, а также к повышению скорости метаболизма.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего эксфолиативным дерматитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с эксфолиативным дерматитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Себорейный дерматит

Себорейный дерматит представляет собой кожное заболевание, которое вызывает зудящую сыпь с отшелушивающимися чешуйками. Он вызывает покраснение на светлой коже и светлые пятна на более темной коже. Его также называют перхотью, себорейной коркой, себореей, себорейной экземой и себорейным псориазом. В некоторых случаях себорейный дерматит считается хронической формой экземы. Себорейный дерматит появляется на теле, где много сальных желез, например, на верхней части спины, носу и коже головы. Себорейный дерматит может развиваться у людей любого возраста, в том числе у младенцев (известный как "себорейная корка"). Однако чаще всего он поражает взрослых в возрасте от 30 до 60 лет и младенцев в возрасте до 3 месяцев.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего себорейным дерматитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с себорейным дерматитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Буллезный эпидермолиз

В данном документе раскрыты субъекты, страдающие буллезным эпидермолизом. Буллезный эпидермолиз представляет собой группу редких заболеваний, которые вызывают легко повреждаемую кожу с образованием волдырей. В некоторых случаях волдыри появляются в ответ на незначительные травмы, даже от тепла, трения, царапин или клейкой ленты. В тяжелых случаях волдыри могут возникать внутри тела, например, на выстилке рта или желудка. Симптомы буллезного эпидермолиза предусматривают одно или несколько из легко повреждаемой кожи, на которой легко появляются волдыри, особенно на руках и ногах; ногтей, которые являются толстыми или не формируются; волдырей в полости рта и в горле; утолщений кожи на ладонях и подошвах стоп; рубцовой алопеции; атрофического рубцевания кожи; милиума; зубного кариеса; дисфагии или зудящей, болезненной кожи. В некоторых случаях буллезный эпидермолиз возникает в младенчестве или раннем детстве. В некоторых случаях признаки и симптомы проявляются в подростковом или раннем взрослом возрасте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего буллезным эпидермолизом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с буллезным эпидермолизом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Дисгидроз и дисгидротическая экзема

Дисгидроз или дисгидротическая экзема представляет собой отдельное состояние, часто рассматриваемое в спектре атопического дерматита, которое в первую очередь поражает ладони и подошвы. Оно часто ассоциировано со значительной заболеваемостью, но зачастую трудно поддается лечению. Известно, что вследствие связи с сезонными аллергиями волдыри при дисгидротической экземе чаще появляются в сезон весенней аллергии. Волдыри могут сохраняться до трех недель, прежде чем они начнут высыхать, и иногда могут быть крупными и болезненными. Когда волдыри высыхают, они могут превратиться в трещины на коже или сделать кожу толстой и пористой. Дисгидротическая экзема также называется хейропомфоликсом, дисгидрозом, экземой стоп и кистей, помфоликсом, или везикулярной экземой, или ладонно-подошвенной экземой. В некоторых случаях дисгидроз представляет собой дисгидротический помфоликс. Дисгидротический помфоликс представляет собой хронический дерматит, характеризующийся зудящими волдырями на ладонях и боковых поверхностях пальцев, а иногда и на подошвах стоп.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего дисгидрозом или дисгидротической экземой, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с дисгидротической экземой, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Хроническая экзема рук

Хроническая экзема рук представляет собой частое хроническое воспалительное кожное заболевание, которое может оказывать значительное физическое, психологическое и социальное влияние на повседневные активности. При хронической экземе рук существует тесная взаимосвязь между атопическим дерматитом (которым страдают приблизительно 70% пациентов), сенсibilизацией к антигенам окружающей среды и раздражающими триггерными факторами. Ранее единственное системное лечение, назначаемое при хронической экземе рук, алитретиноин, ассоциировалось с умеренной эффективностью, высоким процентом пациентов, прекративших исследование вследствие нежелательных явлений, и оно требует строгих мер контрацепции у женщин с детородным потенциалом.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хронической экземой рук, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хронической экземой рук, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Склеродермия

Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить пациентам со склеродермией согласно настоящему изобретению. Это может снизить индуцированный IL-4 синтез коллагена фибробластами у пациентов. Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно применять для предупреждения или снижения степени проявления фиброза в тканях кожи и легких, а также в других тканях, в которых возникает фиброз у пациентов со склеродермией, супрессируя синтез коллагена в таких тканях, и для лечения заболевания легких, родственного склеродермии.

Склеродермия может представлять собой локализованную склеродермию. Локализованная склеродермия представляет собой аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система вызывает воспаление кожи. Воспаление может привести к тому, что клетки соединительной ткани будут продуцировать слишком много коллагена, фибриллярного белка, который является основной частью многих тканей. Избыток коллагена может привести к фиброзу, который похож на рубцевание.

Локализованная склеродермия может представлять собой очаговую склеродермию. Очаговая склеродермия представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает состояние кожи, которое предусматривает пятна красноватой кожи, которые утолщаются в твердые области овальной формы. Пятна чаще всего возникают на коже брюшной стенки, животе и спине, а иногда на лице, руках и ногах.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего склеродермией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со склеродермией, которые

включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Ограниченная склеродермия

Ограниченная склеродермия, также известная как CREST-синдром, является одним из подтипов склеродермии. В некоторых случаях изменения кожи, ассоциированные с ограниченной склеродермией, как правило возникают только на нижних частях рук и ног, ниже локтей и коленей, и иногда поражают лицо и шею. В некоторых случаях ограниченная склеродермия также может поражать пищеварительный тракт, сердце, легкие или почки. В некоторых случаях симптомы ограниченной склеродермии включают без ограничения плотную, затвердевшую кожу; феномен Рейно; красные пятна или линии на коже; бугорки под кожей и затруднения при глотании.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ограниченной склеродермией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ограниченной склеродермией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Системный склероз

Системный склероз, включая диффузный системный склероз, представляет собой редкое хроническое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся диффузным фиброзом и сосудистыми аномалиями кожи, суставов и внутренних органов (особенно пищевода, нижних отделов желудочно-кишечного тракта, легких, сердца и почек). В некоторых случаях системный склероз предусматривает ограниченный системный склероз, генерализованный системный склероз с диффузным поражением кожи и системный склероз без склеродермии. Ограниченный системный склероз (CREST-синдром - кальциноз кожи, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии), у пациентов развивается уплотнение кожи на лице и дистальное локтей и коленей, а также может иметь место гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание. Этот тип характеризуется медленным прогрессированием и часто осложняется легочной гипертензией. При генерализованном системном склерозе с диффузным поражением кожи пациенты характеризуются феноменом Рейно и осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта (GI). Этот тип обычно развивается быстро. Основными осложнениями являются интерстициальное заболевание легких и склеродермический почечный криз. При системном склерозе без склеродермии у пациентов имеются антитела, связанные с системным склерозом, и висцеральные проявления заболевания, но нет уплотнения кожи.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего системным склерозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с системным склерозом, которые

включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего диффузным системным склерозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с системным склерозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гипертрофическое рубцевание

Антитела к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить пациентам, которые страдают гипертрофическим рубцеванием или характеризуются предрасположенностью к его развитию. Например, антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить пациенту с ожогом. Считается, что иммунный ответ на ожоги и другое повреждение играет роль в патогенезе гипертрофического рубцевания. Повышенное продуцирование цитокинов TH2-типа, включая IL-4, и пониженные уровни определенных цитокинов TH1-типа были зарегистрированы у пациентов с ожогами, которые страдают гипертрофическим рубцеванием. Применение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) может принести пользу пациентам, страдающим гипертрофическим рубцеванием (или с риском его развития), за счет супрессии иммунного ответа TH2-типа.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гипертрофическим рубцеванием, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гипертрофическим рубцеванием, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Крапивница

Крапивницу (например, аллергическую сыпь), особенно ее хронические формы, такие как хроническая идиопатическая крапивница (CIU), можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) согласно настоящему изобретению. Пациенты с CIU характеризуются более высокими уровнями IL-4 в сыворотке крови, чем контрольные пациенты, и могут характеризоваться преимущественно TH2-типом профиля цитокинов. Тучные клетки и Т-клетки Th2-типа рассматриваются в качестве первичных эффекторных клеток при хронической крапивнице. IL-4 стимулирует пролиферацию тучных клеток. Дегрануляция тучных клеток приводит к высвобождению гистамина, последующей эритеме, эозинофилии, покраснению кожи и зуду. В некоторых аспектах антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят для подавления IL-4 и снижения ответа TH2-типа, помогая таким образом контролировать крапивницу у пациента.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего

хронической спонтанной крапивницей (CSU), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хронической спонтанной крапивницей (CSU), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). В некоторых аспектах у пациента с CSU присутствуют зуд и аллергическая сыпь в течение более 6 недель подряд в любое время до включения в исследование, несмотря на текущее применение H1-антигистаминовых средств; пациент характеризуется показателем активности крапивницы по шкале UAS7 (диапазон 0-42), равным или превышающим 16, и/или у него диагностирована CSU в течение по меньшей мере шести месяцев.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего холинергической крапивницей (CholU), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с холинергической крапивницей (CholU), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). CholU представляет собой тип физической крапивницы (или аллергической сыпи), который проявляется, когда человек потеет или у него повышается центральная температура тела. CholU представляет собой форму физической крапивницы, характеризующуюся небольшими и зудящими волдырями, появление которых происходит после событий потоотделения, включая повышение температуры тела, физическое упражнение, прием острых пищевых продуктов и эмоциональные нагрузки.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CholU и имеющего симптомы, несмотря на лечение H1-антигистаминовыми средствами, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CholU и с наличием симптомов, несмотря на лечение H1-антигистаминовыми средствами, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). В некоторых аспектах антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят субъекту, страдающему холинергической крапивницей (CholU) и имеющему симптомы, несмотря на лечение H1-антигистаминовыми средствами.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего крапивницей, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с крапивницей, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Хроническая индуцируемая крапивница (CIndU)

В данном документе раскрыты способы лечения хронической индуцируемой крапивницы (CIndU). В некоторых случаях CIndU представляет собой хроническую

крапивницу, которая имеет определяемую причину или триггер и классифицируется согласно раздражителю, который провоцирует развитие волдырей. В некоторых случаях эти раздражители, которые провоцируют развитие волдырей, предусматривают поглаживание или расчесывание кожи (дермографизм), упражнение и эмоциональное потрясение (холинергическая крапивница). В некоторых случаях CIndU провоцируется одним или несколькими из холода, тепла, давления, солнечного света (например, при солнечной крапивнице), контакта с водой или различными химическими веществами (контактная крапивница) или вибрации.

В некоторых случаях CIndU проявляется волдырями. В некоторых случаях волдыри появляются на любом участке тела. В некоторых случаях размер волдырей составляет несколько миллиметров (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 или 50 мм). В некоторых случаях размер волдырей составляет приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 или больше см. В некоторых случаях волдыри бывают белыми или красными и часто окружены красными пятнами. В некоторых случаях волдыри появляются через несколько минут (приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20 минут) после действия раздражителя. В некоторых случаях волдыри присутствуют в течение от нескольких минут (например, приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 30 или 45 минут) до нескольких часов (например, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5 часов или больше). В некоторых случаях волдыри являются круглыми. В некоторых случаях волдыри образуют кольца.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CIndU, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CIndU, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Солнечная крапивница

Солнечная крапивница представляет собой редкое состояние, при котором воздействие ультрафиолетового или УФ-излучения, а иногда даже видимого света вызывает проявление крапивницы или аллергической сыпи, которая может появляться как на покрытых, так и на непокрытых областях кожи. В некоторых случаях жгучая, зудящая сыпь развивается в течение нескольких минут после короткого периода освещения. В некоторых случаях сыпь может выглядеть как волдыри. В некоторых случаях сыпь красная и/или набухшая. В некоторых случаях при поражении больших областей тела потеря жидкости через кожу может привести к предобморочному состоянию, головной боли, тошноте и рвоте. В некоторых случаях солнечная крапивница является IgE-опосредованной.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего солнечной крапивницей, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с солнечной крапивницей, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например,

дупилумаба).

Кожные инфекции (в целом)

Кожные инфекции, как правило, возникают в местах повреждения кожи, образующихся вследствие, например, атопического дерматита, ожогов, трещин кожи, порезов, волдырей, укусов насекомых, послеоперационных ран, внутривенной инъекции лекарственного средства или в местах введения внутривенных катетеров, или вследствие длительного применения стероидов для местного применения. Кожные инфекции могут быть локализованными или диффузными с тяжелым воспалением слоев эпидермиса, дермы или подкожных слоев кожи. Они могут быть вызваны различными микроорганизмами, включая без ограничения *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides spp.*, вирус простого герпеса, вирус Коксаки, вирус контагиозного моллюска, вирус коровьей оспы, *Candida albicans*, грибы, такие как *Microsporum spp.* и *Trichophyton spp.*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.*, *Alternaria spp.* и *Aspergillus spp.* Лечение кожных инфекций раскрыто в US 10370449 B2, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего кожной инфекцией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с кожной инфекцией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Очаговая алопеция

Очаговая алопеция представляет собой медицинское состояние, при котором волосы выпадают участками. Волосы могут выпадать на коже головы или в других местах на лице и теле. Очаговая алопеция представляет собой аутоиммунное кожное заболевание, которое означает, что иммунная система распознает волосяные фолликулы как чужеродные и атакует их, вызывая появление круглых участков с выпадением волос. Она может прогрессировать до полного выпадения волос на коже головы (*тотальная алопеция*) или полного выпадения волос на теле (*универсальная алопеция*). Кожа головы является наиболее часто поражаемой областью, но борода или любой участок с волосами может поражаться отдельно или вместе с кожей головы. Очаговая алопеция встречается у мужчин и женщин всех возрастов и является крайне непредсказуемым состоянием, которое имеет тенденцию к рецидиву.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего очаговой алопецией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с очаговой алопецией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего очаговой алопецией от умеренной до тяжелой степени, затрагивающей 30-100% кожи головы, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например,

дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с очаговой алопецией от умеренной до тяжелой степени, затрагивающей 30-100% кожи головы, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего очаговой алопецией и атопическим дерматитом (AD), посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с очаговой алопецией и AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего очаговой алопецией, но не страдающего AD, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с очаговой алопецией без AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Рубцующаяся алопеция

Рубцующаяся алопеция, также известная как рубцовое выпадение волос, рубцовая алопеция или рубцующаяся алопеция с красным плоским лишаем, представляет собой заболевание, которое предусматривает разрушение волосяного фолликула, замещение его рубцовой тканью и приводит к необратимому выпадению волос. В некоторых аспектах волосяной фолликул является мишенью деструктивного воспалительного процесса. В некоторых аспектах разрушение волосяного фолликула является случайным, не связанным с фолликулом процессом, или внешним повреждением, таким как тяжелые инфекции, ожоги, облучение или опухоли. В некоторых случаях выпадение волос может быть постепенным, бессимптомным и незаметным в течение длительных периодов времени.

В некоторых случаях на месте рубцующейся алопеции возникает воспаление. В некоторых случаях воспаление предусматривает инфильтрацию преимущественно лимфоцитами или нейтрофилами. Рубцующаяся алопеция, которая предусматривает преимущественно лимфоцитарное воспаление, предусматривает плоский фолликулярный лишай, фронтальную фиброзирующую алопецию, центральную центробежную алопецию и псевдопелладу (Брока). Рубцующаяся алопеция, обусловленная преимущественно нейтрофильным воспалением, предусматривает декальвирующий фолликулит и пучковой фолликулит. Иногда воспаление переходит от преимущественно нейтрофильного процесса к лимфоцитарному процессу. Рубцующиеся алопеции со смешанным воспалительным инфильтратом предусматривают абсцедирующий подрывающий фолликулит и келоидный фолликулит.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего рубцующейся алопецией, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к

IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с рубцующейся алопецией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Узелковая почесуха

Узелковая почесуха (PN) представляет собой кожное заболевание, при котором на коже образуются твердые зудящие образования (узелки). Зуд (прурит) может быть интенсивным, заставляя людей расчесывать свою кожу до крови или боли. Расчесывание может привести к появлению новых поражений кожи. Зуд ухудшается от тепла, потоотделения или раздражения от одежды. В некоторых случаях люди с PN имеют в анамнезе другие заболевания, включая экзему (атопический дерматит), лимфому, ВИЧ-инфекцию, тяжелую анемию или заболевание почек.

Диагноз PN основывается на наблюдении таких признаков, как чрезвычайно сильно зудящая кожа с образованием узелков. В некоторых случаях для подтверждения диагноза используется биопсия кожи. Лечение может предусматривать кремы с кортикостероидами, лекарственные препараты для перорального применения, криотерапию или фотохимиотерапию.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего PN, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с PN, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Хронический прурит неизвестной этиологии (CPUO)

Хронический прурит неизвестной этиологии (CPUO; также называемый хроническим идиопатическим пруритом и генерализованным пруритом неизвестного происхождения) проявляется в виде зуда, продолжающегося в течение определенного периода времени (например, более 4, 5, 6 или больше недель) в отсутствие известной причины. В некоторых случаях прурит при CPUO является локализованным. В некоторых случаях прурит при CPUO является генерализованным. В некоторых случаях кожа субъекта, страдающего CPUO, выглядит нормальной. В некоторых случаях кожа субъекта, страдающего CPUO, выглядит эритематозной, грубой или бугристой. Многократное расчесывание может привести к вторичным изменениям кожи, таким как лихенификация (утолщение, гиперпигментация и увеличение отметин на коже), кровотечение или локализованная вторичная бактериальная инфекция. В некоторых случаях CPUO проявляется с одним или несколькими изменениями кожи, выбранными из локализованной утолщенной бляшки (простой лишай, тип экземы); узелковой почесухи, характеризующейся пруритическими узелками диаметром от 10 до 20 мм; импетиго вследствие вторичной бактериальной инфекции после расчесывания или любой их комбинации.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CPUO,

которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CPUO, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид представляет собой редкое состояние кожи, которое вызывает образование крупных заполненных жидкостью волдырей. Они развиваются на областях кожи, которые часто сгибаются, таких как нижняя часть живота, верхняя часть бедер или подмышечные впадины. Буллезный пемфигоид наиболее часто встречается у пожилых людей.

Буллезный пемфигоид возникает, если иммунная система атакует тонкий слой ткани ниже внешнего слоя кожи. Причина этого аномального иммунного ответа неизвестна, хотя иногда он может быть вызван приемом определенных лекарственных препаратов.

Буллезный пемфигоид часто проходит сам по себе через несколько месяцев, но на его разрешение может уйти до пяти лет. Лечение обычно помогает излечить волдыри и облегчить любой зуд. Оно может предусматривать лекарственные препараты на основе кортикостероидов, таких как преднизолон, и другие лекарственные средства, которые супрессируют иммунную систему. Буллезный пемфигоид может быть опасен для жизни, особенно для людей в пожилом возрасте, которые уже имеют слабое здоровье.

Симптомы буллезного пемфигоида предусматривают одно или несколько из зудящей кожи за несколько недель или месяцев до образования волдырей; крупных волдырей, которые не лопаются при прикосновении, часто вдоль морщин или складок на коже; кожи вокруг волдырей, которая является нормальной, красноватой или темнее, чем нормальная; экземы или сыпи, подобной аллергической сыпи, и/или небольших волдырей или язв во рту или на других слизистых оболочках (доброкачественный пемфигоид слизистых оболочек).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего буллезным пемфигоидом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с буллезным пемфигоидом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Нетертона

Синдром Нетертона представляет собой нарушение, которое поражает кожу, волосы и иммунную систему. Новорожденные с синдромом Нетертона характеризуются красной и шелушащейся кожей (ихтиозиформная эритродермия), и кожа может выделять жидкость. Некоторые пораженные младенцы рождаются с плотной прозрачной оболочкой, покрывающей их кожу, называемой коллодиевой мембраной. Эта мембрана обычно сбрасывается в течение первых нескольких недель жизни. Поскольку у

новорожденных с этим нарушением отсутствует защита, обеспечиваемая нормальной кожей, они подвержены риску обезвоживания и развития инфекций кожи или всего тела (сепсис), что может быть опасным для жизни. Пораженные дети также могут не расти и не набирать вес с ожидаемой скоростью (отставание в развитии). Здоровье детей старшего возраста и взрослых с синдромом Нетертона обычно улучшается, хотя они часто остаются с недостаточным весом и невысоким ростом.

После младенчества тяжесть кожных аномалий у людей с синдромом Нетертона различается и может колебаться с течением времени. Кожа может оставаться красной и шелушиться, особенно в течение первых нескольких лет жизни. У некоторых пораженных индивидуумов наблюдается перемежающееся покраснение или они испытывают вспышки характерной аномалии кожи, называемой линейным огибающим ихтиозом, предусматривающей пятна из множественных кольцевидных поражений. Триггеры вспышек неизвестны, но исследователи предполагают, что в них могут быть вовлечены стресс и инфекции.

Зуд является распространенной проблемой для пораженных индивидуумов, и расчесывание может привести к частым инфекциям. Мертвые клетки кожи слущиваются с аномальной скоростью и часто накапливаются в ушных проходах, что может влиять на слух, если их регулярно не удалять. Кожа аномально впитывает такие вещества, как лосьоны и мази, что может привести к избыточным уровням в крови некоторых лекарственных препаратов для местного применения. Поскольку способность кожи защищать от тепла и холода нарушена, пораженные индивидуумы могут испытывать трудности с регуляцией температуры тела.

У людей с синдромом Нетертона волосы хрупкие и легко ломаются. Некоторые пряди волос различаются по диаметру, с более толстыми и более тонкими зонами. Этот признак известен как "бамбуковые волосы", узловатый трихорексис или инвагинационный трихорексис. Кроме волос на коже головы могут поражаться ресницы и брови. Аномалия волос при синдроме Нетертона может быть незаметной в младенчестве, поскольку младенцы часто имеют редкие волосы.

Большинство людей с синдромом Нетертона имеют проблемы, связанные с иммунной системой, такие как пищевые аллергии, сенная лихорадка, астма или воспалительное кожное нарушение, называемое экземой.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Нетертона, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом Нетертона, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Атопический дерматит (AD)

Атопический дерматит (AD) является хроническим/рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи, характеризующимся выраженным зудом

(например, сильным зудом) и шелушащимися и сухими экзематозными поражениями. AD часто ассоциируется с другими атопическими нарушениями, такими как аллергический ринит и астма.

На патофизиологию AD влияет сложное взаимодействие между опосредованной иммуноглобулином E (IgE) сенсibilизацией, иммунной системой и факторами окружающей среды. Первичный кожный дефект может представлять собой иммунологическое отклонение, которое вызывает опосредованную IgE сенсibilизацию с дисфункцией эпителиального барьера, которая является следствием как генетических мутаций, так и локального воспаления. AD часто начинается в детстве до 5 лет и может сохраняться во взрослом возрасте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего симптомами AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). В некоторых аспектах AD не является атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени. В некоторых аспектах в данном документе раскрыты способы лечения взрослого субъекта, страдающего AD (но не атопическим дерматитом от умеренной до тяжелой степени). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с симптомами AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Лечение AD раскрыто в US-2017-0333557-A1 и US 10370449 B2, каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Также в данном документе раскрыты способы лечения пациентов с тяжелым AD, который является устойчивым к лечению или не контролируется надлежащим образом посредством системной терапии (включая системный иммуносупрессант). В некоторых случаях настоящее изобретение предусматривает способы лечения пациентов с тяжелым AD, который не поддается контролю, несмотря на лечение с помощью системного терапевтического средства. В некоторых случаях настоящее изобретение предусматривает способы лечения пациентов с тяжелым AD, для которых лечение с помощью системного терапевтического средства (например, системного иммуносупрессанта) не рекомендуется с медицинской точки зрения.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего тяжелым AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с тяжелым AD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). В других вариантах осуществления антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят в комбинации со средством терапии для местного применения (таким как кортикостероид для местного применения или ингибитор кальциневрина для местного применения). В некоторых вариантах осуществления системное терапевтическое средство представляет собой иммуносупрессант, выбранный из циклоспорина А, метотрексата, микофенолата мофетила, азатиоприна, кортикостероида

для перорального применения и/или интерферона-гамма. Способы лечения субъектов, которые надлежащим образом не отвечают на системную терапию, дополнительно раскрыты в US-2018-0078603-A1, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Ихтиоз и врожденный ихтиоз

Ихтиоз представляет собой семейство генетических нарушений кожи, характеризующихся сухой и шелушащейся кожей, которая может быть утолщенной или очень тонкой. Ихтиоз обычно проявляется при рождении или в течение первого года жизни и продолжает оказывать влияние на пациента на протяжении всей его жизни. Врожденный ихтиоз представляет собой аутосомно-рецессивное нарушение (также называемое аутосомно-рецессивным врожденным ихтиозом (ARCI)), которое предусматривает гетерогенную группу нарушений кератинизации, характеризующихся прежде всего аномальным шелушением кожи по всему телу. В некоторых случаях основными кожными фенотипами субъекта, страдающего врожденным ихтиозом, являются ламеллярный ихтиоз (LI) и небуллезная врожденная ихтиозиформная эритродермия (NCIE). В некоторых случаях субъекты с врожденным ихтиозом характеризуются чешуйками, которые покрывают всю поверхность тела, включая сгибательные складки, и чешуйки сильно различаются по размеру и цвету. В некоторых случаях эритема очень легкая и почти незаметная. В некоторых случаях у субъекта, страдающего врожденным ихтиозом, наблюдается рубцовая алопеция, и многие страдают вторичным ангидрозом. В некоторых случаях ихтиоз предусматривает одно или несколько из вульгарного ихтиоза, ламеллярного ихтиоза, эпидермолитического гиперкератоза, врожденной ихтиозиформной эритродермии или X-сцепленного ихтиоза.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ихтиозом или врожденным ихтиозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ихтиозом или врожденным ихтиозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Узловатая эритема

Узловатая эритема представляет собой тип воспаления кожи, локализующийся в части жирового слоя кожи. Она характеризуется болезненными красными бугорками, обычно симметрично расположенными на голених; лихорадкой; болью в суставах и увеличенными лимфатическими узлами в грудной клетке. Узловатая эритема может присутствовать с другими состояниями, включая стрептококковые инфекции, саркоидоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, туберкулез, орнитоз, язвенный колит или болезнь Крона, рак и беременность. В некоторых случаях узловатая эритема является острой. В некоторых случаях узловатая эритема является хронической.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего узловатой эритемой, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α ,

например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с узловатой эритемой, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гангренозная пиодермия

Гангренозная пиодермия представляет собой редкое состояние, которое вызывает развитие на коже крупных, часто болезненных язв. Классическая гангренозная пиодермия может возникать на любой поверхности кожи. В некоторых случаях язвы развиваются на ногах субъекта. В некоторых случаях гангренозная пиодермия начинается с небольшого красного бугорка на коже, который может напоминать укус паука. В некоторых случаях в течение нескольких дней этот бугорок может развиваться в крупную болезненную открытую язву. В некоторых случаях гангренозная пиодермия является хронической. В некоторых случаях у субъекта с гангренозной пиодермией присутствует лихорадка и/или боль в суставах.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гангренозной пиодермией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гангренозной пиодермией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Многоформная эритема

Многоформная эритема (ЕМ) представляет собой острое, иногда самокупируемое, а иногда рецидивирующее кожное состояние, которое иногда ассоциировано с определенными инфекциями и другими различными триггерами. В некоторых случаях ЕМ представляет собой кожное состояние, вызванное реакцией гиперчувствительности на инфекции или лекарственные средства. Она состоит из полиморфных высыпаний макул, папул и характерных "мишеневидных" поражений, которые распределены симметрично со склонностью к поражению дистальных отделов конечностей. Вовлечение слизистой оболочки минимальное.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ЕМ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ЕМ, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гемангиомы

Гемангиомы кожи и подкожной ткани представляют собой доброкачественные поражения с повышенными количествами кровеносных сосудов на поверхности кожи или под ней. Гемангиомы кожи обычно темно-красного или сине-фиолетового цвета. Они появляются в виде приподнятых поражений или опухолей на коже. Чем глубже гемангиома, тем темнее ее цвет. Гемангиомы могут поражать многие типы тканей (по отдельности или в комбинации), включая кожу, подкожную ткань, внутренние органы,

мышцу, синовиальную оболочку и кость. В некоторых случаях гемангиомы не распространяются на бессосудистую ткань, такую как хрящ. В некоторых аспектах гемангиомы встречаются у новорожденных. В некоторых аспектах гемангиомы встречаются у недоношенных младенцев или младенцев с низким весом тела при рождении.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гемангиомами кожи и/или подкожной ткани, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гемангиомами кожи и/или подкожной ткани, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Красный плоский лишай

Красный плоский лишай представляет собой состояние, которое может вызывать опухание и раздражение кожи, волос, ногтей и слизистых оболочек. На коже красный плоский лишай обычно проявляется в виде пурпурных зудящих плоских бугорков, которые развиваются в течение нескольких недель. Во рту, влагалище и других областях, покрытых слизистой оболочкой, красный плоский лишай образует кружевные белые пятна, иногда с болезненными язвами. В некоторых случаях у субъекта с красным плоским лишаем проявляется одно или несколько из пурпурных плоских бугорков, чаще всего на внутренней стороне предплечья, запястья или лодыжки, а иногда на гениталиях; зуда; волдырей, которые лопаются с образованием струпьев или корочек; кружевных белых пятен во рту, или на губах, или на языке; болезненных язв во рту или во влагалище; выпадения волос; изменения цвета кожи головы и/или повреждения или потери ногтей. В некоторых случаях триггером для красного плоского лишая служат инфекция гепатита С, вакцина против гриппа, определенные пигменты, химические вещества и металлы; обезболивающие средства, такие как ибупрофен и напроксен, определенные лекарственные препараты для лечения сердечного заболевания, высокого кровяного давления или артрита.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего красным плоским лишаем, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с красным плоским лишаем, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гранулема лица

Гранулема лица представляет собой редкое доброкачественное кожное состояние, характеризующееся одиночными или множественными эритематозными (красными) папулами, бляшками или узелками. В некоторых случаях гранулема лица характеризуется хроническим лейкоцитокластическим васкулитом с плотной полиморфноядерной инфильтрацией. В некоторых случаях гранулема лица поражает области лица субъекта. В

некоторых случаях у субъекта, страдающего гранулемой лица, развиваются одиночные или множественные кожные узелки на областях, подвергающихся воздействию солнца.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гранулемой лица, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гранулемой лица, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эксфолиативный дерматит

Эксфолиативный дерматит (также называемый эритродермией) представляет собой широко распространенную эритему и шелушение кожи. В некоторых случаях эксфолиативный дерматит предусматривает покраснение и слущивание кожи на больших областях тела. В некоторых случаях он вызван ранее существовавшими кожными нарушениями, лекарственными средствами или раком. В некоторых случаях симптомы и признаки предусматривают пруриг, диффузную эритему, отслоение эпидермиса, недомогание и озноб. В некоторых случаях диффузная эритема первоначально возникает в виде пятен, но распространяется и поражает все или почти все тело. В некоторых случаях обширное отслоение эпидермиса приводит к аномальной терморегуляции, дефицитам питательных веществ вследствие обширных потерь белка, повышению скорости метаболизма с гиперкатаболическим состоянием и гиповолемии вследствие трансдермальных потерь жидкости.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего эксфолиативным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с эксфолиативным дерматитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами

Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами, представляют собой группу дисрегуляторных нарушений, связанных с основными потовыми железами организма человека (т. е. эккринными потовыми железами). Эккринные потовые железы встречаются практически на всей коже, с наибольшей плотностью на ладонях и подошвах, затем на голове, но их значительно меньше на туловище и конечностях. Эккринные железы симпатически иннервированы, распределены по всему телу и активны с рождения. Их секреты водянистые и служат для охлаждения тела в жарких условиях или во время активности. Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами, включают без ограничения гипергидроз, гипогидроз и потницу. В некоторых случаях изменения состава электролитов пота, выделяемого эккринными потовыми железами, можно наблюдать при некоторых системных заболеваниях, особенно при кистозном фиброзе.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего

нарушением, связанным с эккринными потовыми железами, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с нарушением, связанным с эккринными потовыми железами, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Негнойный отит среднего уха

Негнойный отит среднего уха, или острый отит среднего уха (АОМ), или отит среднего уха с выпотом, представляет собой отит среднего уха, который предусматривает транссудацию жидкости в среднее ухо без образования гноя. В некоторых случаях субъектом, страдающим негнойным отитом среднего уха, является ребенок.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего негнойным отитом среднего уха, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с негнойным отитом среднего уха, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Акне

Акне представляет собой состояние кожи, которое возникает, если волосяные фолликулы закупориваются жиром и мертвыми клетками кожи. Оно часто вызывает белые угри, угри или прыщи и обычно проявляется на лице, лбу, груди, верхней части спины и плечах. Акне чаще всего встречается у подростков, хотя им страдают люди всех возрастов. В некоторых случаях акне может вызывать эмоциональный дистресс и появление рубца на коже. Симптомы, ассоциированные с акне, предусматривают белые угри (закрытые закупоренные поры); угри (открытые закупоренные поры); небольшие красные болезненные бугорки (папулы); прыщи (пустулы), которые представляют собой папулы с гноем на их кончиках; большие твердые болезненные образования под поверхностью кожи (узелки) и болезненные заполненные гноем образования под поверхностью кожи (кистозные поражения).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего акне, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с акне, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Розовый лишай

Розовый лишай (или питеириаз; или лишай) представляет собой сыпь, которая обычно начинается в виде крупного круглого или овального пятна на груди, животе или спине. В некоторых случаях размер этого пятна может составлять до 4 дюймов (10 сантиметров) в поперечнике.

В некоторых случаях розовый лишай начинается с крупной, слегка приподнятой

шелушащейся бляшки, называемой материнской бляшкой, на спине, груди или животе. В некоторых случаях перед появлением материнской бляшки субъект испытывает головную боль, усталость, лихорадку или боль в горле. В некоторых случаях через несколько дней или несколько недель после появления материнской бляшки у субъекта появляются более мелкие шелушащиеся пятна на спине, груди или животе, которые напоминают изображение дерева сосны. В некоторых случаях сыпь вызывает зуд, иногда сильный. В некоторых случаях розовый лишай вызывается вирусной инфекцией. В некоторых случаях вирусная инфекция представляет собой вирус герпеса.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего розовым лишаем, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с розовым лишаем, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Меланоцитарные невусы

Меланоцитарные невусы представляют собой доброкачественные новообразования или гамартомы, состоящие из меланоцитов. В некоторых случаях в данном документе раскрыты субъекты, имеющие меланоцитарные невусы. Меланоцитарные невусы могут быть врожденными или приобретенными. Меланоцитарные невусы представляют собой новообразования, возникающие в результате пролиферации меланоцитов, нормальных клеток кожи, продуцирующих пигмент. Невусы представляют собой клональные новообразования из меланоцитов с остановкой роста, инициированные четко определенными онкогенными мутациями в сигнальном пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), чаще всего мутацией, активирующей BRAFV600E. Кроме того, они пигментированы по своей природе и расположены в коже, что делает невусы легко идентифицируемыми посредством визуального осмотра и позволяет осуществлять мониторинг в режиме реального времени.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, имеющего меланоцитарные невусы, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с меланоцитарными невусами, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Прурит

Прурит (например, зудящая кожа) определяется как неприятное ощущение на коже, которое провоцирует позыв к расчесыванию. Это характерный признак многих кожных заболеваний и необычный признак некоторых системных заболеваний. В некоторых случаях прурит является локализованным. В некоторых случаях прурит является генерализованным. В некоторых случаях прурит является острым состоянием. В некоторых случаях прурит является хроническим состоянием. Прурит является частым проявлением дерматологических заболеваний, включая экзему, атопический дерматит и

аллергический контактный дерматит.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего пруритом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с пруритом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Витилиго

Витилиго представляет собой долговременное состояние кожи, характеризующееся пятнами на коже с потерей пигмента. Пораженные участки кожи становятся белыми и обычно имеют острые края. В некоторых случаях волосы с кожи субъекта, страдающего витилиго, становятся белыми. В некоторых случаях внутренняя часть рта и носа становится белой. В норме цвет волос и кожи определяется меланином. Витилиго возникает, если клетки кожи или волосяных фолликулов перестают вырабатывать меланин или вырабатывают пониженные его количества. В некоторых случаях обесцвечивание сначала проявляется на областях, подвергающихся воздействию солнца, таких как кисти, ноги, руки, лицо и губы. В некоторых случаях у субъектов в возрасте до 20 лет присутствует витилиго.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего витилиго, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с витилиго, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Факоматозы, не классифицированные в других рубриках

Факоматозы представляют собой группу нейрокожных нарушений, характеризующихся поражением структур, которые возникают из эмбриональной эктодермы. Факоматозы представляют собой гетерогенную группу нарушений, преимущественно поражающих структуры, происходящие из эмбриологической нейроэктодермы. Однако они обычно демонстрируют сопутствующую патологию в тканях, происходящих из всех трех слоев зародышевых клеток, особенно из эктодермы (кожа) и мезодермы (соединительная ткань). Все факоматозы поражают центральную нервную систему (CNS); некоторые также влияют на периферическую нервную систему. Большинство из них ассоциированы с кожными симптомами, и многие характеризуются изменениями висцеральной и соединительной ткани (мезодермальной).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего одним или несколькими факоматозами, не классифицированными в других рубриках, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с одним или несколькими

факоматозами, не классифицированными в других рубриках, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Стивенса-Джонсона

Синдром Стивенса-Джонсона представляет собой редкое серьезное нарушение кожи и слизистых оболочек. Обычно он представляет собой реакцию на лекарственный препарат или инфекцию. Часто он начинается с гриппоподобных симптомов, за которыми следует болезненная красная или пурпурная сыпь, которая распространяется и образует волдыри. Затем верхний слой пораженной кожи отмирает, слущивается и затем заживает. Симптомы, ассоциированные с синдромом Стивенса-Джонсона, предусматривают лихорадку; необъяснимую генерализованную боль в коже; красную или фиолетовую кожную сыпь, которая распространяется; волдыри на коже и слизистых оболочках рта, носа, глаз и половых органов и слущивание кожи в течение нескольких дней после образования волдырей.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Стивенса-Джонсона, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом Стивенса-Джонсона, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Желудочно-кишечные показания

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с желудочно-кишечным трактом, включая нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляющее собой язвенный колит, болезнь Уиппла, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера или GERD.

Язвенный колит

IL-4 участвует в патогенезе язвенного колита. Цитокины Th2-типа, включая IL-4, могут преобладать в слизистой оболочке толстой кишки у пациентов с этим нарушением. Применение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) для супрессии ответа с участием TH2 может облегчить данное состояние.

Помимо язвенного колита другие нарушения желудочно-кишечного тракта или пищеварительной системы можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Примеры таких нарушений включают без ограничения воспалительное заболевание кишечника (IBD), при этом язвенный колит и болезнь Крона являются формами IBD, гастрит, язвы и воспаление слизистой оболочки.

Любое желудочно-кишечное состояние, при котором играет роль IL-4, можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) согласно настоящему изобретению. Например, состояния, связанные с индуцированным IL-4 воспалением части желудочно-кишечного тракта, можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Конкретные варианты осуществления направлены на лечение хронических воспалительных состояний

желудочно-кишечного тракта.

Другие варианты осуществления направлены на состояния, при которых играет роль индуцированное IL-4 нарушение барьерной функции, например, состояния, характеризующиеся сниженной барьерной функцией эпителия по меньшей мере части желудочно-кишечного тракта. Такие состояния могут, например, предусматривать повреждение эпителия, которое непосредственно или опосредованно индуцировано IL-4.

Эпителий кишечника образует относительно непроницаемый барьер между просветом и подслизистой оболочкой. Нарушение эпителиального барьера ассоциировано с такими состояниями, как воспалительное заболевание кишечника. См. обсуждение в Youakim, A. and M. Ahdieh (Am. J. Physiol. 276 (Gastrointest. Liver Physiol. 39):G1279-G1288, 1999), настоящим включенной посредством ссылки во всей своей полноте. Поврежденный или "негерметичный" барьер может позволять антигенам пересекать барьер, что, в свою очередь, вызывает иммунный ответ, который может привести к дальнейшему повреждению ткани желудочно-кишечного тракта. Такой иммунный ответ может предусматривать, например, рекрутирование нейтрофилов или Т-клеток. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить для подавления нежелательной стимуляции иммунного ответа.

Колит представляет собой хроническое заболевание пищеварительной системы, характеризующееся воспалением внутренней выстилки толстой кишки. Инфекция, потеря кровоснабжения толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника (IBD) и инвазия стенки толстой кишки коллагеном или лимфоцитарными белыми клетками крови являются всеми возможными причинами воспаления толстой кишки.

В некоторых случаях колит представляет собой вирусный колит. В некоторых случаях колит представляет собой бактериальный колит. В некоторых случаях колит вызван аллергической реакцией. В некоторых случаях колит вызван реакцией на пищу.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего колитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с колитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Также в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего язвенным колитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с язвенным колитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Болезнь Уиппла

Tropheryma whipplei является бактерией, вызывающей болезнь Уиппла, также известную как кишечная липодистрофия и липофагический гранулематоз. Заболевание

характеризуется стеатореей, часто генерализованной лимфаденопатией, артритом, лихорадкой и кашлем. У пациентов с болезнью Уиппла также сообщалось об обилии "пенистых" макрофагов в собственной пластинке тощей кишки и лимфатических узлах, содержащих положительно заряженные частицы из периодной кислоты Шиффа, которые при применении электронной микроскопии выглядят бациллоподобными (Steadman's Medical Dictionary, 26th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 1995).

Применение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) может принести пользу пациентам, страдающим болезнью Уиппла (или с риском ее развития), за счет восстановления нормального баланса между TH1- и TH2-компонентами иммунного ответа пациента. Повышенное продуцирование IL-4 (цитокина TH2-типа) и снижение уровней определенных цитокинов TH1-типа ассоциированы с болезнью Уиппла. Цитокины TH2 могут способствовать бактериальной персистенции, тогда как ответ с участием TH1 играет роль в уничтожении бактерий, вызывающих заболевание. Антитело к IL-4R α (например, дупилумаб) можно вводить пациентам, инфицированным *T. whipplei*, независимо от того, проявляются ли у пациента клинические симптомы болезни Уиппла.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего болезнью Уиппла, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с болезнью Уиппла, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета или синдром Бехчета представляет собой редкое нарушение, которое вызывает воспаление кровеносных сосудов. Болезнь Бехчета проявляется различными признаками и симптомами со стороны пищеварительной системы, включая боль в животе, диарею и кровотечение.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего болезнью Бехчета, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с болезнью Бехчета, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гранулематоз Вегенера

Гранулематоз Вегенера (или гранулематоз с полиангиитом (GPA)) представляет собой редкое полисистемное аутоиммунное заболевание. Его отличительные признаки предусматривают некротизирующее гранулематозное воспаление и малоиммунный васкулит в кровеносных сосудах небольшого и среднего размера.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гранулематозом Вегенера, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с

гранулематозом Вегенера, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (GERD)

Гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (GERD) возникает, если желудочная кислота часто попадает обратно в трубку, соединяющую рот и желудок. Этот обратный поток (кислотный рефлюкс) может раздражать выстилку пищевода. В некоторых случаях GERD предусматривает кислотный рефлюкс.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего GERD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с GERD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эозинофильный колит

Эозинофильный колит (ЕС) представляет собой редкую форму первичного эозинофильного заболевания желудочно-кишечного тракта с бимодальным пиком распространенности у новорожденных и молодых взрослых. ЕС остается малоизученным состоянием в отличие от все более известного эозинофильного эзофагита. Клиническая картина ЕС сильно варьируется в зависимости от преобладания воспаления слизистой оболочки, трансмурального воспаления или воспаления серозной оболочки. ЕС характеризуется широким дифференциальным диагнозом, поскольку эозинофилия ткани толстой кишки часто возникает при паразитарной инфекции, аллергических реакциях, индуцированных лекарственными средствами, воспалительном заболевании кишечника и различных нарушениях соединительной ткани, что требует тщательного поиска вторичных причин, которые можно специфически лечить с помощью антибиотиков или диеты и отмены лекарственных средств.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ЕС, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ЕС, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Интерстициальный цистит

Интерстициальный цистит представляет собой хроническое состояние, вызывающее давление в мочевом пузыре, боль в мочевом пузыре и иногда боль в области таза. Боль варьируется от легкого дискомфорта до сильной боли. Состояние является частью спектра заболеваний, известных как синдром болезненного мочевого пузыря. Симптомы интерстициального цистита варьируются от человека к человеку и предусматривают одно или несколько из боли в области таза; постоянных императивных позывов к мочеиспусканию; частого мочеиспускания и боли во время полового акта.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего интерстициальным циститом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R

(например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с интерстициальным циститом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гастроэнтерит

Гастроэнтерит, также известный как инфекционная диарея, представляет собой воспаление желудочно-кишечного тракта, включая желудок и тонкий кишечник. Симптомы могут предусматривать диарею, рвоту и боль в животе. В некоторых случаях возникают лихорадка, недостаток энергии и обезвоживание. В некоторых случаях гастроэнтерит представляет собой вирусный гастроэнтерит. В некоторых случаях гастроэнтерит представляет собой бактериальный гастроэнтерит. В некоторых случаях гастроэнтерит вызван аллергической реакцией. В некоторых случаях гастроэнтерит вызван реакцией на пищу.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гастроэнтеритом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гастроэнтеритом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с почками

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с желудочно-кишечным трактом, включая нефроз, гломерулонефрит или синдром Гудпасчера.

Нефроз

Нефроз, также известный как нефротический синдром, представляет собой заболевание почек, которое является невоспалительным и незлокачественным. При состоянии, известном как нефроз с минимальными изменениями, повреждение клубочков (предположительно возникающее в результате структурных изменений в клубочковых висцеральных эпителиальных клетках) приводит к аномалиям, которые предусматривают протеинурию. Предполагается, что иммунный ответ TH2-типа (особенно секреция цитокинов TH2-типа IL-4 и IL-13) играет роль в патогенезе минимальных изменений при нефрозе.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего нефрозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с нефрозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гломерулонефрит

Гломерулонефрит представляет собой воспаление микроскопических фильтров, клубочков, в почке. Симптомы, ассоциированные с гломерулонефритом,

предусматривают одно или несколько из мочи розового цвета или цвета колы вследствие присутствия красных клеток крови в моче, пенистой мочи вследствие избытка белка (т. е. протеинурии), высокого кровяного давления (гипертензии) и задержки жидкости (отека) с очевидным отеком лица, рук, ног и/или живота.

В некоторых случаях гломерулонефрит возникает без другого показания. В некоторых случаях гломерулонефрит присутствует с другим показанием. В некоторых случаях гломерулонефрит присутствует с волчанкой. В некоторых случаях гломерулонефрит присутствует с диабетом. В некоторых аспектах гломерулонефрит является острым. В некоторых случаях гломерулонефрит является хроническим.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гломерулонефритом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гломерулонефритом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера представляет собой редкое, но серьезное аутоиммунное заболевание, которое поражает легкие и почки. Заболевание возникает, если иммунная система организма ошибочно продуцирует антитела к коллагену в легких и почках. В некоторых случаях субъект, страдающий синдромом Гудпасчера, испытывает усталость.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом Гудпасчера, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом Гудпасчера, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

В данном документе раскрыты субъекты, страдающие хроническим тубулоинтерстициальным нефритом. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит является частой причиной острого повреждения почек, которое может привести к хроническому заболеванию почек (СКД). Хронический тубулоинтерстициальный нефрит ассоциирован с иммуноопосредованной инфильтрацией интерстиция почек воспалительными клетками, которая может прогрессировать до фиброза. В некоторых случаях у субъекта присутствуют неспецифические симптомы. Этиология тубулоинтерстициального нефрита может быть индуцированной лекарственным средством, инфекционной, идиопатической, генетической или может быть связана с системным воспалительным состоянием, таким как синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (TINU), воспалительное заболевание кишечника или IgG4-ассоциированное полиорганное аутоиммунное заболевание с образованием иммунных комплексов (MAD).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Гематурия

В данном документе раскрыты субъекты, страдающие гематурией. Гематурия представляет собой присутствие крови в моче субъекта. В некоторых случаях гематурия представляет собой рецидивирующую и стойкую гематурию с другими морфологическими изменениями.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего гематурией, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с гематурией, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего рецидивирующей и стойкой гематурией с другими морфологическими изменениями, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с рецидивирующей и стойкой гематурией с другими морфологическими изменениями, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с предстательной железой

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с предстательной железой, включая доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН) или синдром хронического простатита.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ВРН), также известную как доброкачественная гипертрофия предстательной железы, можно лечить с помощью антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Без ограничения конкретным механизмом действия, введение ингибитора IL-4 может принести пользу пациенту с ВРН за счет супрессии индуцированного IL-4 воспаления или за счет супрессии иммунного ответа TH2-типа.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ВРН, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ВРН, которые включают введение антитела

к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром хронического простатита

Синдром хронического простатита представляет собой воспаление предстательной железы. В некоторых случаях синдром хронического простатита проявляется постоянными императивными позывами к мочеиспусканию, жгучей болью при мочеиспускании, затруднениями при мочеиспускании и болью. В некоторых случаях синдром хронического простатита вызывается бактериальной инфекцией (например, хронический бактериальный простатит).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом хронического простатита, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с синдромом хронического простатита, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные со щитовидной железой

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным со щитовидной железой, включая болезнь Грейвса и болезнь Хашимото.

Болезнь Грейвса

Антитела, направленные на рецептор тиреотропина, играют важную роль при болезни Грейвса (также называемой тиреотоксикозом с диффузным зобом), нарушении, характеризующемся гипертиреозом. Исследования продуцирования цитокинов у пациентов с болезнью Грейвса демонстрируют сдвиг в сторону ответа с участием цитокинов TH2-типа. Применение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) для супрессии иммунного ответа TH2-типа и супрессии продуцирования антител принесет пользу пациентам с болезнью Грейвса.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего болезнью Грейвса, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с болезнью Грейвса, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Болезнь Кавасаки

Болезнь Кавасаки (KD), также известная как слизисто-кожный лимфонулярный синдром, в основном поражает детей младшего возраста. Заболевание характеризуется специфическими изменениями слизистых оболочек, выстилающих губы и рот, а также увеличенными болезненными лимфатическими железами. Симптомы обычно предусматривают лихорадку, конъюнктивит, воспаление губ и слизистых оболочек рта, опухшие железы на шее и сыпь, покрывающую руки и ноги, приводящую к затвердеванию, опуханию и слущиванию кожи на руках и ногах. У детей с болезнью Кавасаки (KD) может развиться воспаление артерий (васкулит). Сообщается, что вследствие влияния заболевания на сосудистую систему KD является основной причиной

приобретенного заболевания сердца у детей.

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить пациентам с болезнью Кавасаки для снижения повышенных уровней IL-4 у пациента. Избыточная секреция IL-4 и дефицит цитокинов TH1-типа вносят вклад в патогенез данного заболевания.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего KD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с KD, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Болезнь Хашимото

Болезнь Хашимото (также называемая тиреоидитом Хашимото, хроническим лимфоцитарным тиреоидитом или аутоиммунным тиреоидитом) представляет собой аутоиммунное нарушение, которое может вызывать гипотиреоз или пониженную активность щитовидной железы. При этом заболевании иммунная система атакует щитовидную железу, которая повреждается и не может в достаточной мере вырабатывать тиреоидные гормоны. В некоторых случаях у субъекта, страдающего болезнью Хашимото, также повышен уровень холестерина по сравнению с субъектом без болезни Хашимото. В некоторых случаях субъект, страдающий болезнью Хашимото, характеризуется одним или несколькими из усталости, увеличения веса, проблемы с переносимостью холода, боли в суставах и мышцах, запора, сухих и/или истонченных волос, обильных или нерегулярных менструальных периодов и проблем с наступлением беременности, депрессии, проблем с памятью и замедленного сердечного ритма.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего болезнью Хашимото, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с болезнью Хашимото, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с кровеносными сосудами

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с желудочно-кишечным трактом, включая васкулит, узелковый полиартериит, волчанку или синдром антифосфолипидных антител (APS).

Васкулит

Васкулит представляет собой воспаление кровеносных сосудов. Он вызывает изменения в стенках кровеносных сосудов, в том числе утолщение, ослабление, сужение или рубцевание. Эти изменения могут ограничивать кровоток, что приводит к повреждению органов и тканей. В некоторых случаях субъект, страдающий васкулитом, может характеризоваться одним или несколькими из лихорадки, головной боли, усталости, потери веса, общей ломоты и болей, ночной потливости, сыпи и проблем с

нервами, таких как онемение или слабость.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего васкулитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с васкулитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит (PAN), заболевание кровеносных сосудов, характеризующееся воспалением артерий небольшого и среднего размера (васкулитом), препятствующим доставке по ним кислорода и питательных веществ к органам. В некоторых случаях проявление PAN имеет место на 4-м или 5-м десятилетии, хотя оно может иметь место в любом возрасте. Мужчины поражаются приблизительно в два раза чаще, чем женщины. В некоторых случаях у субъекта с PAN имеется активная инфекция гепатита В.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего узелковым полиартериитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с узелковым полиартериитом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с неврологией

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз (MS) представляет собой хроническое неврологическое нарушение, определяющееся повторяющимися эпизодами демиелинизации центральной нервной системы (CNS), что в конечном итоге приводит к физической и когнитивной инвалидности. Хотя он встречается редко в педиатрической популяции, MS у детей, вероятно, оказывает глубокое влияние на их академические, социальные и профессиональные достижения в течение всей жизни. MS является основной причиной неврологической инвалидности у людей юношеского возраста в западном полушарии. MS считается аутоиммунным заболеванием CNS, при котором иммунная система неоднократно атакует CNS, повреждая как миелин, так и аксоны. Поскольку место и тяжесть повторяющихся иммунных атак различаются среди индивидуумов, вызванная ими физическая или когнитивная инвалидность непредсказуема и широко варьируется.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего MS, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с MS, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Синдром Фогта-Коянаги-Харада (VKH)

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего синдромом

(или болезнью) Фогта-Коянаги-Харада (VKH). VKH представляет собой редкое нарушение, как правило неизвестной этиологии, которое поражает многие системы организма, в том числе глаза, уши, кожу и мозговые оболочки. Наиболее заметным симптомом является быстрая потеря зрения. Также могут иметь место неврологические признаки, такие как сильная головная боль, головокружение, тошнота и сонливость. Дополнительные симптомы VKH предусматривают потерю слуха, алопецию и аберрантный цвет кожи, а также потерю пигментации волос и ресниц. В некоторых случаях начало происходит в возрасте около 30 или 40 лет.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего VKH, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с VKH, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Боковой амиотрофический склероз (ALS)

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего боковым амиотрофическим склерозом (ALS). ALS, также известный как заболевание двигательных нейронов (MND) или болезнь Лу Герига, представляет собой прогрессирующее заболевание, которое вызывает гибель нейронов, контролирующих произвольно сокращающиеся мышцы. ALS часто начинается с подергивания мышц и слабости в конечностях или невнятной речи. В конечном итоге ALS влияет на контроль мышц, необходимых для движения, речи, питания и дыхания. В некоторых случаях у субъекта, страдающего ALS, присутствуют один или несколько симптомов, которые предусматривают затруднения при ходьбе или выполнении обычных повседневных активностей; спотыкание и падение; слабость в ногах, ступнях или лодыжках; слабость рук или неуклюжесть; невнятную речь или проблемы с глотанием; мышечные спазмы и подергивание в руках, плечах и языке; неуместный плач, смех или зевота или когнитивные и поведенческие изменения.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего ALS, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с ALS, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Оптиконевромиелит (NMO)

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего оптиконевромиелитом (NMO) (также называемым нарушением спектра оптиконевромиелита или болезнью Девика). NMO представляет собой аутоиммунное нарушение, при котором белые клетки крови и антитела атакуют преимущественно зрительные нервы и спинной мозг. В некоторых случаях белые клетки крови и антитела атакуют головной мозг. В некоторых случаях повреждение зрительных нервов приводит к

опуханию и воспалению, которые вызывают боль и потерю зрения. В некоторых случаях повреждение спинного мозга вызывает слабость или паралич ног или рук, потерю чувствительности и проблемы с функционированием мочевого пузыря и кишечника.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего НМО, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с НМО, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Показания, связанные с гинекологией

В некоторых случаях раскрыты способы лечения по показаниям, связанным с гинекологией, включая преэклампсию, антифосфолипидный синдром или иммунную тромбоцитопению.

Преэклампсия

Преэклампсия представляет собой токсемию на поздних сроках беременности. Состояние характеризуется резким повышением кровяного давления, обычно сопровождающимся отеком и альбуминурией, в течение третьего триместра беременности.

Повышенные иммунные ответы TH1-типа и TH2-типа могут играть роль при данном состоянии. Один из предусмотренных в данном документе способов включает введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) беременной женщине, у которой развилась преэклампсия. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят в количестве и в течение периода времени, достаточных для снижения уровня IL-4 (или цитокинов TH2-типа в совокупности) до уровня, который считается нормальным во время беременности. В некоторых аспектах антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят повторно на протяжении всей беременности.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего преэклампсией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с преэклампсией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром возникает, если иммунная система по ошибке вырабатывает антитела, которые повышают вероятность свертывания крови. В некоторых случаях у субъекта, страдающего антифосфолипидным синдромом, повторяются случаи невынашивания беременности или мертворождения. В некоторых случаях антифосфолипидный синдром присутствует с одним или несколькими из тромбов, невынашивания беременности, сыпи, хронических головных болей, деменции и

эпилептических припадков.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего антифосфолипидным синдромом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с антифосфолипидным синдромом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Иммунная тромбоцитопения

Иммунная тромбоцитопения представляет собой нарушение, характеризующееся аномалией крови, называемой тромбоцитопенией, которая представляет собой нехватку части клеток крови, называемых тромбоцитами, которые необходимы для нормального свертывания крови. В некоторых случаях у пораженных индивидуумов могут развиваться красные или фиолетовые пятна на коже, вызванные кровотечением непосредственно под поверхностью кожи. Небольшие пятна, являющиеся результатом кровотечения под кожей, называются пурпурой, а более крупные пятна называются экхимозом.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего иммунной тромбоцитопенией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с иммунной тромбоцитопенией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Эндометриоз

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает эндометриозом. Эндометриоз представляет собой нарушение, при котором ткань, похожая на ткань, которая в норме выстилает внутреннюю часть матки, разрастается за пределами матки. Эндометриоз является распространенным гинекологическим состоянием, поражающим по оценкам от 2 до 10 процентов американских женщин детородного возраста. Симптомы эндометриоза могут предусматривать чрезмерно интенсивные менструальные спазмы, аномальную или обильную менструацию и боль во время полового акта.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего эндометриозом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с эндометриозом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Воспалительное заболевание шейки матки

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает воспалительным заболеванием шейки матки (или цервицитом). Воспалительное заболевание шейки матки предусматривает воспаление шейки матки.

В некоторых случаях субъект, страдающий воспалительным заболеванием шейки матки, испытывает симптомы кровотечения между менструальными периодами, боль при половом акте или во время осмотра шейки матки и характеризуется аномальными вагинальными выделениями. В некоторых случаях субъект, страдающий воспалительным заболеванием шейки матки, не испытывает этих проявлений или симптомов.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего воспалительным заболеванием шейки матки, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с воспалительным заболеванием шейки матки, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Сальпингит

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает сальпингитом. Сальпингит представляет собой инфекцию и воспаление фаллопиевых труб. В некоторых случаях сальпингит возникает в результате инфекций, передающихся половым путем (STI), в которых участвуют бактерии, такие как хламидии или гонорея. В некоторых случаях субъект, страдающий сальпингитом, испытывает один или несколько симптомов из зловонных вагинальных выделений; желтых вагинальных выделений; боли во время овуляции, менструации или полового акта; мажущих выделений между периодами; тупой боли в пояснице; боли в животе; тошноты; рвоты; лихорадки или частого мочеиспускания.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего сальпингитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с сальпингитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Оофорит

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает оофоритом. В некоторых случаях оофорит вызван бактериальной инфекцией. В некоторых случаях субъект, страдающий оофоритом, имеет одно или несколько из кист, воспаления и увеличения одного или обоих яичников. В некоторых случаях субъект, страдающий сальпингитом, испытывает один или несколько симптомов из боли в нижней части живота и в области таза; усиления менструального кровотечения; кровотечения между менструальными циклами; боли или кровотечения во время полового акта; обильных вагинальных выделений, которые могут иметь зловонный запах; ощущений жжения или боли во время мочеиспускания или затруднений при мочеиспускании.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего оофоритом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения

выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с оофоритом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Инфекционное заболевание

Острый лимфаденит

В некоторых случаях описанный в данном документе субъект страдает острым лимфаденитом. Лимфаденит представляет собой увеличение одного или нескольких лимфатических узлов, обычно вызванное инфекцией. В некоторых случаях лимфаденит является острым. В некоторых случаях инфекция, являющаяся причиной лимфаденита, вызванная бактериями, вирусом или грибом, может распространяться на один или несколько лимфатических узлов. В некоторых случаях острый лимфаденит является локализованным (т. е. предусматривает увеличение одного или только нескольких узлов, которые расположены близко к области начала инфекции). В некоторых случаях острый лимфаденит является генерализованным. Генерализованный острый лимфаденит возникает в двух или более группах лимфатических узлов и может быть вызван инфекцией, которая распространяется по кровотоку, или другой болезнью, которая поражает весь организм.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего острым лимфаденитом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с острым лимфаденитом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Рак

Кожные Т-клеточные лимфомы

Кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL) поражают преимущественно кожу и характеризуются пролиферацией зрелых CD4⁺ Т-хелперных клеток. Считается, что паттерн продуцирования цитокинов в коже и крови имеет большое значение для патогенеза CTCL. Аномальная экспрессия цитокинов при CTCL может быть причиной усиленной пролиферации злокачественных клеток и/или подавления противоопухолевого иммунного ответа. Наиболее распространенные формы CTCL, фунгоидный микоз (MF) и синдром Сезари (SS), характеризуются пролиферацией зрелых CD4⁺ Т-хелперных клеток. У субъектов с MF обычно развиваются кожные пятна и бляшки, и они характеризуются вялотекущим течением с 5-летней выживаемостью, составляющей приблизительно 87%. Zackheim et al., J Am Acad Dermatol. 1999 Mar; 40(3):418-25.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CTCL, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CTCL, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Лейкоз

Миелоидный лейкоз

Миелоидный лейкоз представляет собой тип рака, который поражает миелоидную ткань. В некоторых случаях костный мозг образует аномальные миелобласты, красные клетки крови или тромбоциты. В некоторых случаях миелоидный лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых случаях миелоидный лейкоз представляет собой хронический миелоидный лейкоз. В некоторых случаях симптомы могут предусматривать чувство усталости, одышку, легкие кровоподтеки и кровотечение, а также повышенный риск инфекции.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего миелоидным лейкозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с миелоидным лейкозом, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Моноцитарный лейкоз

Моноцитарный лейкоз представляет собой категорию миелоидного лейкоза, характеризующуюся преобладанием моноцитов в костном мозге. Если моноцитарные клетки представляют собой преимущественно монобласты, он может быть подклассифицирован как острый монобластный лейкоз. Моноцитарные лейкозы можно подразделить на острый моноцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз и подострый и хронический миеломоноцитарный лейкоз. Клинические признаки острых моноцитарных и острых миеломоноцитарных лейкозов сходны и являются проявлениями недостаточности костного мозга. В некоторых случаях моноцитарный лейкоз представляет собой острый моноцитарный лейкоз (AML). В некоторых случаях моноцитарный лейкоз представляет собой хронический моноцитарный лейкоз (CMML).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего моноцитарным лейкозом, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с моноцитарным лейкозом, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Рак шейки матки

Карцинома шейки матки in situ

Карцинома шейки матки in situ (также называемая цервикальной карциномой in situ) также называется раком шейки матки стадии 0. Карцинома in situ (CIS) представляет собой общий термин для рака ранней стадии. В некоторых случаях карцинома шейки матки in situ является неинвазивной. В некоторых случаях карцинома шейки матки in situ ограничена поверхностью шейки матки. В некоторых случаях карцинома шейки матки in situ ассоциирована с инфекцией вируса папилломы человека (HPV).

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего карциномой шейки матки *in situ*, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с карциномой шейки матки *in situ*, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Хроническое миелопролиферативное заболевание

Хроническое миелопролиферативное заболевание или нарушения представляют собой нарушения представляют собой группу медленно растущих видов рака крови, при которых в костном мозге накапливается аномальное количество красных клеток крови, белых клеток крови или тромбоцитов.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим миелопролиферативным заболеванием, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим миелопролиферативным заболеванием, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Рак молочной железы

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего от рака молочной железы, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с раком молочной железы, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Злокачественное новообразование молочной железы

В некоторых случаях субъект, описанный в данном документе, страдает от злокачественного рака молочной железы (например, злокачественного новообразования молочной железы). Злокачественные формы рака молочной железы образуются в результате неконтролируемого роста аномальных клеток молочной железы. Злокачественные опухоли могут проникать в окружающую ткань и разрушать ее, а также распространяться в другие части организма. В некоторых случаях раковые клетки растут в протоковых и/или дольковых тканях.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего от злокачественного рака молочной железы, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со злокачественным раком молочной железы, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Карцинома молочной железы *in situ*

Карцинома молочной железы *in situ* (например, протоковая карцинома *in situ* (DCIS)) представляет собой наличие аномальных клеток внутри млечного протока молочной железы. DCIS считается самой ранней формой рака молочной железы. DCIS является неинвазивной, то есть она не распространяется за пределы млечного протока и характеризуется низким риском стать инвазивной. В некоторых случаях у субъекта, страдающего DCIS, нет признаков или симптомов. В некоторых случаях субъект имеет образование в молочной железе, некоторые выделения из соска, или и то, и другое.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего карциномой молочной железы *in situ*, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с карциномой молочной железы *in situ*, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Рак предстательной железы

Злокачественное новообразование предстательной железы

В некоторых случаях раскрытый в данном документе субъект страдает от рака предстательной железы. В некоторых случаях раскрытые в данном документе субъекты страдают от злокачественного рака предстательной железы. Рак предстательной железы представляет собой рак, который возникает в предстательной железе, небольшой железе формы грецкого ореха у мужчин, которая вырабатывает семенную жидкость, которая питает и транспортирует сперму. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных типов рака у мужчин. В некоторых случаях рак предстательной железы растет медленно и первоначально ограничивается предстательной железой, где он может не причинять серьезного вреда. В некоторых случаях рак предстательной железы распространяется на другие органы субъекта.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего от злокачественного рака предстательной железы, посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных со злокачественным раком предстательной железы, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Повышение эффективности вакцины

Вакцины обычно содержат возбудитель заболевания, продукты его жизнедеятельности или его заменитель, которые действуют как антиген, не вызывая заболевание (или в некоторых случаях вызывая легкое заболевание). Некоторые современные вакцины, например, против микробных патогенов, состоят из живых аттенуированных или невирулентных вариантных штаммов микроорганизмов или убитых или иным образом инактивированных организмов. В других вакцинах применяются более или менее очищенные компоненты лизатов патогенов, такие как поверхностные углеводы,

рекомбинантные белки, полученные от патогенов, которые иногда сливают с другими молекулами, или репликативные вирусы, которые продуцируют антиген из патогена. Вакцины действуют посредством индуцирования эндогенного иммунного ответа, приводящего к активации антиген-специфических наивных лимфоцитов, которые затем дают начало секретирующим антитела В-клеткам или антиген-специфическим эффекторным Т-клеткам и Т-клеткам памяти, или и тем, и другим. Этот подход может привести к долговременному защитному иммунитету, который можно время от времени усиливать посредством повторного воздействия одного и того же антигенного материала.

Вакцины обычно содержат адъюванты, которые помогают ускорить, продлить и/или усилить антиген-специфические иммунные ответы. Некоторые обычно используемые адъюванты включают без ограничения соли алюминия (например, квасцы, фосфат алюминия и гидроксид алюминия), полный адъювант Фрейнда, неполный адъювант Фрейнда, адъювант Рибби, сквален и MF59[®].

В некоторых аспектах настоящее изобретение предусматривает способы повышения эффективности и/или безопасности вакцины у субъекта. Также предусмотрены способы усиления иммунного ответа на вакцину или повышения продолжительности защитного иммунитета от вакцины у субъекта. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы повышения защиты от заболевания у субъекта и/или предупреждения инфицирования и передачи указанного заболевания неинфицированному субъекту или предупреждения прогрессирования заболевания в другое заболевание. Способы согласно этим аспектам включают введение нуждающемуся в этом субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) в комбинации с вакциной. В определенных вариантах осуществления способы включают выбор субъекта, который является восприимчивым к микробной инфекции, и введение нуждающемуся в этом субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) в комбинации с вакциной против указанной микробной инфекции. В определенных вариантах осуществления антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят нуждающемуся в этом субъекту до введения вакцины, после введения вакцины или одновременно с введением вакцины. Способы доставки вакцин дополнительно раскрыты в US 10314904 B2, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы предупреждения, лечения, снижения интенсивности или ослабления неблагоприятного побочного эффекта (например, аллергической реакции) вакцины у нуждающегося в этом субъекта. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы предупреждения, снижения интенсивности или ослабления ответа с участием Т-хелперов 2 (Th2), вызываемого вакциной, у нуждающегося в этом субъекта. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способы снижения уровня IgE, индуцированного вакциной, у нуждающегося в этом субъекта. Способы согласно этим аспектам включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-

4R α , например, дупилумаба) в комбинации с вакциной нуждающемуся в этом субъекту.

В данном документе раскрыты способы уменьшения количества доз вакцины, при этом способы включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) в комбинации с указанной вакциной нуждающемуся в этом субъекту. В определенных вариантах осуществления количество доз вакцины уменьшено на одну или несколько доз, например, на одну дозу, на две дозы или больше по сравнению с субъектом, которому не вводили антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб).

Другие показания

Аллергия

Аллергии и аллергические заболевания представляют собой серьезные медицинские состояния с последствиями, варьирующимися от реакций, не угрожающих жизни, которые разрешаются с течением времени, до эффектов, угрожающих жизни, таких как анафилаксия. Аллергические реакции могут возникать в результате контакта или воздействия различных продуктов, таких как определенные продукты питания, яд насекомых, материал растительного происхождения (например, пыльца), химические вещества, лекарственные средства/лекарственные препараты и перхоть животных.

Используемые в данном документе фразы "аллергический ответ", "аллергическая реакция", "аллергический симптом" и т. п. предусматривают один или несколько признаков или симптомов, выбранных из крапивницы (например, аллергической сыпи), ангионевротического отека, ринита, астмы, рвоты, чихания, насморка, воспаления носовых пазух, слезящихся глаз, свистящего дыхания, бронхоспазма, снижения пиковой скорости выдоха (PEF), желудочно-кишечного расстройства, покраснения, отека губ, отека языка, снижения кровяного давления, анафилаксии и/или дисфункции/недостаточности органов. "Аллергический ответ", "аллергическая реакция", "аллергический симптом" и т. п. также предусматривают иммунологические ответы и реакции, такие как, например, повышенное продуцирование IgE и/или повышенное продуцирование аллерген-специфического иммуноглобулина. В некоторых случаях предусмотрены способы лечения, предупреждения или снижения тяжести аллергического ответа, аллергической реакции, аллергического симптома или их комбинации посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В некоторых случаях предусмотрены способы лечения, предупреждения или снижения тяжести аллергической реакции у субъекта. Способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), нуждающемуся в этом субъекту. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), можно вводить субъекту до, во время или после воздействия антигена или проявления аллергического симптома.

В некоторых случаях предусмотрены способы лечения, предупреждения или

снижения тяжести аллергической реакции у субъекта после того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе. Способы включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), нуждающемуся в этом субъекту. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), можно вводить субъекту до, во время или после воздействия антигена или проявления аллергического симптома.

Также предусмотрены способы снижения общих уровней IgE в сыворотке крови у субъекта, который был подвергнут воздействию аллергена. Используемый в данном документе термин "аллерген" предусматривает любое вещество, химическое вещество, частицу или композицию, способную стимулировать аллергический ответ у восприимчивого индивидуума. Аллергены могут содержаться в продукте питания, таком как, например, молочные продукты (например, коровье молоко), яйцо, сельдерей, кунжут, пшеница, соя, рыба, моллюски, сахара (например, сахара, присутствующие в мясе, такие как альфа-галактоза), арахис, другие бобовые (например, фасоль, горох, соя и т. п.) и лесные орехи, или могут быть получены из него. Аллерген может содержаться в продукте, отличном от продукта питания, таком как, например, пыль (например, содержащая пылевого клеща), пыльца, яд насекомых (например, яд пчел, ос, комаров, огненных муравьев и т. п.), плесень, шерсть животных, перхоть животных, шерстяная ткань, латекс, металлы (например, никель), бытовые чистящие средства, моющие средства, лекарственный препарат, косметические средства (например, парфюмерные изделия и т. п.), лекарственные средства (например, пенициллин, сульфонамиды, салицилат и т. п.), терапевтические моноклональные антитела (например, цетуксимаб), амброзия, трава и береза, или может быть получен из него. Иллюстративные аллергены пыльцы предусматривают, например, пыльцу деревьев, такую как пыльца березы, пыльца кедра, пыльца дуба, пыльца ольхи, пыльца граба, пыльца конского каштана, пыльца ивы, пыльца тополя, пыльца платана, пыльца липы, пыльца маслины, пыльца можжевельника мексиканского и пыльца *Alstonia scholaris*.

Настоящее изобретение также предусматривает способы лечения, предупреждения или снижения тяжести аллергической реакции, спровоцированной любым из вышеупомянутых аллергенов или классов аллергенов. Например, аллергическая реакция может быть спровоцирована употреблением или воздействием продукта питания (например, молока, яйца, пшеницы, сои, рыбы, моллюсков, арахиса или лесного ореха). Другой пример: аллергическая реакция может быть спровоцирована непищевым аллергеном (например, ядом насекомых, пылью, плесенью, перхотью животных, пылью, латексом, лекарственным препаратом, амброзией, травой или березой).

Аллергия и аллерген-специфические показания дополнительно раскрыты в US 10392439 B2 и WO-2018/045130 A2, обе из которых включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Ангионевротический отек, первое проявление

Ангионевротический отек является редким заболеванием, которое предусматривает рецидивирующий подкожный или подслизистый отек, вызванный дефицитом C1Inh (ингибитора фракции C1 комплемента). В некоторых случаях в данном документе раскрыты способы лечения субъекта, у которого впервые проявился ангионевротический отек. Ангионевротический отек представляет собой область отека или крапивницы в глубоких слоях дермы, подкожной или подслизистой ткани вследствие утечки жидкости из сосудов. Ингибиторы АСЕ являются основной этиологией, за ними следуют наследственные формы и приобретенные формы. Количественные и качественные измерения уровней ингибиторов C1 важны для различения простой формы НАЕ и вариантной формы.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта с первым проявлением ангионевротического отека посредством введения субъекту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с первым проявлением ангионевротического отека, посредством введения пациенту антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Анафилаксия

Анафилаксия представляет собой тяжелую аллергическую реакцию всего организма на химическое вещество, которое стало аллергеном. В некоторых случаях она может проявиться в течение нескольких секунд или минут после воздействия аллергена, такого как арахис или укус пчелы. Симптомы, ассоциированные с анафилаксией, включают без ограничения кожные реакции, включая аллергическую сыпь и зуд, а также покрасневшую или бледную кожу; низкое кровяное давление; сужение дыхательных путей и опухший язык или горло, что может вызвать свистящее дыхание и затрудненное дыхание; слабый и частый пульс; тошноту; рвоту; диарею и/или головокружение или обморок.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего анафилаксией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с анафилаксией, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Артрит (включая септический артрит)

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения септического артрита, который также известен как реактивный артрит или бактериальный артрит. Септический артрит может быть спровоцирован (может быть результатом или развиваться впоследствии) инфицированием такими микроорганизмами, как *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, например, *Y. enterocolitica*, *Salmonella*, например, *S. enteritidis*, *Shigella* и *Campylobacter*. Сообщалось,

что *S. aureus* является основным патогеном человека при септическом артрите, ответственным за большинство случаев.

IL-4 и IL-4-зависимые ответы с участием Th2 играют роль в развитии септического артрита. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) применяют согласно настоящему изобретению для подавления IL-4, а также для супрессии ответа с участием Th2 у пациентов, страдающих септическим артритом, или с риском развития септического артрита.

IL-4 повышает бактериальную нагрузку и бактериальную персистенцию в суставах посредством подавления клиренса бактерий. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно применять для способствования клиренсу бактерий, ассоциированных с реактивным артритом, снижая таким образом клинические проявления, такие как опухание суставов. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить пациенту-человеку, пораженному септическим артритом, для снижения опосредованного IL-4 воспаления суставов. В одном подходе антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) посредством инъекции вводят в сустав, например, в синовиальную жидкость колена.

Введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) может принести пользу пациентам, страдающим септическим артритом (или с риском его развития), за счет супрессии ответа с участием TH2 и стимуляции ответа с участием TH1 против инфекции. Цитокины TH2 могут способствовать бактериальной персистенции в суставе, тогда как ответ с участием TH1 играет роль в уничтожении бактерий.

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить пациентам, инфицированным бактериями или другими микроорганизмами, такими как перечисленные выше, для предупреждения развития септического артрита. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить после установления диагноза такой инфекции, но до развития клинических симптомов септического артрита.

После того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе, пациентам, инфицированным бактериями или другими микроорганизмами, такими как перечисленные выше, можно вводить антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) для предупреждения развития септического артрита. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно вводить после установления диагноза такой инфекции, но до развития клинических симптомов септического артрита.

Постинфекционные и реактивные артропатии

Артропатия представляет собой заболевание сустава и в некоторых случаях она предусматривает воспаление. Среди общих причин артропатии выделяют травматические (растяжение, вывих, перелом и т. п.), интра- или послеинфекционные причины (септический артрит, остеомиелит, вирусный артрит, постстрептококковый артрит и т. п.),

воспалительные/иммунологические причины (транзиторный синовит, реактивный артрит и т. п.), опухоли (опухоли костей, метастазы и т. п.), дегенеративные заболевания (болезнь Легга-Кальве-Пертеса, рассекающий остеохондрит и т. п.).

Постинфекционные артропатии (или послеинфекционные артропатии) возникают при инфицировании сустава и предусматривают, например, септический артрит, остеомиелит, вирусный артрит и постстрептококковый артрит. В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего постинфекционными артропатиями, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с постинфекционными артропатиями, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Реактивные артропатии предусматривают развитие стерильного воспалительного артрита как следствие отдаленной инфекции, часто в желудочно-кишечном или урогенитальном тракте. Диагноз в основном клинический и основывается на остром олигоартикулярном артрите крупных суставов, развивающемся в течение 2-4 недель после предшествующей инфекции. В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего реактивными артропатиями, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с реактивными артропатиями, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Астма

Астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся гиперчувствительностью дыхательных путей, острым и хроническим бронхоспазмом, отеком и закупоркой дыхательных путей слизью. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения астмы посредством улучшения "ассоциированных с астмой параметров".

Настоящее изобретение предусматривает способы улучшения одного или нескольких ассоциированных с астмой параметров у нуждающегося в этом субъекта, где способы включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб). Примеры "ассоциированных с астмой параметров" включают: (a) объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1); (b) пиковую скорость выдоха (PEF), включая утреннюю PEF (AM PEF) и вечернюю PEF (PM PEF); (c) применение ингаляционного бронходилататора, такого как альбутерол или левальбутерол; (d) показатель согласно опроснику для контроля астмы из пяти пунктов (ACQ5); (e) ночные пробуждения и (f) показатель согласно тесту для оценки исходов при заболеваниях носовых пазух и носа из 22 пунктов (SNOT-22). "Улучшение ассоциированного с астмой параметра" означает повышение от исходного уровня одного или нескольких из FEV1, AM PEF или PM PEF, и/или снижение от исходного уровня

одного или нескольких из суточного применения альбутерола/левалбутерола, показателя согласно ACQ5, среднего количества ночных пробуждений или показателя согласно SNOT-22. Используемый в данном документе термин "исходный уровень" по отношению к ассоциированному с астмой параметру означает числовую величину ассоциированного с астмой параметра для пациента до или в течение периода введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Способы лечения астмы дополнительно раскрыты в US 9574004 B2; US 10137193 B2 и WO 2019/089473 A1, каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый в данном документе термин "астма" можно использовать взаимозаменяемо с "рецидивирующей астмой." "Астма" и "рецидивирующая астма" относятся к астме, для которой справедлива одна или любая комбинация из следующего: симптомы возникают в течение 2 дней в неделю или реже; симптомы не нарушают повседневной деятельности; ночные симптомы появляются реже 2 дней в месяц, или один или несколько из легочных функциональных тестов (например, объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) и/или пиковая скорость выдоха (PEF) составляет более 80%) являются нормальными, если субъект не страдает приступом астмы. Настоящее изобретение предусматривает способы улучшения в отношении рецидивирующей астмы у субъекта, которые включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб).

Используемый в данном документе термин "персистирующая астма" относится к астме, которая протекает более тяжело, чем астма/рецидивирующая астма. Субъект, страдающий персистирующей астмой, испытывает одно или несколько из следующего: симптомы чаще 2 дней в неделю; симптомы, которые нарушают повседневную деятельность; ночные симптомы, которые проявляются более 2 дней в месяц, или один или несколько легочных функциональных тестов (например, объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) и/или пиковая скорость выдоха (PEF) составляет менее 80%), которые не являются нормальными, если субъект не страдает приступами астмы; субъект зависит от ежедневного применения лекарственного препарата для контроля астмы; субъект принимал системный стероид чаще одного раза за последний год после тяжелого обострения астмы, или применение бета-2 агониста кратковременного действия более двух дней в неделю для облегчения симптомов астмы. Настоящее изобретение предусматривает способы улучшения в отношении персистирующей астмы у субъекта, которые включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб).

Астму/рецидивирующую астму и персистирующую астму можно классифицировать как "легкой степени," "умеренной степени," "тяжелой степени" или "от умеренной до тяжелой степени". "Рецидивирующую астму легкой степени" определяют по проявлению симптомов менее одного раза в неделю и объему форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или пиковой скорости выдоха (PEF), составляющих $\geq 80\%$. "Персистирующая астма легкой степени" отличается тем, что частота проявления

симптомов составляет более одного раза в неделю, но реже одного раза в день, и вариабельность FEV1 или PEF составляет < 20-30%. "Рецидивирующую астму умеренной степени" определяют по проявлению симптомов менее одного раза в неделю и объему форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или пиковой скорости выдоха (PEF), составляющих 60-80%. "Персистирующую астму умеренной степени" определяют по наличию ежедневных симптомов, обострений, которые могут влиять на активность и/или сон, ночных симптомов чаще одного раза в неделю, ежедневного применения ингаляционного бета-2 агониста кратковременного действия и по объему форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или максимальной скорости выдоха (PEF), составляющих 60-80%. "Рецидивирующую астму тяжелой степени" определяют по проявлению симптомов менее одного раза в неделю и объему форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или пиковой скорости выдоха (PEF), составляющих 60%. "Персистирующую астму тяжелой степени" определяют по наличию ежедневных симптомов, частых обострений, которые могут нарушать активность и/или сон, частых ночных симптомов, ограничению физической активности, ежедневному применению ингаляционного бета-2 агониста кратковременного действия и по объему форсированного выдоха за одну секунду (FEV1) или пиковой скорости выдоха (PEF), составляющих 60%. "Рецидивирующую астму от умеренной до тяжелой степени" определяют по наличию симптомов от рецидивирующей астмы умеренной степени до рецидивирующей астмы тяжелой степени. "Персистирующую астму от умеренной до тяжелой степени" определяют по наличию симптомов от персистирующей астмы умеренной степени до персистирующей астмы тяжелой степени.

Настоящее изобретение предусматривает способы улучшения в отношении астмы легкой степени, умеренной степени, тяжелой или от умеренной до тяжелой степени, рецидивирующей астмы легкой степени, персистирующей астмы легкой степени, рецидивирующей астмы умеренной степени, персистирующей астмы умеренной степени, рецидивирующей астмы тяжелой степени, персистирующей астмы тяжелой степени, рецидивирующей астмы от умеренной до тяжелой степени, персистирующей астмы от умеренной до тяжелой степени у субъекта, которые включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб).

Используемый в данном документе термин "астма, не контролируемая в достаточной степени" относится к пациентам, у которых астма либо "не контролируется надлежащим образом" либо "очень плохо контролируется", как определено в "Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma", National Heart, Blood and Lung Institute, NIH, Aug. 28, 2007. "Астму, не контролируемую в достаточной степени" определяют по наличию симптомов более двух дней в неделю, ночных пробуждений от одного до трех раз в неделю, некоторых ограничений нормальной активности, применению бета-2-агониста короткого действия для контроля симптомов более двух дней в неделю, FEV1, составляющему 60-80% от прогнозируемого и/или личного

наилучшего значения, показателю согласно АТАQ, составляющему 1-2, показателю согласно АСQ, составляющему 1,5 или больше, и показателю согласно АСТ, составляющему 16-19. "Очень плохо контролируемая астма" определяют по наличию симптомов в течение дня, ночных пробуждений четыре раза или больше в неделю, существенных ограничений нормальной активности, применению бета-2-агониста короткого действия для контроля симптомов несколько раз в сутки, FEV₁, составляющему менее 60% от прогнозируемого и/или личного наилучшего значения, показателю согласно АТАQ, составляющему 3-4, отсутствию данных относительно показателя согласно АСQ и показателю согласно АСТ, составляющему 15 или меньше.

Настоящее изобретение предусматривает способы улучшения в отношении астмы, не контролируемой надлежащим образом, очень плохо контролируемой астмы у нуждающегося в этом субъекта, которые включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к ИЛ-4R (например, антитело к ИЛ-4R α , например, дупилумаб).

В некоторых случаях субъекта определяют как страдающего неконтролируемой астмой от умеренной до тяжелой степени, если субъект получает такой диагноз от врача, например, на основании руководств 2009 года согласно Глобальной инициативе по астме (GINA) и одного или нескольких из следующих критериев: i) текущее лечение умеренной или высокой дозой ICS/LABA (2 введения 250 мкг пропионата флутиказона два раза в сутки или эквивалентная суточная дозировка ICS) со стабильной дозой ICS/LABA в течение периода времени, составляющего 1 месяц или больше, до введения нагрузочной дозы антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба); ii) FEV₁, составляющий 40-80% от прогнозируемого нормального значения до введения нагрузочной дозы антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба); iii) показатель согласно АСQ-5, составляющий 1,5 или больше, до введения нагрузочной дозы антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба); iv) обратимость симптомов на по меньшей мере 12% и FEV₁, составляющий 200 мл, после введения 200-400 мкг (2-4 ингаляций) сальбутамола/альбутерола до введения нагрузочной дозы антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба) или v) субъект испытывал в течение 1 года до введения нагрузочной дозы антитела к ИЛ-4R (например, антитела к ИЛ-4R α , например, дупилумаба) любое из следующих явлений: а) лечение с применением 1 или больше процедур пульс-терапии системными стероидами (пероральной или парентеральной) в связи с ухудшением состояния при астме, б) госпитализация или визит для оказания экстренной/неотложной медицинской помощи в связи с ухудшением состояния при астме. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения субъекта, у которого врач диагностировал наличие одного или нескольких из вышеуказанных критериев, которые включают введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей антитело к ИЛ-4R (например, антитело к ИЛ-4R α , например, дупилумаб).

После того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с

применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе, субъекту с астмой можно вводить антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб).

Астма тяжелой степени с чувствительностью к грибам (SAFS)

В некоторых случаях у субъекта, раскрытого в данном документе, присутствует астма тяжелой степени с чувствительностью к грибам (SAFS). SAFS можно представить как непрерывный процесс сенсибилизации к грибам, с астмой на одном конце и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом на другом. Диагноз ставится при наличии астмы тяжелой степени, сенсибилизации к грибам и при исключении аллергического бронхолегочного аспергиллеза. SAFS проявляется тяжелой астмой, общим уровнем IgE < 1000 МЕ/мл и сенсибилизацией к любому грибу на основании кожной скарификационной пробы или уровня sIgE. См. Denning et al., Clin Transl Allergy. 2014; 4: 14 и Agarwal, каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых случаях SAFS является результатом инфекции, вызываемой одним или несколькими из *Alternaria* spp., *Aspergillus* spp., *Aureobasidium* spp., *Botrytis* spp., *Candida* spp., *Cladosporium* spp., *Episaccium* spp., *Helminthosporium* spp., *Penicillium* spp., *Trichophyton* spp. или любой их комбинации.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего SAFS, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с SAFS, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Назальный полипоз

Назальный полипоз (NP) представляет собой клиническое состояние, характеризующееся наличием множества полипов в верхней части полости носа, возникающих из остиомеатального комплекса. NP представляет собой воспалительный процесс, управляемый Т-хелперными клетками 2 (Th-2), поражающий слизистую оболочку носа и придаточных пазух носа. Эозинофилы и продукты их жизнедеятельности являются отличительными признаками полип-ассоциированного воспаления, оцениваемого по повышенным уровням интерлейкина-5 (IL-5; стимулирует выживаемость и дифференцировку эозинофилов), эозинофильного катионного белка (ECP) и эотаксина (хемоаттрактанта для эозинофилов), факторов, которые привлекают и активируют эозинофилы и которые, как правило, обнаруживаются в назальных полипах. Эозинофилы являются преобладающими воспалительными клетками, которые обнаруживаются в носовых пазухах и назальных полипах, и назальные полипы также ассоциированы с повышенными уровнями IgE.

NP характеризуется длительными симптомами в виде заложенности носа и накопления слизи, ослабления или потери обоняния, ринореи в переднем и заднем отделах носовой полости и лицевой боли. Присутствие или отсутствие назальных полипов может быть подтверждено, например, посредством проведения эндоскопии, а присутствие в

носовых пазухах полипов и степень пораженности ими можно подтвердить посредством таких способов, как процедуры сканирования посредством корональной компьютерной томографии (СТ).

Используемый в данном документе термин "назальный полип" представляет собой ткань с избыточным ростом в одной или нескольких полостях носа. Состояние с назальными полипами называется "назальный полипоз". Приблизительно 80% назальных полипов являются в значительной степени отечными и заполнены эозинофилами. Назальные полипы также могут быть представлены в виде фиброзной, железистой или кистозной формы.

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения назального полипоза, ассоциированного со множеством состояний. Например, назальный полипоз ассоциируется с синуситом, ринитом (например, аллергическим или неаллергическим ринитом), астмой (например, астмой от умеренной до тяжелой степени), чувствительностью к NSAID (например, чувствительностью к аспирину) и инфекцией, такой как бактериальная и грибковая инфекция. Бактериальные инфекции предусматривают, например, стафилококковые инфекции. У субъекта с назальным полипозом может быть хроническая инфекция, такая как хроническая бактериальная инфекция, например, хроническая инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*. В некоторых случаях субъект страдает рецидивирующим назальным полипозом, например, таким, который может быть ассоциирован с рецидивирующим синуситом. В некоторых случаях субъект страдает кистозным фиброзом или NARES (неаллергическим ринитом с синдромом эозинофилии). В других случаях субъект характеризуется рецидивом назального полипоза после перенесенного хирургического вмешательства для лечения полипов. Факторы риска назального полипоза предусматривают генетическую чувствительность, анатомическую аномалию, ослабление мукоцилиарной функции, инфекцию и локальный иммунологический дисбаланс.

Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения назального полипоза у пациентов, которые ранее никогда не проходили лечения NP или не подвергались хирургическому вмешательству для разрешения NP. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения назального полипоза у пациентов, которые ранее подвергались хирургическому вмешательству, такому как назальное хирургическое вмешательство, например, для лечения назальных полипов. В определенных случаях антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) вводят субъекту, у которого назальный полипоз рецидивировал после того, как субъект прошел предшествующее лечение полипов, такое как предшествующее назальное хирургическое вмешательство.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего NP, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности,

ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с NP, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

После того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе, субъекту с астмой можно вводить антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с NP, посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) после того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе.

Назальный полипоз более подробно описан в US 10059771 B2, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Синусит и ринит

Используемый в данном документе термин "синусит" означает любое воспалительное состояние, характеризующееся воспалением придаточных пазух носа, включая воспаление верхнечелюстной, лобной придаточных пазух, придаточной пазухи решетчатой кости и/или клиновидной придаточной пазухи. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) является подходящим для лечения назального полипоза, ассоциированного с острым синуситом, подострым синуситом, хроническим синуситом и рецидивирующим синуситом. Острый синусит характеризуется резким проявлением простудоподобных симптомов, таких как насморк, заложенный нос и лицевая боль, которые не проходят после 10-14 дней. Как правило, острый синусит длится менее четырех недель. Подострый синусит длится от четырех до восьми недель. Хронический синусит длится восемь недель или дольше, а рецидивирующий синусит характеризуется эпизодами синусита, которые возникают три или более раз за один год. Более 80% пациентов с хроническим синуситом с назальными полипами характеризуются эозинофильным воспалением верхних дыхательных путей.

Многие пациенты с хроническим синуситом страдают "хроническим гиперпластическим эозинофильным синуситом", который характеризуется выраженным воспалением носовых пазух, повышенным уровнем эозинофилов и смешанной популяцией мононуклеарных клеток, а также относительно небольшим количеством нейтрофилов. У некоторых из этих пациентов имеются одно или несколько из ассоциированных назальных полипов, астмы и чувствительности к аспирину или NSAID. Антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб) можно использовать для лечения назального полипоза у субъекта, который страдает хроническим гиперпластическим эозинофильным синуситом.

Термин "ринит" относится к аллергическому ответу, например, на обычный аллерген ("аллергический ринит", например, круглогодичный аллергический ринит) или на раздражители, присутствующие в окружающей среде ("неаллергический ринит"). В некоторых случаях субъект страдает аллергическим ринитом. Симптомы аллергического

ринита предусматривают чихание; заложенный нос или насморк; давление в носовых пазухах, и боль или пульсацию в щеках или носу, и зуд в носу, горле, глазах и ушах.

В некоторых случаях ринит представляет собой хронический ринит. Хронический ринит представляет собой длительное назальное воспаление. В некоторых случаях хронический ринит является сезонным. В некоторых случаях хронический ринит проявляется в зимние месяцы. В некоторых случаях описанный в данном документе субъект страдает хроническим ринитом.

Симптомы неаллергического ринита предусматривают сужение или воспаление назальных ходов, что приводит ко многим симптомам, таким же как симптомы аллергического ринита. Неаллергический ринит может быть вызван, например, сильным химическим или дымным окружением, или длительным приемом определенных лекарственных препаратов, или зависимостью от назальных спреев.

Используемый в данном документе термин "риносинусит" относится к состоянию, которое характеризуется симптомами как ринита, так и синусита. Риносинусит предусматривает острый риносинусит и хронический риносинусит. Острый риносинусит может быть вызван инфекцией, такой как бактериальная, вирусная или грибковая инфекция, или химическим раздражением. Острый риносинусит, индуцированный дымом сигарет, и хронический риносинусит, индуцированный парами хлора, являются примерами риносинусита. NP наиболее часто ассоциируется с хроническим риносинуситом (CRS), который характеризуется воспалением слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух носа с симптомами, которые длятся более 8 недель. Хронический эозинофильный риносинусит с назальными полипами представляет собой состояние, которое длится более 8 недель.

Синдром обструктивного апноэ сна (OSA) является распространенным нарушением с серьезными последствиями, которое ассоциировано с риносинуситом, при этом > 80% пациентов с OSA не диагностируются и не проходят лечение вследствие несоответствующих вариантов лечения. OSA вызывается коллапсом дыхательных путей в области глотки во время сна вследствие потери активности мышц глотки, связанной с состоянием сна. Высокое назальное сопротивление также может способствовать глоточному коллапсу за счет повышения давления всасывания ниже в небноглоточном затворе и ротоглотке. Поэтому лекарственное средство, снижающее заложенность носа и отек глотки, такое как антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб), потенциально может улучшить состояние при OSA у некоторых пациентов.

Хронический синусит (CS), воспалительное состояние носовых пазух, является часто встречающимся синдромом, распространенность которого в западных популяциях по оценкам составляет до 13%. CS и хронический риносинусит (CRS) представляют собой состояния, которые длятся более восьми недель. Причины, вызывающие острый синусит и острый риносинусит, могут приводить к хроническому синуситу или хроническому риносинуситу, если возникшее воспаление длится в течение более 8 недель. Хронический риносинусит предусматривает, например, эозинофильный хронический

гиперпластический риносинусит.

В некоторых случаях хронический синусит представляет собой хронический риносинусит с назальным полипозом или CRS без назальных полипов (CRSwNP). CRSwNP характеризуется высокой инфильтрацией тканей эозинофилами с резким повышением уровня воспалительного цитокина Th2. Дефекты врожденной функции эпителиального барьера дыхательных путей, включая снижение экспрессии противомикробных продуктов и потерю целостности барьера, в сочетании с колонизацией грибами и бактериями, вероятно, играют решающую роль в развитии хронического воспаления при CRSwNP. См. Hulse et al., *Clin Exp Allergy*. 2015 Feb; 45(2): 328-346, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CRSwNP, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CRSwNP, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В некоторых случаях хронический синусит представляет собой хронический риносинусит без назального полипоза или CRS без назальных полипов (CRSsNP). В некоторых случаях считается, что CRSsNP возникает в результате повторяющихся эпизодов острого риносинусита или окклюзии устья носовой пазухи вследствие анатомического изменения, которое может способствовать развитию гипоксии в полостях носовых пазух. По сравнению с CRSsNP или контролем, CRSwNP характеризуется повышенными уровнями медиаторов Th2, включая IL-5, IL-13 и эотаксин-2. См. Stevens et al., *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:682-694, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых случаях определенные заболевания предрасполагают субъекта к CRSsNP. В некоторых случаях предрасполагающие заболевания предусматривают аллергические и неаллергические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, нарушения, связанные с эпителиальными клетками, иммунодефициты, аутоиммунные заболевания и некоторые инфекционные заболевания. Кроме того, в некоторых случаях факторы окружающей среды и организма-хозяина, примеры которых включают курение, более высокую частоту возникновения аномальных биопленок и дефекты врожденного иммунитета, играют роль в патогенезе этого заболевания. CRSsNP характеризуется гистологическими аномалиями, включая утолщение базальной мембраны (например, фиброз) и гиперплазию бокаловидных клеток. В некоторых случаях нейтрофилы и некоторые хемокины, TGF- β и CXCL-8, играют роль в ремоделировании CRSsNP. См. Cho et al., *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug; 4(4): 575-582, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего CRSsNP, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с CRSsNP, которые включают введение

антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

В некоторых случаях раскрытые в данном документе способы включают лечение аллергического грибкового риносинусита (AFRS). В некоторых случаях AFRS предусматривает реакцию гиперчувствительности к грибковым антигенам. В некоторых случаях субъект, страдающий AFRS, также страдает CRSwNP. В некоторых случаях грибок представляет собой грибок из рода *Aspergillus*. В некоторых случаях AFRS проявляется густым, вязким эозинофильным секретом. Этот слизистый секрет макроскопически и микроскопически подобен слизистому секрету, обнаруженному в легких пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA). См. Glass and Amedee, Ochsner J. 2011 Fall; 11(3): 271-275, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего AFRS, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с AFRS, которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

Дополнительные подкатегории хронического синусита (и хронического риносинусита) предусматривают, например, индуцированный суперантигеном эозинофильный хронический синусит (например, синусит, индуцированный экзо- и эндотоксинами, которые продуцируются такими бактериями, как *Staphylococcus aureus*); аллергический грибковый синусит (например, синусит, индуцированный такими грибами, как *Aspergillus* или *Alternaria*); неаллергический грибковый эозинофильный хронический синусит и аспириин-индуцированный эозинофильный хронический синусит.

В данном документе раскрыты способы лечения субъекта, страдающего хроническим синуситом (и хроническим риносинуситом), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Также раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с хроническим синуситом (и хроническим риносинуситом), которые включают введение антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба).

После того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе, субъекту, страдающему хроническим синуситом (и хроническим риносинуситом), можно вводить антитело к IL-4R (например, антитело к IL-4R α , например, дупилумаб). Также в данном документе раскрыты способы снижения выраженности, ослабления или предупреждения реакций, ассоциированных с наличием хронического синусита (и хронического риносинусита), посредством введения антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба) после того, как субъекта идентифицировали как кандидата для терапии с применением вычислительных способов, раскрытых в данном документе.

CS дополнительно раскрыт в US 10066017 B2, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные показания

Вышеупомянутые показания были определены основываясь, по меньшей мере частично, на применении вычислительных способов, которые позволяют анализировать данные, полученные от более чем 90 миллионов пациентов, и прогнозировать терапевтические исходы для конкретных лекарственных средств. Исходя из этих прогнозов авторы настоящего изобретения идентифицировали различные заболевания и нарушения, которые можно лечить с применением антитела к IL-4R (например, антитела к IL-4R α , например, дупилумаба). Однако в некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не представляет собой одно из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA) или любую их комбинацию. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является атопическим дерматитом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является астмой. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хроническим риносинуситом с назальным полипозом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является эозинофильным эзофагитом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергией на арахис. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергией на травы. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хронической обструктивной болезнью легких (COPD). В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является узелковой почесухой. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является буллезным пемфигоидом. В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является хронической спонтанной крапивницей (CSU). В некоторых случаях нарушение, связанное с IL-4R α , не является аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (ABPA).

ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно описано в нижеследующих примерах, которые не ограничивают объем настоящего изобретения, описанный в формуле изобретения.

Пример 1. Перепрофилирование лекарственного средства, представляющего собой дупилумаб

На **фиг. 3** представлена диаграмма, иллюстрирующая эксперимент с использованием систем и способов, изложенных в данном описании. Эксперимент проводили для валидации основанного на RWD протокола перепрофилирования лекарственного средства, представляющего собой дупилумаб, которое является лекарственным средством, направленным против IL-4/IL-13, с целью идентификации новых показаний к применению лекарственного средства. Одной из целей эксперимента являлось сокращение затрат на разработку лекарственных средств и времени их выхода на рынок, сводя при этом к минимуму потери и риски. Применяли гибридный подход с

использованием научных и клинических компетенций посредством экспертизы KOL, коммерческой оценки и аналитики в комбинации с данными из реальной практики.

Источник данных. Использовали набор данных Optum Humedica за 2014-2018 годы. База данных содержала записи из электронных медицинских карт для 94 миллионов пациентов, идентифицируемых с помощью ключа-идентификатора, что позволяло сопоставлять пациентов по разным таблицам данных. В базе данных собрана информация относительно данных EMR, таких как диагноз, лабораторный анализ, процедуры, лекарственные препараты, события, которые произошли у пациента, страховка, биомаркеры, измерения, клинический статус, параметры образа жизни, микробиологический статус и рецепты. Таблицы, основанные на обработке текстов на естественном языке (NLP), не были включены ввиду ограниченного охвата данных и клинической значимости. Кроме того, исключали таблицы данных, которые являлись неполными или содержали нерелевантную информацию. Всего включали 5 таблиц данных, что сокращало источник данных до 40 миллионов пациентов.

Выбор пациентов. Показатели для выбора пациентов основывались на клинической схеме, связанной с лежащими в основе иммунологическими сигнальными путями, как показано в таблице 7.

Таблица 7. Факторы, используемые для идентификации показаний, учитываемых при выборе пациентов

Фактор	Фокусная выборка - дисфункция Th2, вызывающая заболевание	Промежуточная выборка - ответ с участием Th2, ассоциированный с заболеванием	Широкая выборка - ответ с участием Th2, вероятно, ассоциированный с заболеванием
Механизмы сигнального пути	Эозинофилия Сигнальный путь IL-4 Сигнальный путь IL-5 Сигнальный путь IL-13	Гиперчувствительность 1 типа Гиперчувствительность 4 типа Прурит	Коррелирующие аутоиммунные состояния Другие аутоиммунные и/или воспалительные сигнальные пути Воспалительные состояния органов-мишеней (например, сердечно-воспалительные,

			респираторные, почечные) Онкологические сигнальные пути
Связанные клинические состояния	Эозинофильный эзофагит Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга- Стросса)	Анафилаксия Аллергический конъюнктивит Крапивница	Тиреоидит Панкреатит Амилоидоз Базально-клеточная карцинома
Терапевтические аналоги	Ингибиторы IL-4 Ингибиторы IL-5 Ингибиторы IL-13	Модуляторы нисходящего сигнального пути Ингибиторы JAK Ингибиторы STAT Ингибиторы GATA IL-25 Модуляторы восходящего сигнального пути Ингибиторы IL-2	Другой сигнальный путь, определяющий интерлейкиновые мишени: IL-1, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23 Нисходящие интерлейкиновые мишени: IL-9, IL-17, IL-22 Другие потенциальные провоспалительные мишени: IFN, TGF β , TNF α
Данные и эпидемиология	Эозинофильные состояния	Состояния, обусловленные гиперчувствительность ю 1 типа	Аутоиммунные состояния Воспалительные состояния Онкологические заболевания
Согласование стратегии LCM	Эозинофильный эзофагит Дополнительная	Хронический риносинусит Хроническая	

	терапия аллергии на арахис и травы	спонтанная крапивница Атопический кератоконъюнктивит	
--	------------------------------------	---	--

Данные о взрослых пациентах (в возрасте, составляющем 18 лет или больше) с по меньшей мере одним диагнозом, лекарственным препаратом, лабораторным тестом и процедурой, которые когда-либо страдали заболеванием с диагнозом, ассоциированным с сигнальным путем IL-4/IL-13 (т. е. сигнальным путем), и которые были активны в 5-летнем промежутке 2014-2018 гг., использовали в анализе. При использовании этих критериев иммунологических состояний и полноты данных полученная в результате когорты состояла из 17 миллионов уникальных пациентов.

Пять факторов (как показано в таблице 7) рассматривали для идентификации показаний. Эти факторы были найдены в источниках базы данных поисковой системы Doctor Evidence, компании-разработчика программного обеспечения и услуг для медицинских данных, состоящей из нескольких платформ (DOC Library, DOC Data, Doctor Evidence, DOC Label, DOC Search), а также включая PubMed, ClinicalTrials.gov, WHO и так далее. Затем информацию в рамках этих факторов классифицировали по трем выборкам на основе ответа с участием Th2: фокусной, промежуточной и широкой. Например, заболевания относили к фокусной или промежуточной выборкам на основании их прямой и косвенной связи с механизмом действия IL-4/IL-13 на сигнальный путь Th2 соответственно и к широкой выборке, если они были ассоциированы с более широким воспалительным ответом. Переход от фокусной к широкой выборке обеспечивал расширение диапазона учитываемых признаков и снижение вероятности влияния молекул. Показания в широкой выборке в конечном итоге исключали из анализа, поскольку их механистическая связь не являлась достаточно специфичной, чтобы соответствовать критериям для идентификации популяций пациентов со схожими характеристиками. Следовательно, в эксперимент включали только показания для фокусной и промежуточной выборок. Окончательный список из 208 показаний включали для анализа в 17 широких системах.

Выбор признаков. Для сбора доступной информации в наборе данных Optum выбирали общие признаки (характеристики пациентов); затем признаки, выбранные клиническими экспертами, располагали по степени приоритетности и валидировали, чтобы гарантировать, что все основные переменные включены, а значения переменных имеют клинический смысл. В соответствующих случаях, определенные признаки сохранялись, в то время как другие (определенные демографические характеристики) создавались de novo (как показано на V1, как описано ниже со ссылкой на **фиг. 4**). Новые признаки добавляли на основе клинических входных данных и демографических данных, лекарственного препарата, сопутствующих заболеваний, процедур и данных лабораторных тестов, специфичных для иммунологии. Создавали специальные классы

признаков и их итеративно добавляли к анализу (как показано на V2 и V3, как описано ниже со ссылкой на **фиг. 4**), чтобы повысить полноту данных, репрезентативность и собрать больше информации о тяжести заболевания и ответе на лекарственное средство.

Использовали робастный подход для обеспечения полноты признаков в окончательной базе данных. Проводили два этапа валидации, основанные на распределении пациентов и признаков в базе данных Optum и полученной таблице, чтобы убедиться, что признаки были сформированы правильно. Во-первых, для валидации того, правильно ли признаки пациентов в Optum сопоставляются с составленной авторами настоящего изобретения таблицей данных, рассчитали процентную долю пациентов, характеризующихся по меньшей мере одним семейством признаков, и определяли, является ли это число одинаковым в Optum Humedica и составленной авторами настоящего изобретения таблице данных. Во-вторых, для валидации того, соответствуют ли признаки правильному пациенту, для десяти случайных пациентов проводили отслеживание, начиная от необработанных данных Optum Humedica и заканчивая полученным набором данных, чтобы обеспечить идентичное сопоставление признаков в двух наборах данных. После того, как валидация признаков продемонстрировала правильное сопоставление, алгоритм исполняли в отношении 17 миллионов пациентов с включением 2700 признаков.

Кластеризация. Метод кластеризации использовали для группирования пациентов, которые имеют сходные характеристики, определяемые признаками, связанными с сигнальным путем IL-4/IL-13. Кластеризация предусматривала поиск сходства между пациентами на основе их признаков. Полученные кластеры обеспечивали обнаружение корреляций между состояниями, даже если они не присутствовали у одного и того же пациента. Клинические данные включали в различные стадии процесса для обеспечения клинической значимости результатов. Таким образом, клинические входные данные, предоставляемые специалистами по заболеваниям, способствовали созданию клинически значимых когорт, включению и группировке клинически значимых признаков и, наконец, в валидации и оценке кластеров. Признаки считались характерными в кластерах, если они встречались чаще, чем в общей популяции.

Анализ множественных соответствий (МСА) использовали для уменьшения размерности признаков. Затем использовали деление пополам k-средних для разделения данных на 500 кластеров, чтобы обеспечить надлежащее и эффективное разделение пациентов на достаточно “плотные”, но стабильные кластеры и обеспечить возможность использования большого количества кластеров, которые проявляют связь с иммунологическими состояниями, для оценки показаний. Кластеры, идентифицированные в ходе процесса, валидировали и оценивали клинические эксперты. Этот этап способствовал снижению риска неинтерпретируемости кластеров и обеспечивал отсутствие перекрывающихся признаков между разными кластерами. Подход кластеризации применяли к 2700 признакам и 17 миллионам пациентов (см. **фиг. 4**). Количество кластеров, полученных по окончании алгоритма, составило 500 (**фиг. 4**).

Идентификация новых показаний (т. е. значимых характеристик пациента).

Дальнейшую оценку, клиническое и коммерческое обоснование выполняли для получения короткого списка приоритетных сигналов и идентификации наиболее клинически значимых показаний по кластерам на основе полученных на выходе кластеров. Использовали четыре методологических этапа. На первом этапе выбирали первые 60 кластеров из 500 ранжированных на основе степени представленности признаков, связанных с иммунологическими состояниями, стабильности, чистоты и размера. Рассчитывали три количественных показателя для признаков, включенных в каждый кластер, с целью определения в отношении выбора: характерность, количество пациентов, проявляющих признак в каждом кластере, и иммунологический показатель. Характерность, также называемая “показателем прироста”, измеряет, насколько характерным является признак в кластере по сравнению с остальной популяцией (например, если мужчины составляют 50% популяции и 75% кластера, тогда показатель прироста равен 1,5). Для определения (и наименования) кластера и разработки тем кластеров учитывались только признаки с показателем прироста, превышающим 1 (что означает, что они встречались в кластере с более высокой частотой, чем ожидалось, по сравнению с более широкой популяцией) и проявлением у доли пациентов, составляющей 10% или больше. Кроме того, каждому выбранному признаку присваивали показатель в соответствии с его типом (заболевание, лекарственное средство, лабораторный тест или процедура) и иммунологической значимостью. Значения показателей признаков в каждом кластере суммировали и нормализовали. Затем кластеры рассматривали как специфичные в отношении иммунологических состояний, если они соответствовали предварительно определенному порогу значения показателя, составляющему 50%. На второй стадии кластеры выбирали в соответствии со стабильностью, чистотой и количеством пациентов. Стабильность оценивали с использованием четырех способов: 1) воспроизведение кластеров на разных объемах данных, 2) изменение инициализирующих начальных значений кластеров, 3) изменение количества создаваемых кластеров и 4) применение способа обучения-тестирования. Для каждого кластера в обучающем множестве стабильность определяют как максимальную долю пациентов, которые также сгруппированы вместе в тестовом множестве. Чистоту измеряли по внутрикластерной дисперсии компонентов МСА для пациентов в пределах кластера, приводящей к однородным и плотным кластерам. Кластер включали в анализ, если он характеризовался стабильностью более 50% и находился в пределах 20% с наивысшими значениями чистоты. Помимо этого, для оценки учитывались все показания, которые, по мнению экспертов в предметной области, имели отношение к основной теме кластера, независимо от количества пациентов, у которых проявлялись эти признаки (может составлять менее 10%). Затем на третьем этапе эти новые показания ранжировали на основе частоты совместного появления с каждым из четырех установленных показаний (референтных характеристик) для дупилумаба (астма, атопический дерматит, аллергия с IgE и составной иммунологический показатель). Совместное появление измеряли путем расчета доли

кластеров, взвешенных по пациентам, которые предусматривали как показание, так и референтную характеристику. На последнем этапе окончательный список показаний дополнительно характеризовали с точки зрения клинической и коммерческой целесообразности. Клиническая оценка сохраняла показания, указывающие на отчетливый клинический диагноз. На основании ранжирования с использованием референтной характеристики, относящейся к П-4/П-13, состояния, которые не появлялись среди первых 30, удаляли, поскольку они демонстрировали слабую связь с модулированием П-4/П-13. Коммерческая оценка была возможна только для подмножества клинически вероятных показаний, когда были доступны данные о прогнозируемых продажах и активах конкурентов. Кроме того, для коммерческой оценки также учитывали несколько факторов: связь с сигнальным путем П-4/П-13, независимо от того, обнаружена она или нет в литературе, распространенность показания во всем мире и год жизни с поправкой на инвалидность (DALY) для показания (на 100000 лет жизни).

Результаты. На **фиг. 4** представлена диаграмма, иллюстрирующая упорядоченный список признаков для входных данных, на основе которых создавался вектор признаков, используемый для кластеризации. Вектор признаков был создан с использованием анализа множественных соответствий (MCA). Окончательную когорту из 17 миллионов пациентов, извлеченную из Optum Humedica, анализировали для оценки полноты данных и репрезентативности по выбранным признакам. В популяции промежуточной выборки когорты пациентов состояла на 59% из женщин, в основном представителей европеоидной расы (77%), со средним возрастом на момент последней активности, составляющим 53 года (SD=19 лет), и средним периодом наблюдения, составляющим 7,4 года. В качестве иммунологических состояний у пациентов чаще всего были представлены коды ICD-10, относящиеся к острому синуситу (25,2%), аллергическому риниту, неуточненному (20,6%), а также другой и неуточненной астме (19,4%). Наиболее частыми лекарственными препаратами, связанными с иммунологическими состояниями, являлись преднизон (28,0%), флутиказона фуоат (22,2%) и метилпреднизолон (13,3%), а 0,4% пациентов подвергались инъекциям иммунотерапевтического средства на основе аллергенов и измерению уровня антител к бета2-гликопротеину. Большинство пациентов подвергали тестированию в отношении количества лейкоцитов (70,8%), абсолютного количества нейтрофилов (ANC) (64,3%) и абсолютного количества лимфоцитов (ALC) (63,8%). Процедура кластеризации обеспечивала получение 500 кластеров (см. **фиг. 4**), из которых 125 были классифицированы как обогащенные иммунными состояниями и стабильные. Из этих 125 кластеров как чистые были классифицированы 110. Среди них 60 кластеров, содержащих наибольшее количество пациентов в кластере, сохраняли и анализировали на наличие клинически значимых сигналов. После процедуры валидации 84% кластеров определяли как высокостабильные с применением способа обучения-тестирования, 90% и 99% из первых 20 кластеров были воспроизведены независимо от исходного положения и количества пациентов в таблице данных соответственно. Шесть тем кластеров

идентифицировали на основе признаков, включенных в кластеры и частично воспроизведенных также в итерациях V2 и V3: полиорганное иммунологическое воздействие, неоплазия, астма и другие виды гиперчувствительности, дисфункция опорно-двигательного аппарата, кардиометаболический спектр, а также гинекологические и материнские состояния. Среди них методом кластерной оценки отбирали 250 показаний (таблица 8). Эти 250 показаний ранжировали для идентификации первых 30 показаний, основанных на совместном появлении с по меньшей мере одним из четырех референтных “иммунологических состояний”, представленных астмой, атопическим дерматитом, синдромом гипериммуноглобулинемии E (IgE) и более широким составным иммунологическим показателем. Ранги показаны на **фиг. 6A-6D**. Затем показания в четырех референтных группах (за вычетом показаний, о которых известно, что они уже являются частью клинического испытания, включая испытания, инициированные исследователем) повторно ранжировали с получением списков, показанных на **фиг. 7A-7D**. Показания, выделенные курсивом, встречаются более чем в одной группе сравнения. Эти четыре списка сравнивали и использовали для рассмотрения того, какие новые показания должны являться приоритетными для дальнейшего анализа. Список из 86 показаний соответственно определяли как характеризующийся наивысшим приоритетом (таблица 9).

Таблица 8. 250 показаний, выбранных методом кластерной оценки

	Показания
	Черный акантоз
	Акне
	Острый лимфаденит
	Острый нефритический синдром
	Острый нефритический синдром с неуточненными морфологическими изменениями
	Острый перикардит
	Острый синусит
	Аддисонический криз
	Болезнь Стилла, развивающаяся у взрослых
	Аллергические и диетические гастроэнтерит и колит
	Аллергический бронхолегочный аспергиллез
	Аллергический дерматит века
	Аллергический ринит
	Аллергический ринит, неуточненный
	Аллергологический статус относительно лекарственных средств, медикаментов

<p>и биологических веществ</p> <p>Очаговая алопеция</p> <p>Амилоидоз</p> <p>Боковой амиотрофический склероз</p> <p>Анафилаксия</p> <p>ANCA-ассоциированный васкулит</p> <p>Ангионевротический отек, первое проявление</p> <p>Анкилозирующий спондилит</p> <p>Артропатический псориаз</p> <p>Атопический конъюнктивит</p> <p>Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром [Alps]</p> <p>Аутоиммунный тиреоидит</p> <p>Доброкачественное неуточненное новообразование почки</p> <p>Доброкачественные нейроэндокринные опухоли</p> <p>Доброкачественная гиперплазия предстательной железы</p> <p>Бронхоэктаз</p> <p>Буллезный пемфигоид</p> <p>Карцинома молочной железы in situ</p> <p>Карцинома шейки матки in situ</p> <p>Целиакия</p> <p>Воспаление подкожной клетчатки и острый лимфангит</p> <p>Холецистит</p> <p>Хронические заболевания миндалин и аденоидов</p> <p>Хронический гигантский папиллярный конъюнктивит</p> <p>Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках</p> <p>Хроническое заболевание почек (Ckd)</p> <p>Хронический ларингит и ларинготрахеит</p> <p>Хронический миеломоноцитарный лейкоз</p> <p>Хроническое миелолиферативное заболевание</p> <p>Хронический назофарингит</p> <p>Хронический нефритический синдром</p> <p>Хронический ринит</p>
--

Хронический ринит, назофарингит и фарингит
Хронический синусит
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
Рубцующаяся алопеция [рубцовое выпадение волос]
Пневмокониоз шахтеров
Врожденный ихтиоз, неуточненный
Конъюнктивит
Контактный дерматит
Атеросклероз коронарных сосудов
Синдром Cr(E)St
Болезнь Крона [региональный энтерит]
Цистит
Дерматит, вызванный веществами, принимаемыми внутрь
Герпетиформный дерматит
Дерматит, неуточненный
Дерматополимиозит
Диффузный (эозинофильный) фасциит
Дивертикулярная болезнь кишечника
Индуцированные лекарственными препаратами и тяжелыми металлами тубулоинтерстициальные и тубулярные состояния
Тубулоинтерстициальные и тубулярные состояния, индуцированные лекарственными препаратами и тяжелыми металлами
Дисгидроз [помфоликс]
Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами
Экзематозный дерматит века
Эмфизема
Энцефалит, миелит и энцефаломиелит
Терминальная стадия заболевания почек
Эндометриоз
Эозинофилия
Эозинофильный колит
Эозинофильный эзофагит

<p>Эозинофильные гастрит или гастроэнтерит</p> <p>Буллезный эпидермолиз</p> <p>Многоформная эритема</p> <p>Узловатая эритема</p> <p>Эзофагит</p> <p>Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия</p> <p>Эксфолиативный дерматит</p> <p>Экзогенный аллергический альвеолит</p> <p>Синдром Фелти</p> <p>Фибробластические нарушения</p> <p>Фолликулярная лимфома</p> <p>Пищевая аллергия</p> <p>Гетерохромный циклит Фукса</p> <p>Гастрит и дуоденит</p> <p>Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь</p> <p>Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией</p> <p>Подагра</p> <p>Реакция “трансплантат против хозяина”</p> <p>Гранулема лица [эозинофильная гранулема кожи]</p> <p>Синдром Гийена-Барре</p> <p>Гемангиома кожи и подкожных тканей</p> <p>Фиброз печени</p> <p>Фиброз печени со склерозом печени</p> <p>Наследственная геморрагическая телеангиэктазия</p> <p>Лимфома Ходжкина</p> <p>Синдром гипериммуноглобулинемии E [IgE]</p> <p>Гиперчувствительный пневмонит, вызванный органической пылью</p> <p>Гипертрофия аденоидов</p> <p>Идиопатический легочный фиброз</p> <p>Воспалительное заболевание шейки матки</p> <p>Воспалительная полиартропатия</p> <p>Воспалительная полинейропатия</p>

Интерстициальный цистит (хронический)
Иридоциклит
Синдром раздраженного кишечника
Ювенильный анкилозирующий спондилит
Ювенильный ревматоидный артрит
Саркома Капоши
Кератит
Красный плоский лишай
Простой хронический лишай и пруриго
Локализованная склеродермия [очаговая склеродермия]
Волчанка (Sle/Ln)
Лимфоидный лейкоз
Злокачественные иммунопролиферативные заболевания и некоторые другие виды В-клеточной лимфомы
Злокачественная меланома кожи
Злокачественное новообразование мочевого пузыря
Злокачественное новообразование головного мозга
Злокачественное новообразование молочной железы
Злокачественное новообразование бронха и легкого
Злокачественное новообразование шейки матки
Злокачественное новообразование толстой кишки
Злокачественное новообразование пищевода
Злокачественное новообразование глаза и его придатков
Злокачественное новообразование головы, лица и шеи
Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки
Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
Злокачественное новообразование полости носа и среднего уха
Злокачественное новообразование яичника
Злокачественное новообразование поджелудочной железы
Злокачественное новообразование предстательной железы
Злокачественное новообразование прямой кишки

Злокачественное новообразование тонкой кишки
Злокачественное новообразование желудка
Злокачественное новообразование яичка
Злокачественное новообразование щитовидной железы
Злокачественные нейроэндокринные опухоли
Мастоидит и связанные с ним состояния
Виды лимфомы из зрелых T-/Nk-клеток
Меланоцитарные невусы
Меланома in situ
Карцинома из клеток Меркеля
Мезотелиома
Моноцитарный лейкоз
Множественная миелома и злокачественные новообразования из плазматических клеток
Рассеянный склероз
Миастения гравис и другие мионевральные нарушения
Миелодиспластические синдромы
Миелофиброз
Миелоидный лейкоз
Миелоидный лейкоз
Миозит
Назальный полип
Нефротический синдром
Нейрофиброматоз, 2 тип
Оптиконевромиелит [болезнь Девика]
Нецелиакийная чувствительность к глютену
Нефолликулярная лимфома
Негнойный отит среднего уха
Нуммулярный дерматит
Обструктивное апноэ во сне (у взрослых) (у детей)
Неврит зрительного нерва
Орхит и эпидидимит

<p>Остеоартрит</p> <p>Другая и неуточненная аллергия</p> <p>Другое хроническое обструктивное заболевание легких</p> <p>Другой дерматомиозит</p> <p>Другие воспалительные заболевания органов малого таза у женщин</p> <p>Другие формы системного склероза</p> <p>Другой тип гигантоклеточного артериита</p> <p>Другие факоматозы, не классифицированные в других рубриках</p> <p>Другие респираторные заболевания, вызванные химическими веществами, газами, летучими соединениями и парами</p> <p>Другие уточненные и неуточненные типы неходжкинской лимфомы</p> <p>Другой уточненный дерматит</p> <p>Другие уточненные нарушения, затрагивающие иммунный механизм, не классифицированные в других рубриках</p> <p>Другие уточненные нарушения носовой полости и придаточных пазух носа</p> <p>Другое уточненное системное поражение соединительной ткани</p> <p>Другие уточненные типы Т-/Nk-клеточной лимфомы</p> <p>Отит наружного уха</p> <p>Отосклероз</p> <p>Розовый лишай</p> <p>Пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей диоксид кремния</p> <p>Узелковый полиартериит и связанные с ним состояния</p> <p>Истинная полицитемия</p> <p>Ревматическая полимиалгия</p> <p>Постинфекционные и реактивные артропатии</p> <p>Первичная адренкортикальная недостаточность</p> <p>Первичный билиарный цирроз</p> <p>Прогрессирующий системный склероз</p> <p>Прурит</p> <p>Прурит, неуточненный</p> <p>Псориаз</p> <p>Легочная эозинофилия, не классифицированная в других рубриках</p>
--

<p>Легочный фиброз, неуточненный</p> <p>Гангренозная пиодермия</p> <p>Радиодерматит, неуточненный</p> <p>Быстро прогрессирующий нефритический синдром</p> <p>Рецидивирующая и стойкая гематурия с другими морфологическими изменениями</p> <p>Ревматоидный артрит</p> <p>Ревматоидный бурсит</p> <p>Ревматоидный узелок</p> <p>Розацеа</p> <p>Сальпингит и оофорит</p> <p>Саркоидоз</p> <p>Склерит</p> <p>Себорейный дерматит</p> <p>Себорейный кератоз</p> <p>Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование лимфатических узлов</p> <p>Вторичное злокачественное новообразование органов дыхания и пищеварения</p> <p>Вторичные нейроэндокринные опухоли</p> <p>Тяжелый комбинированный иммунодефицит [Scid] с низким или нормальным числом В-клеток</p> <p>Синдром сухого глаза [Шегрена]</p> <p>Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит</p> <p>Солнечная крапивница</p> <p>Синдром Стивенса-Джонсона</p> <p>Стоматит и связанные с ним поражения</p> <p>Синовит и теносиновит</p> <p>Системный мастоцитоз</p> <p>Системный склероз, индуцированный лекарственным средством и химическим веществом</p> <p>Системный склероз, неуточненный</p> <p>Тиреоидит</p> <p>Тиреотоксикоз с диффузным зобом</p>

Токсический эпидермальный некролиз [синдром Лайелла]
Отторжение трансплантата
Сахарный диабет 1 типа
Сахарный диабет 1 типа с осложнениями со стороны кровообращения
Сахарный диабет 1 типа с кетоацидозом
Сахарный диабет 1 типа с почечными осложнениями
Сахарный диабет 1 типа с неврологическими осложнениями
Сахарный диабет 1 типа с офтальмологическими осложнениями
Сахарный диабет 1 типа с другими уточненными осложнениями
Сахарный диабет 1 типа с неуточненными осложнениями
Сахарный диабет 1 типа без осложнений
Язвенный колит
Унифокальный гистиоцитоз из клеток Лангерганса
Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации
Крапивница
Весенний конъюнктивит
Витилиго
Синдром Фогта-Коянаги

Список из 86 показаний (таблица 9) дополнительно характеризовали относительно клинической и коммерческой целесообразности: среди них несколько еще не представляли четкого клинического диагноза или характеризовались недостаточно выясненным клиническим обоснованием в отношении модулирования IL-4/IL-13, а другие не имели готовой информации по коммерческой оценке. Многие из показаний уже были рассмотрены проектной группой в качестве дополнительных показаний для Dupixent®.

Таблица 9. Показания, идентифицированные и охарактеризованные способом машинного обучения

Условия	Область лечения
Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации	Респираторная
Анафилаксия	Аллергия
Другие воспалительные заболевания органов малого таза у женщин	Гинекология
Хронические заболевания миндалин и аденоидов	ENT

Гипертрофия аденоидов	ENT
Эндометриоз	Гинекология
Воспалительное заболевание шейки матки	Гинекология
Другая и неуточненная аллергия	Аллергия
Другие уточненные нарушения носовой полости и придаточных пазух носа	ENT
Эозинофильный колит	Гастроэнтерология
Аллергические и диетические гастроэнтерит и колит	Гастроэнтерология
Эозинофильные гастрит или гастроэнтерит	Гастроэнтерология
Сальпингит и оофорит	Гинекология
Острый лимфаденит	Инфекционное заболевание
Негнойный отит среднего уха	ENT
Интерстициальный цистит (хронический)	Урология
Карцинома шейки матки in situ	Онкология
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	Респираторная
Ангioneвротический отек, первое проявление	Аллергия
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	Нефрология
Острый синусит	Респираторная
Эозинофилия	Ревматология
Аллергический ринит	Аллергия
Узелковый полиартериит и связанные с ним состояния	Ревматология
Синдром гипериммуноглобулинемии E [IgE]	Иммунология
Миозит	Ревматология
Постинфекционные и реактивные артропатии	Ревматология
Акне	Дерматология
Многоформная эритема	Дерматология
Розовый лишай	Дерматология
Весенний конъюнктивит	Аллергия
Буллезный эпидермолиз	Дерматология
Экзематозный дерматит века	Дерматология
Аллергический дерматит века	Дерматология
Системный мастоцитоз	Гематология
Гемангиома кожи и подкожных тканей	Дерматология

Дисгидроз [помфоликс]	Дерматология
Красный плоский лишай	Дерматология
Герпетиформный дерматит	Дерматология
Розацеа	Дерматология
Рубцующаяся алопеция [рубцовое выпадение волос]	Дерматология
Отосклероз	ENT
Тяжелый комбинированный иммунодефицит [Scid] с низким или нормальным числом В-клеток	Иммунология
Меланоцитарные невусы	Дерматология
Гранулема лица [эозинофильная гранулема кожи]	Дерматология
Эксфолиативный дерматит	Дерматология
Другой уточненный дерматит	Дерматология
Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами	Дерматология
Себорейный дерматит	Дерматология
Хронический гигантский папиллярный конъюнктивит	Аллергия
Дерматит, неуточненный	Дерматология
Склерит	Ревматология
Солнечная крапивница	Дерматология
Другие респираторные заболевания, вызванные химическими веществами, газами, летучими соединениями и парами	Респираторная
Прурит	Дерматология
Витилиго	Дерматология
Хронический ринит, назофарингит и фарингит	Респираторная
Узловатая эритема	Дерматология
Другие факоматозы, не классифицированные в других рубриках	Дерматология
Синдром Стивенса-Джонсона	Дерматология
Другое уточненное системное поражение соединительной ткани	Ревматология
Гангренозная пиодермия	Дерматология
Синдром Фелти	Ревматология
Реакция “трансплантат против хозяина”	Гематология
Болезнь Стилла, развивающаяся у взрослых	Ревматология
Другие уточненные нарушения, затрагивающие иммунный механизм, не классифицированные в других рубриках	Иммунология
Моноцитарный лейкоз	Онкология

Миелоидный лейкоз, общая	Онкология
Мастоидит и связанные с ним состояния	ENT
Экзогенный аллергический альвеолит	Респираторная
Хроническое миелопролиферативное заболевание	Онкология
Простой и слизисто-гнойный хронический бронхит	Респираторная
Рецидивирующая и стойкая гематурия с другими морфологическими изменениями	Нефрология
Рассеянный склероз	Неврология
Ювенильный ревматоидный артрит	Ревматология
Синдром Фогта-Коянаги	Неврология
Тиреотоксикоз с диффузным зобом	Эндокринология
Язвенный колит	Гастроэнтерология
Боковой амиотрофический склероз	Неврология
Злокачественное новообразование молочной железы	Онкология
Аутоиммунный тиреоидит	Эндокринология
Хронический назофарингит	Респираторная
Оптиконевромиелит [болезнь Девика]	Неврология
Карцинома молочной железы in situ	Онкология
Злокачественное новообразование предстательной железы	Онкология
Отит наружного уха	ENT

Пример 2. Распространение перепрофилирования лекарственного средства на пациентов с профилем “дупилумаб-соответствующий”.

В примере 1 подход, основанный на данных из реальной практики (RWD), для идентификации новых показаний применительно к сигнальному пути IL-4/IL-13 применяли к группе из приблизительно 17 миллионов субъектов (“группа I”). Для подтверждения того, что 86 показаний, идентифицированных в примере 1, являются репрезентативными для показаний, идентифицированных при использовании в качестве референтного лекарственного средства, которое, как известно, нацеливается на путь IL-4/IL-13, создавали большую популяционную когорту (“группа II”) с использованием тех же критериев, что и в примере 1, и с использованием данных Optum Humedica за 2014-2019 годы, которые включают один дополнительный год со сведениями о пациентах. Эта когорта включала 19 миллионов пациентов. Дупилумаб (Dupixent®) нацеливается на путь IL-4/IL-13 и одобрен в США и Европе для лечения атопического дерматита, астмы и хронического риносинусита с назальным полипозом. По сравнению с примером 1 (т. е. группой I), группа II включала большее количество субъектов, получавших лечение дупилумабом (идентифицированный меткой “с дупи-лечением”), ввиду дополнительного

года доступных данных. Это второе исследование было направлено на то, чтобы ответить на вопрос “Какой уровень поддержки имеется для 86 показаний, идентифицированных в исследовании примера 1, когда референтным является профиль пациента, получавшего лечение дупилумабом?”

Чтобы создать когорту для представления пациентов, получавших лечение дупилумабом, или являющихся дупилумаб-подходящими или потенциально подходящими, использовали способ машинного обучения для мечения пациентов “дупилумаб-соответствующий” (т. е. “дупи-соответствующий”). Информацию о когорте субъектов в группе II разделяли на два набора данных: один с 80% когорты для создания обучающего множества, а другой с 20% когорты для создания тестового множества (см. **фиг. 8**). В каждом наборе данных субъекты с меткой “с дупи-лечением” служили в качестве положительного контроля. Субъектов без метки “с дупи-лечением” (“без дупи-лечения”) в каждом наборе данных (80% когорты и 20% когорты) случайным образом удаляли до тех пор, пока не получили соотношение “без дупи-лечения”：“с дупи-лечением”, составляющее 10:1. Прогностические модели обучали на 80% когорты для прогнозирования профиля пациента “дупи-соответствующий” с использованием компонентов МСА, определенных на основе 2500 из 2700 признаков из примера 1.

После выбора лучшей модели и гиперпараметров, которые позволяли получить “наилучшую прогностическую модель”, идентифицированную “наилучшую прогностическую модель” тестировали на оставшихся 20% когорты. В оставшихся 20% набора данных когорты для тестирования модель прогнозировала, что субъекты “без дупи-лечения” будут восприимчивы к дупилумабу с такой же вероятностью, что и субъекты “с дупи-лечением” (т. е. отклик модели равен 0,7, а точность составляет 0,4 для чувствительного не точного значения порога 0,1). Используя эту “наилучшую прогностическую модель”, в когорте из 17 миллионов пациентов из примера 1 (группа I) присваивали метку “дупи-соответствующий”. Используя метку “дупи-соответствующий”, повторно ранжировали список из 250 показаний, представленных в примере 1, с идентификацией списка из первых 30 показаний на основе совпадения с меткой “дупи-соответствующий” (“список дупи-соответствующих показаний”) (см. таблицу 9).

Пример 3. Сравнение показаний, идентифицированных в примере 1, и показаний, идентифицированных в примере 2

В примере 1 представлен список из 86 показаний, при которых предполагается восприимчивость к дупилумабу. В примере 2 представлен список из 30 показаний, при которых предполагается восприимчивость к дупилумабу (см. таблицу 10). Как показано в таблице 10, 24 из первых 30 ранжированных показаний перекрываются с первыми 30 ранжированными показаниями в четырех референтных группах, использованных в примере 1, позволяя предположить, что каждая стратегия обеспечивает согласованный список показаний, при которых может иметь место восприимчивость к лечению с помощью такого ингибитора П-4, как дупилумаб.

Таблица 10. Перекрывание показаний из примера 1 и примера 2

	Первые 30 ранжированных показаний для “дупи-соответствующего” референтного профиля (пример 2)		Перекрывающиеся первые 30 ранжированных показаний для каждой из 4 референтных групп из примера 1			
Признак	Порог 0,5 ^a для ранжирования первых 30 “дупи-соответствующих”	Порог 0,1 ^b для ранжирования первых 30 “дупи-соответствующих”	Ранжирование первых 30 для астмы	Ранжирование первых 30 для atopического дерматита	Ранжирование первых 30 для IgE	Ранжирование первых 30 для иммунологических состояний
РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НЕУТОЧНЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	1	1	1		1	1
НЕГНОЙНЫЙ ОТИТ СРЕДНЕГО УША	1	1	1		1	1
Весенний конъюнктивит	1	1		1		1
ТЯЖЕЛЫЙ КОМБИНИР	1	1		1	1	

ОВАННЫЙ ИММУНОДЕ ФИЦИТ [SCID] С НИЗКИМ ИЛИ НОРМАЛЬН ЫМ ЧИСЛОМ В- КЛЕТОК						
СИСТЕМНЫ Й МАСТОЦИТ ОЗ	1	1		1	1	
АЛЛЕРГИЧЕ СКИЕ И ДИЕТИЧЕСК ИЕ ГАСТРОЭНТ ЕРИТ И КОЛИТ	1	1	1		1	
ЭОЗИНОФИ ЛЬНЫЕ ГАСТРИТ ИЛИ ГАСТРОЭНТ ЕРИТ	1	1	1		1	
СИНДРОМ ГИПЕРИММ УНОГЛОБУЛ ИНЕМИИ Е [IGE]	1	1	1		1	
ЭОЗИНОФИ ЛЬНЫЙ КОЛИТ	1	1	1		1	

ДРУГИЕ УТОЧНЕНН ЫЕ НАРУШЕНИ Я, ЗАТРАГИВА ЮЩИЕ ИММУННЫ Й МЕХАНИЗМ, НЕ КЛАССИФИ ЦИРОВАНН ЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ	1	1			1	
ПОСТИНФЕ КЦИОННЫЕ И РЕАКТИВНЫ Е АРТРОПАТИ И	1	1			1	
ДРУГОЕ УТОЧНЕНН ОЕ СИСТЕМНО Е ПОРАЖЕНИ Е СОЕДИНИТЕ ЛЬНОЙ ТКАНИ	1	1			1	
МНОГОФОР МНАЯ	1	1			1	

ЭРИТЕМА						
УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА	1	1			1	
ГЕМАНГИО МА КОЖИ И ПОДКОЖНЫ Х ТКАНЕЙ	1	1		1		
РУБЦУЮЩА ЯСЯ АЛОПЕЦИЯ [РУБЦОВОЕ ВЫПАДЕНИ Е ВОЛОС]	1	1		1		
НАРУШЕНИ Я, СВЯЗАННЫЕ С ЭККРИННЫ МИ ПОТОВЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ	1	1		1		
ГЕРПЕТИФО РМНЫЙ ДЕРМАТИТ	1	1		1		
ЭКСФОЛИА ТИВНЫЙ ДЕРМАТИТ	1	1		1		
БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМО ЛИЗ	1	1		1		
ПРУРИТ	1	1		1		
РОЗАЦЕА	1	1		1		
ДИФФУЗНЫ Й	1	1				

(ЭОЗИНОФИ ЛЬНЫЙ) ФАСЦИИТ						
ПНЕВМОКО НИОЗ, ВЫЗВАННЫ Й ПЫЛЬЮ, СОДЕРЖАЩ ЕЙ ДИОКСИД КРЕМНИЯ	1	1				
ТИРЕОИДИТ	1	1				
КЕРАТИТ	1	1				
Атопический конъюнктиви т	1					1
АЛЛЕРГИЧЕ СКИЙ ДЕРМАТИТ ВЕКА	1			1		
ХРОНИЧЕСК ИЙ РИНИТ, НАЗОФАРИ НГИТ И ФАРИНГИТ	1					
ХРОНИЧЕСК ИЙ НАЗОФАРИ НГИТ	1					
АНГИОНЕВР ОТИЧЕСКИЙ ОТЕК, ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИ		1	1		1	

Е						
БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА, РАЗВИВАЮ ЩАЯСЯ У ВЗРОСЛЫХ		1			1	
СИНДРОМ СУХОГО ГЛАЗА [ШЕГРЕНА]		1				
АРТРОПАТИ ЧЕСКИЙ ПСОРИАЗ		1				

gsdfsd

^a Пороговое значение для “дупи-соответствующего” показания, равное 0,5, указывает на то, что референтная группа включала менее пермиссивную когорту, которая будет включать пермиссивных пациентов с прогнозируемым “дупи-соответствующим” показанием.

^b Пороговое значение для “дупи-соответствующего” показания, равное 0,1, указывает на тестовое множество, которое включало более пермиссивную когорту, которая будет включать большее количество пациентов с прогнозируемым “дупи-соответствующим” показанием.

ДРУГИЕ АСПЕКТЫ

Следует понимать, что, хотя настоящее изобретение было описано во взаимосвязи с его подробным описанием, вышеупомянутое описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с альфа-субъединицей рецептора к интерлейкину-4 (IL-4R α), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, с помощью антитела к IL-4R α , включающий

(a) выбор характеристики или совокупности характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, в наборе данных, представленных медицинскими записями, относящимися к совокупности пациентов;

(b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13, подмножества пациентов из совокупности пациентов, где подмножество предусматривает наличие характеристики или совокупности характеристик;

(c) идентификацию в подмножестве, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13;

(d) выбор субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (c), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, при условии, что нарушение, связанное с IL-4R α , не выбрано из группы, состоящей из атопического дерматита, астмы, хронического риносинусита с назальным полипозом, эозинофильного эзофагита, аллергии на арахис, аллергии на травы, хронической обструктивной болезни легких (COPD), узелковой почесухи, буллезного пемфигоида, хронической спонтанной крапивницы (CSU) и аллергического бронхолегочного аспергиллеза (ABPA); и

(e) введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит

CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA);

CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT);

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV);

CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY);

CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и

CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

2. Способ лечения субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию, с помощью антитела к IL-4R α , включающий

(a) выбор характеристики или совокупности характеристик для множества пациентов;

(b) кластеризацию с помощью компьютерной системы в соответствии с характеристикой или совокупностью характеристик подмножества пациентов, обладающих характеристикой или совокупностью характеристик, где характеристика или

совокупность характеристик ассоциированы с по меньшей мере одним симптомом нарушения, связанного с IL-4R α , или, как установлено, обуславливают предрасположенность к его развитию;

(с) идентификацию в подмножестве пациентов, кластеризованном на стадии (b), нарушения, связанного с IL-4R α , на основании симптомов, ассоциированных с характеристикой или совокупностью характеристик, связанных с сигнальным путем IL-4/IL-13;

(d) выбор субъекта, у которого проявляется по меньшей мере один симптом нарушения, связанного с IL-4R α , идентифицированного на стадии (с), или у которого установлено наличие предрасположенности к его развитию; и

(е) введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α , где антитело к IL-4R α содержит

CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA);

CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT);

CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3 (AKDRLSITIRPRYYGLDV);

CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY);

CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и

CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

3. Способ по п. 1 или п. 2, где нарушение, связанное с IL-4R α , представляет собой нарушение, связанное с кожей, аллергическую реакцию, астму, артрит, нарушение, связанное с носовой полостью, нарушение, связанное с легкими, нарушение, связанное с кровью, нарушение, связанное с глазами, нарушение, связанное с пищеводом, нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, нарушение, связанное с почками, нарушение, связанное с предстательной железой, болезнь Кавасаки, нарушение, связанное со щитовидной железой, нарушение, связанное с кровеносными сосудами, нарушение, связанное с беременностью, или рак.

4. Способ лечения субъекта с помощью антитела к альфа-субъединице рецептора интерлейкина-4 (антитела к IL-4R α), включающий введение терапевтически эффективного количества антитела к IL-4R α субъекту, у которого проявляется по меньшей мере один симптом или у которого установлено наличие предрасположенности к развитию нарушения, выбранного из группы, состоящей из нарушения, связанного с кожей, аллергической реакции, астмы, артрита, нарушения, связанного с носовой полостью, нарушения, связанного с легкими, нарушения, связанного с кровью, нарушения, связанного с глазами, нарушения, связанного с пищеводом, нарушения, связанного с желудочно-кишечным трактом, нарушения, связанного с почками, нарушения, связанного с предстательной железой, болезни Кавасаки, нарушения, связанного со щитовидной железой, нарушения, связанного с кровеносными сосудами, нарушения, связанного с беременностью, и рака,

где антитело к IL-4R α содержит

CDR1 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:1 (GFTFRDYA);
CDR2 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:2 (ISGSGGNT);
CDR3 вариабельной области тяжелой цепи под SEQ ID NO:3
(AKDRLSITIRPRYYGLDV);

CDR1 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:4 (QSLLYSIGYNY);

CDR2 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:5 (LGS) и

CDR3 вариабельной области легкой цепи под SEQ ID NO:6 (MQALQTPYT).

5. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с кожей, выбрано из атопического дерматита, аллергического контактного дерматита, герпетиформного дерматита, дисгидротической экземы, хронической экземы рук, нуммулярного дерматита, склеродермии, системной склеродермии, гипертрофического рубцевания, крапивницы, инфекций кожи, очаговой алопеции, узелковой чесухи, буллезного пемфигоида, синдрома Нетертона или их комбинации.

6. Способ по п. 3 или п. 4, где аллергическая реакция представляет собой гиперчувствительность к пищевому продукту, выбранному из молочного продукта, яйца, пшеницы, сои, кукурузы, рыбы, раковинных моллюсков и ракообразных, арахиса, древесного ореха, говядины, курицы, овса, ячменя, свинины, зеленой фасоли, яблока, ананаса или их комбинации.

7. Способ по п. 3 или п. 4, где аллергическая реакция представляет собой гиперчувствительность к яду насекомых, материалу растительного происхождения, химическим соединениям, лекарственному препарату, перхоти животных или их комбинации.

8. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой астму.

9. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой артрит.

10. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с носовой полостью, представляет собой назальный полипоз, синусит, ринит или их комбинацию.

11. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с легкими, представляет собой фиброз легких или цирроз легких.

12. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с легкими, представляет собой хроническую фиброзную болезнь легких, кистозный фиброз, аллергический бронхолегочный микоз, хроническую обструктивную болезнь легких, блеомицин-индуцированные пневмопатию и фиброз, легочный альвеолярный протеиноз, респираторный дистресс-синдром взрослых, саркоидоз, туберкулез, аспирииндуцированное респираторное заболевание или их комбинацию.

13. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с кровью, представляет собой серповидноклеточное заболевание, синдром Чарга-Стросса, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, волчанку (системную красную волчанку), синдром антифосфолипидных антител (APS), аутоиммунную гемолитическую анемию или их

комбинацию.

14. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с глазами, представляет собой синдром Шегрена, аутоиммунный увеит, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, сухость глаз, блефарит, блефароконъюнктивит, рубцующийся пемфигоид, язву роговицы Мурена, синдром Фогта-Коянаги-Харада, симпатическую офтальмию, факоанафилактический эндофтальмит, сухой кератоконъюнктивит (KCS), атопический кератоконъюнктивит (AKC) или их комбинацию.

15. Способ по п. 3 или п. 4, где показание, связанное с пищеводом, представляет собой пищевод Барретта, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, ахалазию, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (GERD) или их комбинацию.

16. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с желудочно-кишечным трактом, представляет собой язвенный колит, болезнь Уиппла, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, GERD или их комбинацию.

17. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с почками, представляет собой нефроз, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера или их комбинацию.

18. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с предстательной железой, представляет собой доброкачественную гиперплазию предстательной железы, синдром хронического простатита или их комбинацию.

19. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой болезнь Kawasaki.

20. Способ по п. 3 или п. 4, где нарушение, связанное с беременностью, представляет собой преэклампсию, антифосфолипидный синдром, иммунную тромбоцитопению или их комбинацию.

21. Способ по п. 3 или п. 4, где рак представлен видами кожной Т-клеточной лимфомы.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к $IL-4R\alpha$ содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где нарушение, связанное с $IL-4R\alpha$, представляет собой состояние, указанное в таблице 9 или таблице 10.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где субъектом является человек.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение является внутрикожным, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным, подкожным, интраназальным или эпидуральным введением.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение является подкожным.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение осуществляют посредством предварительно заполненного шприца.

28. Способ по любому из пп. 1-26, где введение осуществляют посредством предварительно заполненной шприц-ручки.

29. Способ по любому из пп. 1-26, где введение осуществляют посредством автоинъектора.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-4R α вводят на протяжении нескольких доз.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-4R α вводят на протяжении двух доз.

32. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело к IL-4R α вводят в дозе от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг веса тела пациента.

33. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий введение второго терапевтического средства.

34. Способ по п. 33, где второе терапевтическое средство представляет собой второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, растворимую форму цитокинового рецептора, антагонист IgE, противоастматический лекарственный препарат или ингибитор иммунной контрольной точки.

35. Способ по п. 34, где противоастматический лекарственный препарат представлен кортикостероидами, нестероидными средствами, бета-агонистами, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, ксантинами, флутиказоном, сальметеролом или альбутеролом.

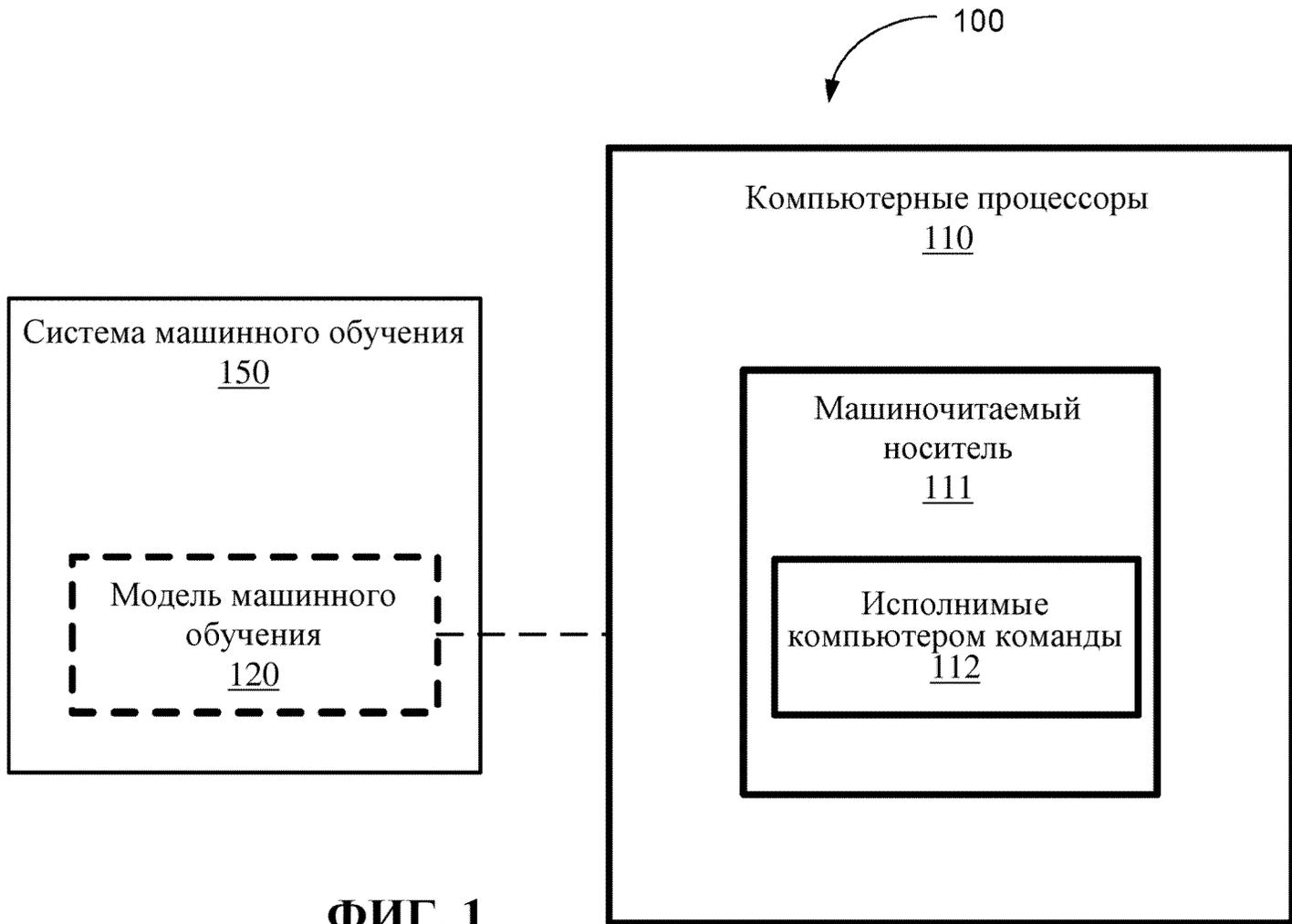
36. Способ по п. 35, где ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой антагонист PD-1, антагонист PD-L1 или антагонист CTLA-4.

37. Способ по любому из пп. 33-36, где антитело к IL-4R α вводят перед введением второго терапевтического средства.

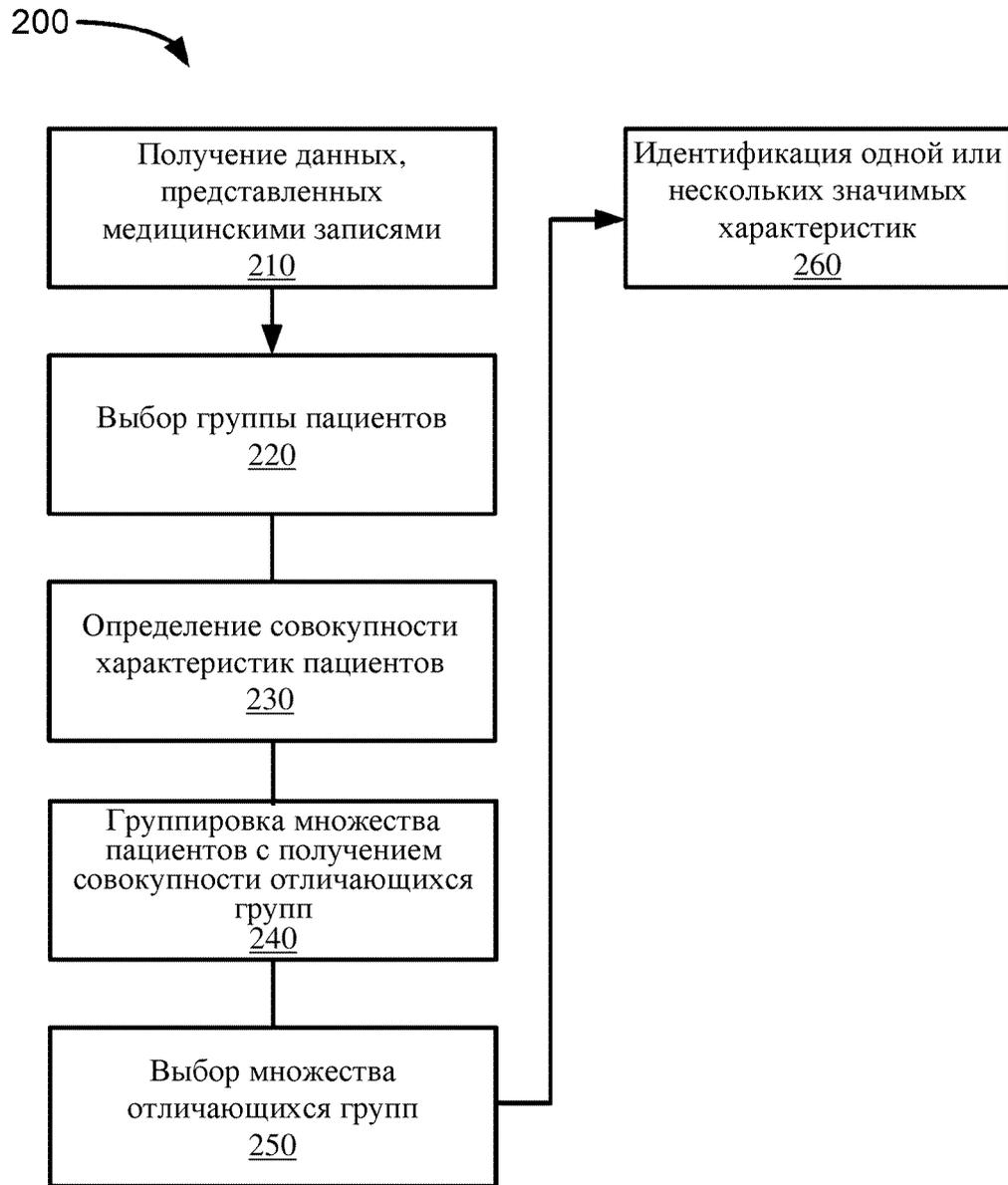
38. Способ по любому из пп. 33-36, где антитело к IL-4R α вводят параллельно с введением второго терапевтического средства.

39. Способ по любому из пп. 33-36, где антитело к IL-4R α вводят после введения второго терапевтического средства.

По доверенности



ФИГ. 1



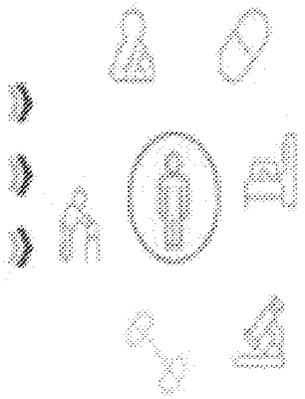
ФИГ. 2

Создание когорты пациентов, отобранных по иммунологическим критериям, на основе данных из реальной практики

Optum, 94 млн.

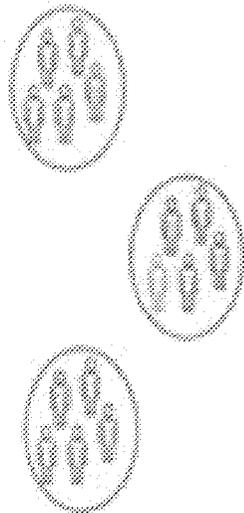
Создание когорты пациентов, отобранных по иммунологическим критериям, на основе данных из реальной практики

Когорта, отобранная по иммунологическим критериям, 17 млн.



Кластеризация схожих пациентов

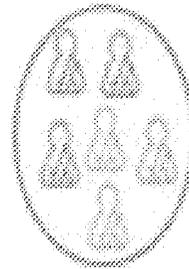
Неконтролируемое машинное обучение



Создание длинного списка гипотез, связанных с IL4 / IL13

Первые 60 иммуно-кластеров

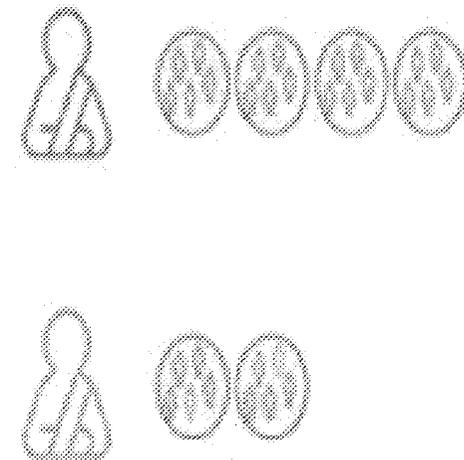
Длинный список показаний, связанных с иммунологией



Определение величины силы сигналов в длинном списке

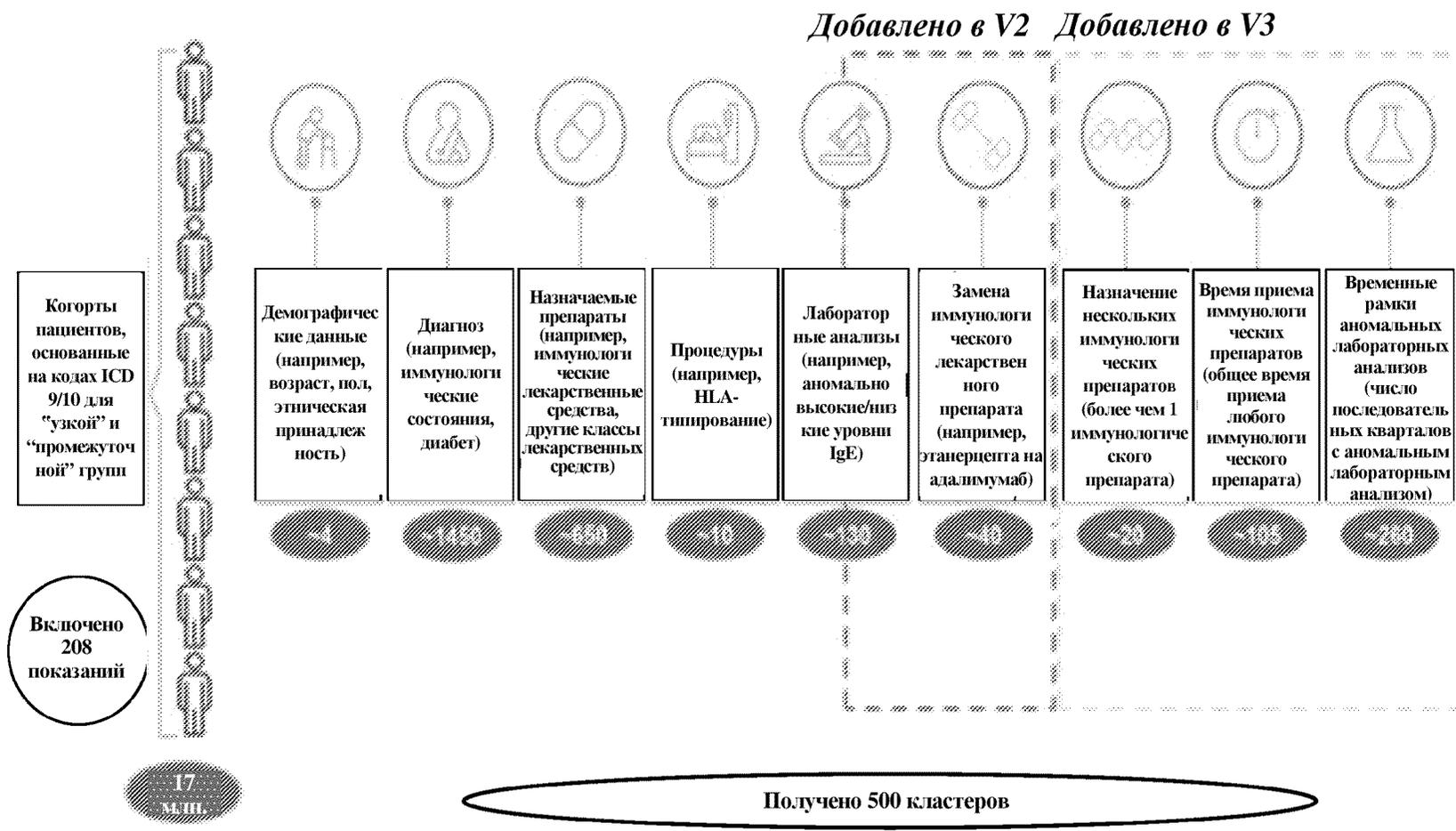
Было осуществлено ранжирование показаний на основании их близости к кластеру астмы

Показание Компьютерное ранжирование кластеров

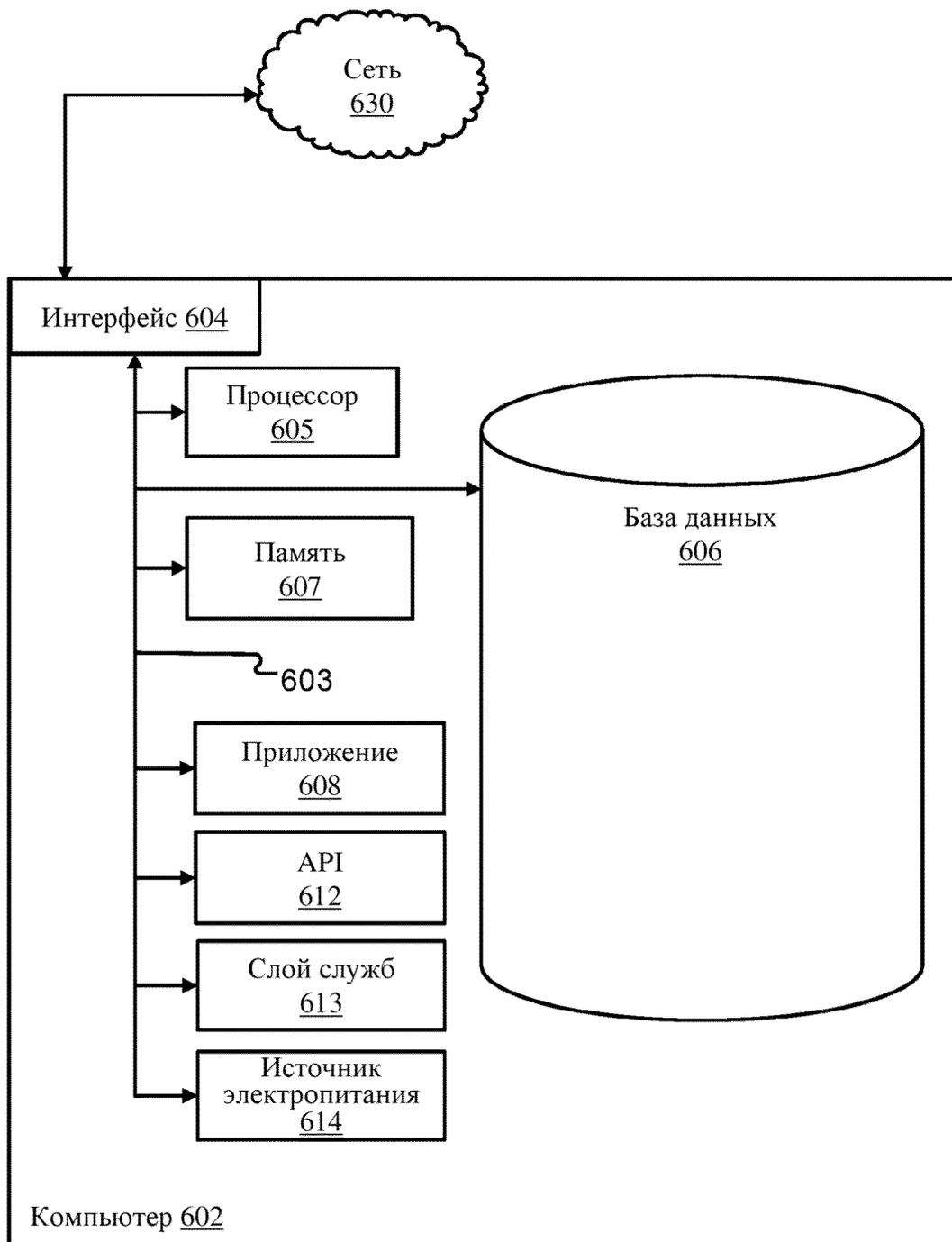


Кластер Пациент Показание

ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

ФИГ. 6А

Ранжированы по совместному появлению с астмой			
	Признак	ПРИЗНАК_АСТМА	ТА
1	Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации	1	Респираторная
2	Анафилаксия	0,864462142	Аллергия
3	Другие воспалительные заболевания органов малого таза у женщин	0,817473105	Другое
4	Хроническое заболевание миндалин и аденоидов	0,793869361	Другое
5	Пищевая аллергия	792945806	Аллергия
6	Гипертрофия аденоидов	0,774518783	Другое
7	Эндометриоз	0,769509079	Другое
8	Хронический синусит	0,761959091	Респираторная
9	Воспалительное заболевание шейки матки	0,728455217	Другое
10	Другая и неуточненная аллергия	0,727873011	Аллергия
11	Другие уточненные нарушения носовой полости и придаточных пазух носа	0,726268239	Другое
12	Эозинофильный колит	0,72115905	Другое
13	Аллергические и диетические гастроэнтерит и колит	0,720740392	Другое
14	Аллергический ринит	0,719719858	Респираторная
15	Эозинофильный гастрит или гастроэнтерит	0,719719858	Другое
16	Сальпингит и оофорит	0,711833307	Другое
17	Крапивница	0,698437236	Дерматология
18	Острый лимфаденит	0,679490875	Другое
19	Негнойный отит среднего уха	0,673085112	Другое
20	Интерстициальный цистит (хронический)	0,659319505	Другое
21	Назальный полип	0,651811262	Респираторная
22	Карцинома шейки матки in situ	0,648388781	Другое
23	Аллергический бронхолегочный аспергиллез	0,645822918	Респираторная
24	Ангионевротический отек, первое проявление	0,609837713	Аллергия
25	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	0,559334879	Другое
26	Острый синусит	0,586337514	Респираторная
27	Эозинофилия	0,584140033	Ревматология
28	Аллергический ринит, неуточненный	0,575895626	Аллергия
29	Узелковый полиартериит и связанные с ним состояния	0,570982238	Ревматология
30	Синдром гипериммуноглобулинемии E [IgE]	0,557481605	Другое

ФИГ. 6В

Ранжированы по совместному появлению с atopическим дерматитом			
	Признак	ПРИЗНАК_АТОПИЧЕСКИЙ_ДЕРМ.	ТА
1	Весенний конъюнктивит	1	Аллергия
2	Буллезный эпидермолиз	0,985081897	Дерматология
3	Экзематозный дерматит века	0,948315238	Дерматология
4	Аллергический дерматит века	0,946629115	Дерматология
5	Системный мастоцитоз	0,931480085	Другое
6	Гемангиома кожи и подкожной ткани	0,926604621	Дерматология
7	Очаговая алопеция	0,918583243	Дерматология
8	Дисгидроз [помфоликс]	0,91545561	Дерматология
9	Красный плоский лишай	0,913353891	Дерматология
10	Герпетиформный дерматит	0,912361583	Дерматология
11	Розацеа	0,909225547	Дерматология
12	Рубцующаяся алопеция [рубцовое выпадение волос]	0,905192231	Дерматология
13	Отосклероз	0,904686656	Другое
14	Тяжелый комбинированный иммунодефицит [SCID] с низким или нормальным числом В-клеток	0,903730167	Другое
15	Контактный дерматит	0,902171924	Дерматология
16	Меланоцитарными невусами	0,893471481	Дерматология
17	Гранулема лица [эозинофильная гранулема кожи]	0,893101633	Дерматология
18	Врожденный ихтиоз	0,88422431	Дерматология
19	Локализованная склеродермия [очаговая]	0,882270949	Дерматология
20	Эксфолиативный дерматит	0,879308624	Дерматология
21	Другой уточненный дерматит	0,873684863	Дерматология
22	Нуммулярный дерматит	0,973442944	Дерматология
23	Нарушения, связанные с эккринными потовыми железами	0,873267731	Дерматология
24	Себорейный дерматит	0,8725564945	Дерматология
25	Хронический гигантский папиллярный конъюнктивит	0,868152527	Аллергия
26	Дерматит, неуточненный	0,86730414	Дерматология
27	Склерит	0,864621144	Ревматология
28	Солнечная крапивница	0,862901447	Дерматология
29	Другие респираторные заболевания, вызванные химическими веществами, газами, летучими соединениями и парами	0,860417485	Респираторная
30	Прурит	0,859110287	Дерматология

ФИГ. 6С

Ранжированы по совместному появлению с IgE			
	Признак	ПРИЗНАК IGE	ТА
1	Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей, неуточненной локализации	0,933904208	Респираторная
2	Эозинофильный гастрит или гастроэнтерит	0,708874434	Другое
3	Аллергический бронхолегочных аспергиллез	0,703403987	Респираторная
4	Эозинофильный колит	0,68935144	Другое
5	Узелковый полиартериит и связанные с ним состояния	0,598370952	Ревматология
6	Синдром гипериммуноглобулинемии E [IgE]	0,574693193	Другое
7	Аллергические и диетические гастроэнтерит и колит	0,561859385	Другое
8	Эозинофилия	0,550967948	Ревматология
9	Синдром Стивенса-Джонсона	0,541428937	Дерматология
10	Ангионевротический отек, первое проявление	0,53939303	Аллергия
11	Другое уточненное системное поражение соединительной ткани	0,522562307	Ревматология
12	Системный мастоцитоз	0,520440863	Другое
13	Гангренозная пиодермия	0,519222388	Дерматология
14	Тяжелый комбинированный иммунодефицит [SCID] с низким или нормальным числом В-клеток	0,519031831	Другое
15	Постинфекционные и реактивные артропатии	0,517089072	Ревматология
16	Синдром Фелти	0,508196616	Ревматология
17	Пищевая аллергия	0,499148976	Аллергия
18	Многоформная эритема	0,48962171	Дерматология
19	Негнойный отит среднего уха	0,487064117	Другое
20	Анафилаксия	0,48189793	Аллергия
21	Реакция "трансплантат против хозяина"	0,471156086	Ревматология
22	Узловой эритемой	0,478558444	Дерматология
23	Болезнь Стилла, развивающаяся у взрослых	0,476041406	Ревматология
24	Другие уточненные нарушения, затрагивающие иммунный механизм, не классифицированные в других рубриках	0,468534299	Другое
25	Аллергический ринит	0,468230373	Респираторная
26	Моноцитарный лейкоз	0,46805967	Другое
27	Миелоидный лейкоз	0,46213847	Другое
28	Хронический синусит	0,459556621	Респираторная
29	Мастоидит и связанные с ним состояния	0,451140664	Другое
30	Экзогенный аллергический альвеолит	0,450501664	Респираторная

ФИГ. 6D

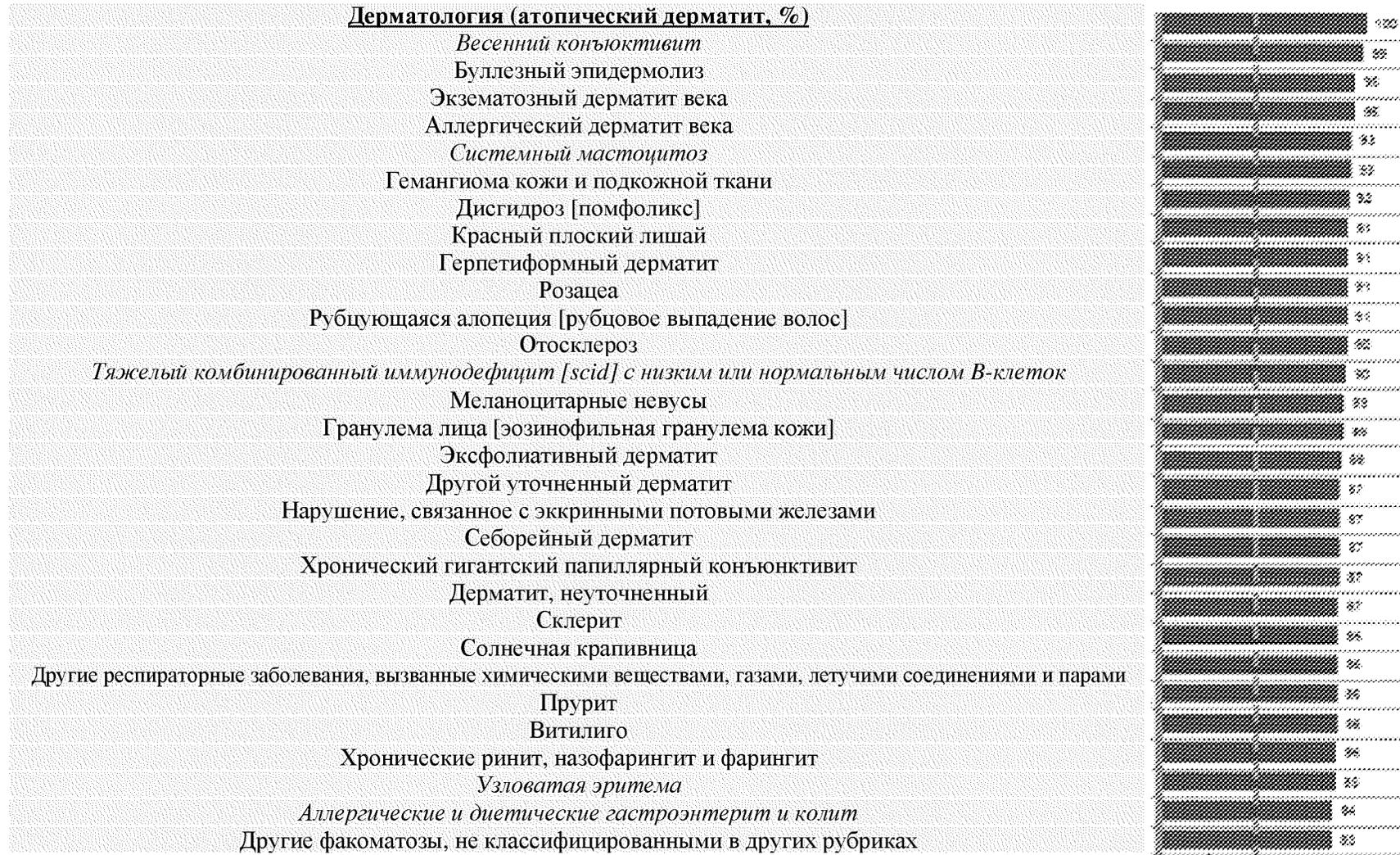
Ранжированы по уровню проявления составного иммунологического показателя для кластеров				
Признак	ПРИЗНАК ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	Иммун.	Иммунологический показатель	ТА
Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации	0,574376657	0,574377	1	Респираторная
Аллергический ринит	0,486263226	0,644527	2	Аллергия
Гипертрофия аденоидов	0,483417089	0,614283	3	Другое
Анафилаксия	0,498199572	0,568	4	Аллергия
Назальный полип	0,451905157	0,58002	5	Респираторная
Эозинофильный эзофагит	0,476668548	0,529558	6	Другое
Хронический синусит	0,46509598	0,523717	7	Респираторная
Рецидивирующая и стойкая гематурия с другими морфологическими изменениями	0,592048867	0,422662	8	Другое
Хроническое заболевание миндалин и аденоидов	0,411460552	0,526868	9	Другое
Рассеянный склероз	0,581383059	0,26147	10	Другое
Другие уточненные нарушения носовой полости и придаточных пазух носа	0,383322913	0,43337	11	Другое
Аллергический ринит, неуточненный	0,361825611	0,505788	12	Аллергия
Негнойный отит среднего уха	0,365532808	0,450616	13	Другое
Острый синусит	0,320257854	0,568892	14	Респираторная
Ювенильный ревматоидный артрит	0,384118127	0,334772	15	Ревматология
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	0,389975766	0,318916	16	Респираторная
Синдром Фогта-Коянаги	1	0,191662	17	Другое
Другая и неуточненная аллергия	0,37194626	0,54472	18	Аллергия
Тиреотоксикоз с диффузным зобом	0,430592366	0,233569	19	Другое
Розовый лишай	0,303413354	0,466931	20	Дерматология
Крапивница	0,310619747	0,443451	21	Дерматология
Язвенный колит	0,403089254	0,237188	22	Другое
Острый лимфаденит	0,297825152	0,462151	23	Другое
Боковой амиотрофический склероз	0,497192749	0,156784	24	Другое
Акне	0,288946647	0,469025	25	Дерматология
Злокачественные новообразования молочной железы	0,420816447	0,129188	26	Другое
Весенний конъюнктивит	0,259507166	0,464618	27	Аллергия
Аутоиммунный тиреоидит	0,280871723	0,361903	28	Другое
Атопический конъюнктивит	0,234711152	0,44732	29	Аллергия
Хронический ринит	0,520617361	0,347822	30	Респираторная

ФИГ. 7А



Среднее по всем показаниям = 38%

ФИГ. 7В



Среднее по всем показаниям = 47%

ФИГ. 7С



Среднее по всем показаниям = 29%

ФИГ. 7D

Более широкий иммунологический статус (объединенный иммунологический показатель и составной ранг)

Реакция гиперчувствительности верхних дыхательных путей неуточненной локализации

Гипертрофия аденоидов

Анафилаксия

Рецидивирующая и стойкая гематурия с другими морфологическими изменениями

Хроническое заболевание миндалин и аденоидов

Рассеянный склероз

Другие уточненные нарушения носовой полости и придаточных пазух носа

Аллергический ринит, неуточненный

Негнойный отит среднего уха

Острый синусит

Ювенильный ревматоидный артрит

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Синдром Фогта-Коянаги

Другая и неуточненная аллергия

Тиреотоксикоз с диффузным зобом

Розовый лишай

Язвенный колит

Острый лимфаденит

Боковой амиотрофический склероз

Акне

Злокачественное новообразование молочной железы

Весенний конъюнктивит

Аутоиммунный тиреоидит

Хронический назофарингит

Эозинофильные гастрит и гастроэнтерит

Оптиконевромиелит (болезнь Девика)

Карцинома молочной железы in situ

Злокачественное новообразование предстательной железы

Аллергические и диетические гастроэнтерит и колит

Отит наружного уха

ФИГ. 8

