

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390645 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.28

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
G01N 33/564 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.06

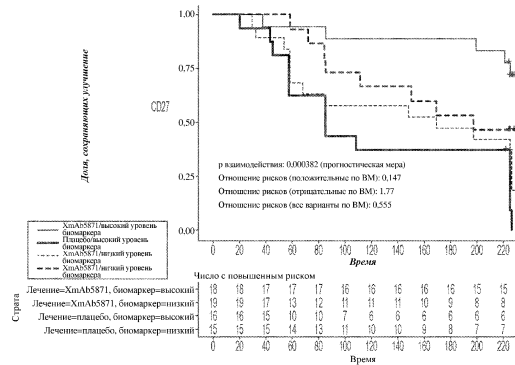
(54) БИОМАРКЕРЫ, СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (SLE)

(31) 63/088,444; 63/108,138
(32) 2020.10.06; 2020.10.30
(33) US
(86) PCT/US2021/053790
(87) WO 2022/076573 2022.04.14
(71) Заявитель:
КСЕНКОР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Дин Ин, Дежарле Джон Р., Берингтон
Бартоломью, Клайнс Рафаэль, Зак
Дебра Дж., Фостер Пол, Гутридж
Джозл (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам обнаружения одного или более биомаркеров и/или лечения аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (SLE), с помощью антитела к CD19 на основе присутствия таких биомаркеров. Биомаркеры могут быть представлены по отдельности или в комбинации, а их обнаружение можно применять в нескольких различных способах.



A1

202390645

202390645

A1

БИОМАРКЕРЫ, СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (SLE)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 63/088444 (поданной 6 октября 2020 г.) и предварительной заявки на патент США № 63/108138 (поданной 30 октября 2020 г.), полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и настоящим включен посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия в формате ASCII, созданная 27 сентября 2021 г., имеет название P295266_WO_01_SL.txt и имеет размер 23152 байт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Настоящее изобретение относится к биомаркерам эффективности лечения системной красной волчанки (SLE), способам лечения SLE с помощью антитела к CD19 и композициям, которые могут быть применимы для таких способов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] SLE представляет собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, которое может поражать несколько органов. Критерии классификации от ACR для SLE (Tan *et al.*, 1982) включают сыпь в виде бабочки, дискоидную сыпь, фоточувствительность, артрит, серозит, нарушение функции почек, неврологическое нарушение, нарушение со стороны кроветворной системы, иммунологическое нарушение (наличие аутоантител) и антинуклеарные антитела (ANA), из которых могут присутствовать любые 4 из 11 для классификации субъекта-человека как имеющего SLE. Как правило, SLE представляет собой заболевание молодых женщин в возрасте 15–45 лет, причем заболеваемость среди женщин в 10 раз выше, чем среди мужчин. Существуют некоторые этнические различия: распространенность и тяжесть заболевания выше у лиц африканского, латиноамериканского, азиатского и коренного американского происхождения. Несмотря на то, что риск смертности снизился до 5–10% через 10 лет, субъекты-люди все еще умирают от активного заболевания, инфекции, сердечно-сосудистых причин и эффектов, ассоциированных с лечением. Несмотря на улучшение выживаемости, по оценкам, только у 15%

субъектов-людей имеется хороший или отличный контроль заболевания, поддерживаемый в течение 1 года.

[0005] В настоящее время SLE неизлечима. Целями лечения является уменьшение воспаления и повреждения органов, а также предупреждение или купирование обострений заболевания. Терапию подбирают в зависимости от вовлеченных систем органов и степени воспаления, но большинство применяемых средств представляют собой неспецифические иммуносупрессоры, которые часто применяются в комбинации. При более легких формах SLE с вовлечением кожи и/или суставов зачастую основным направлением терапии являются местные или пероральные стероиды с низкой дозой, гидроксихлорохин, NSAID и/или метотрексат. Вовлечение других систем органов зачастую требует более высоких доз пероральных стероидов в сочетании с такими средствами, как азатиоприн, микофенолат мофетил или белимумаб. Агрессивное лечение требуется, если вовлечены жизненно важные органы, чтобы предупредить повреждение или недостаточность органа. Высокие дозы пероральных или внутривенных кортикостероидов с циклофосфамидом, азатиоприном или микофенолатом мофетилом можно применять при угрожающем органам заболеванием почек, CVS и кроветворной системы. Многие из этих терапевтических препаратов являются недостаточно оптимальными видами терапии, особенно для молодых женщин, по причине их профилей безопасности при длительном применении. Например, длительное применение кортикостероидов может привести к гипертензии, диабету, остеопорозу и риску инфекций, в то время как циклофосфамид может привести к бесплодию и раку мочевого пузыря. За более чем 50 лет был одобрен только один новый вид терапии для лечения SLE — белимумаб. Следовательно, существует потребность в более нацеленных средствах для длительного контроля заболевания.

[0006] По результатам предыдущих испытаний фазы 2 лечения SLE с использованием обекселимаба (используемого в данном документе взаимозаменяемо как «XmAb5871» и «HuAMAG7»), антитела к CD19 с увеличенным связыванием FcγRIIb, которое подавляет активацию В-клеток, первичная конечная точка, которая измеряла потерю исходного ответа на стероиды, не была достигнута.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте настоящее изобретение направлено на способ повышения терапевтической эффективности при лечении аутоиммунного заболевания. У субъекта, имеющего SLE, определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR,

ST3GAL5 и USP21. В качестве альтернативы у субъекта, имеющего SLE, определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127). Увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0008] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ определения восприимчивости к лечению аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом. У субъекта определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0009] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ отбора одного или более субъектов-людей для лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов. У одного или более субъектов определяют экспрессию как определяющую увеличенную экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на то, что терапия антителом будет эффективной для субъекта.

[0010] В другом аспекте увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

[0011] В другом аспекте отсутствие увеличения экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1,

CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 не будет эффективным у субъекта.

[0012] В другом аспекте отсутствие увеличения экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет причинять вред субъекту.

[0013] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ повышения терапевтической эффективности при лечении SLE. У субъекта, имеющего SLE, определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0014] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ определения восприимчивости к лечению SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом. У субъекта определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0015] В другом аспекте увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

[0016] В другом аспекте отсутствие увеличения экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1,

CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 не будет эффективным у субъекта.

[0017] В другом аспекте отсутствие увеличения экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет причинять вред субъекту.

[0018] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения SLE или уменьшения ее симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом. Способ включает определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце крови субъекта-человека. Если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, вводят человеческое антитело к CD19. В определенных вариантах осуществления антитело включает модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения или уменьшения симптомов SLE. Субъекта-человека, нуждающегося в этом, отбирают путем определения увеличенной экспрессии биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, вводят человеческое антитело к CD19. В определенных вариантах осуществления антитело включает модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, путем идентификации субъекта как имеющего ткань крови, экспрессирующую повышенный уровень одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. Если субъект идентифицирован как имеющий увеличенную экспрессию одного или более биомаркеров, вводят человеческое антитело к CD19. В определенных вариантах осуществления антитело включает модификацию Fc,

выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0021] В другом аспекте один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A. В дополнительном аспекте один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28. В еще одном дополнительном аспекте один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0022] В другом аспекте один или более биомаркеров выбраны из CD27, APP и их комбинации. В некоторых вариантах биомаркер представляет собой CD27. В некоторых вариантах биомаркер представляет собой APP. В некоторых вариантах биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0023] В других аспектах, если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

[0024] В других аспектах стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

[0025] В других аспектах стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

[0026] В другом аспекте образец крови представляет собой цельную кровь. В качестве альтернативы образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации. В другом варианте образец крови может представлять собой плазмоцитойдные дендритные клетки.

[0027] В другом аспекте раскрыт способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, с помощью терапевтически эффективного количества антитела к CD19. В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; и тяжелую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, где тяжелая цепь содержит аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0028] В другом аспекте раскрыт способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, с помощью терапевтически эффективного количества антитела к CD19, где антитело к CD19 содержит легкую цепь и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 и аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0029] В другом аспекте раскрыт способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, с помощью терапевтически эффективного количества антитела к CD19, где антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

[0030] В другом аспекте терапевтически эффективное количество антитела к CD19 из раскрытого(-ых) способа(-ов) составляет приблизительно 5,0 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 10 доз. В варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 5,0 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 15 доз. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 5,0 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 16 доз.

[0031] В другом аспекте терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 125 мг каждые 7 дней. В варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 125 мг/кг каждые 7 дней в течение по меньшей мере 20 доз. В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 125 мг/кг каждые 7 дней в течение по меньшей мере 30 доз. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 125 мг/кг каждые 7 дней в течение по меньшей мере 32 доз.

[0032] В другом аспекте терапевтически эффективное количество антитела к CD19 из раскрытого(-ых) способа(-ов) составляет приблизительно 250 мг/кг каждые 14 дней. В варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 250 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 10 доз. В другом варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 250 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 15 доз. В дополнительном

варианте осуществления терапевтически эффективное количество антитела к CD19 составляет приблизительно 250 мг/кг каждые 14 дней в течение по меньшей мере 16 доз.

[0033] В другом аспекте антитело к CD19 вводится внутривенно.

[0034] В другом аспекте антитело к CD19 вводится подкожно.

[0035] В еще одном аспекте раскрыто применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, характеризующегося увеличенной экспрессией биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. В еще одном аспекте раскрыто применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 в изготовлении лекарственного препарата для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, характеризующегося увеличенной экспрессией биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; и тяжелую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, где тяжелая цепь содержит аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat. В другом варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

[0036] Описанные в данном документе способы в любой комбинации могут включать отбор субъектов, которые переносят рецидив, или переносят рецидив, или являются рефрактерными к ритуксимабу.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0037] Комплект материалов заявки содержит по меньшей мере один графический материал, выполненный в цвете. Копии публикации данной патентной заявки с цветными графическим(-и) материалом(-ами) будут предоставлены Ведомством при запросе и оплате необходимой пошлины.

[0038] Вышеприведенная сущность изобретения, а также нижеследующее подробное описание настоящего изобретения будет более понятными при прочтении в сочетании с прилагаемыми фигурами. С целью иллюстрации настоящего изобретения на фигурах продемонстрированы варианты осуществления настоящего изобретения. Однако следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается точными показанными схемами, примерами и инструментами.

[0039] На фиг. 1А изображена понижающая регуляция активированной антигеном В-клетки при взаимодействии иммунных комплексов с ингибирующим Fc γ -рецептором, Fc γ RIIb, на поверхности В-клетки.

[0040] На фиг. 1В изображено совместное связывание обекселимабом мембранного белка CD19 и Fc γ RIIb, ассоциированных с В-клеточным рецептором, что приводит к ингибированию многих путей активации в В-клетках.

[0041] На фиг. 2 проиллюстрированы сроки и последовательность событий для клинического испытания.

[0042] На фиг. 3 изображено время до прекращения улучшения (LOI) вплоть до запланированного визита в день 225.

[0043] На фиг. 4 изображено изменение SLEDAI от максимального снижения заболевания до окончания исследования (средняя разница, 95% CI, в момент последнего визита 1,404, p=0,0456).

[0044] На фиг. 5 перечислены аминокислотные последовательности различных переменных областей, константных областей тяжелой цепи, CDR и полноразмерных антител из вариантов осуществления настоящего изобретения.

[0045] На фиг. 6 изображен анализ с перекрестной проверкой для CD27 как единственного биомаркерного прогностического параметра эффективности обекселимаба.

[0046] На фиг. 7А изображена корреляция экспрессии CD27 с генами Т-клеток.

[0047] На фиг. 7В изображена прогнозируемость по Каплану-Мейеру нескольких генов Т-клеток, показывающая, что биомаркеры CD40L, FoxP3, CD28, TCF7 предсказывают эффективность обекселимаба.

[0048] На фиг. 7С показаны гены с самыми высокими темпами экспрессии в базе данных RNAseq PBMC.

[0049] На фиг. 8A-8D показан анализы с перекрестной проверкой для экспрессии А) CD27, В) TCF7, С) FOXP3 и D) CD28 в качестве прогностического параметра эффективности лечения для субъектов, получавших антитело и плацебо.

[0050] На фиг. 9A изображено значительное первоначальное снижение процентной экспрессии CD86 от исходного уровня по сравнению с плацебо в зависимости от времени после введения обекселимаба.

[0051] На фиг. 9B противостолбнячный IgG (ед/мл) демонстрирует ингибирование противостолбнячного ответа для каждой из отдельных когорт в день 21.

[0052] На фиг. 10A–10C показано, что субъекты с SLE, у которых увеличилось время до LOI после введения обекселимаба, характеризуются увеличенной экспрессией APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A соответственно.

[0053] На фиг. 11A–11D показано, что измеренные частоты ответа значительно обогащены среди cDX+ (50%) субъектов по четырем основным конечным точкам (A) SRI-4 (B) SRI-6 (C) LLDAS (D) BICLA на 32 неделе для субъектов, положительных по прогностической модели с двумя биомаркерами CD27 и APP.

[0054] На фиг. 12A–12D изображено, что комбинация двух биомаркеров CD27 и APP является сильным прогностическим фактором для LOI у субъектов с SLE.

[0055] На фиг. 13A–13D показаны фармакодинамические эффекты обекселимаба (нижняя кривая) по сравнению с плацебо (верхняя кривая) у субъектов с SLE, у которых имелись поддающиеся оценке исходные данные транскриптома (RNA-seq) цельной крови, и которые либо завершили исследование без обострения, либо перенесли обострение.

[0056] На фиг. 14A изображена прогнозируемость группы с 40% положительных биомаркеров.

[0057] На фиг. 14B изображена прогнозируемость группы с 60% положительных биомаркеров.

[0058] На фиг. 15A–15Q изображены анализы с перекрестной проверкой для экспрессии А) TRABD2A, В) ST6GAL1, С) ATAD5, D) ATP13A2, E) SLC17A9, F) TBC1D4, G) MAL, H) ACY3, I) DNPH1, J) CNDP2, K) CLCN5, L) CALR, M) ST3GAL5, N) USP21, O) CD40LG, P) FOXP3 и Q) TCF7 как прогностического параметра эффективности для субъектов, получавших антитела и плацебо.

[0059] На фиг. 16А–С показаны дополнительные комбинации биомаркеров из двух генов, четырех генов и 5 генов, которые являются подходящими прогностическими параметрами активности обекселимаба. На фиг. 16А показана 4-генная сигнатура из CD27, TCF7, CCR7 и IL7R. На фиг. 16В показана 2-генная сигнатура из CD27 и TCF7. На фиг. 16С показана 5-генная сигнатура из CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0060] В настоящем изобретении представлены биомаркеры эффективности лечения системной красной волчанки (SLE), способы лечения SLE с помощью антитела к CD19 и композиции, которые могут быть применимы для таких способов.

Определения

[0061] В данном документе описаны несколько определений. Подразумевается, что такие определения охватывают грамматические эквиваленты.

[0062] Если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе, используемые в данном документе и в формуле изобретения, должны включать эквиваленты во множественном числе, а термины во множественном числе включают единственное число.

[0063] Использование «или» подразумевает «и/или», если не указано иное. Кроме того, подразумевается, что использование терминов «содержащий», «имеющий», «включающий», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», является включающим и означает, что могут присутствовать дополнительные элементы, отличные от перечисленных. Также, такие термины, как «элемент» или «компонент», охватывают как элементы и компоненты, содержащие одну единицу, так и элементы и компоненты, содержащие более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

[0064] Поскольку в описанные выше композиции, способы и наборы могут быть внесены различные изменения без отклонения от объема настоящего изобретения, предполагается, что все объекты, содержащиеся в приведенном выше описании и в примерах, приведенных ниже, должно толковаться как иллюстративное, а не в ограничивающем смысле.

[0065] Если представлен диапазон значений, предполагается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятых долей единицы нижнего предела, если контекст явно не предписывает иное, между верхним и нижним пределами этого диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне, охватывается настоящим изобретением. Верхний и нижний пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны и также охватываются

настоящим изобретением с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. В случае если указанный диапазон включает один или оба из пределов, диапазоны, исключаящие один или оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

[0066] «Введенный» или «введение» включает без ограничения доставку в инъекционной форме, такой как, например, внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, подкожный путь, или слизистым путем, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции, или в виде раствора, капсулы или таблетки для приема внутрь.

[0067] «Антитело» означает белок, состоящий из одного или более полипептидов, по сути кодируемых всеми или частью распознанных генов иммуноглобулинов. Распознанные гены иммуноглобулинов, например, у человека, включают генетические локусы каппа (κ), лямбда (λ) цепи и тяжелой цепи, которые вместе составляют бесчисленное множество генов варибельной области, и гены константной области мю (μ), дельта (δ), гамма (γ), сигма (σ) и альфа (α) цепи, которые кодируют изотипы IgM, IgD, IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4), IgE и IgA (IgA1 и IgA2) соответственно. Подразумевается, что антитело в данном документе включает полноразмерные антитела и фрагменты антитела, и оно может относиться к природному антителу из любого организма, сконструированному антителу или антителу, полученному рекомбинантным путем для экспериментальных, терапевтических или других целей.

[0068] «Аутоиммунные заболевания» в данном документе включают отторжение аллогенного островкового трансплантата, очаговую алопецию, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунную болезнь Аддисона, антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA), аутоиммунные заболевания надпочечников, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный миокардит, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунную крапивницу, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, синдром Кастлемана, дерматит, вызванный спру-целиакией, синдром хронической усталости иммунной дисфункции, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, синдром Чарджа-Стросса, рубцовый пемфигоид, синдром CREST, болезнь холодových агглютининов, болезнь Крона, дерматомиозит, дискоидную волчанку, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, дефицит фактора VIII, фибромиалгию-фибромиозит, гломерулонефрит, болезнь Грейвса, болезнь Гийена-Барре, синдром Гудпасчера, болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD), тиреоидит Хашимото, гемофилию А, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопеническую

пурпуру (ИТР), IgA-нейропатию, IgG4-RD, IgM-полинейропатии, иммуноопосредованную тромбоцитопению, ювенильный артрит, болезнь Кавасаки, плантарный лишай, красную волчанку, болезнь Менъера, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, миастению гравис, обыкновенную пузырчатку, пернициозную анемию, узелковый полиартериит, полихрондрит, полигландулярные синдромы, ревматическую полимиалгию, полимиозит и дерматомиозит, первичную агаммаглобинулинемию, первичный билиарный цирроз, псориаз, псориатический артрит, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматоидный артрит, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, отторжение при пересадке солидных органов, синдром жесткого человека, системную красную волчанку, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, язвенный колит, увеит, васкулитиды, такие как герпетиформный дерматит, витилиго и гранулематоз Вегнера.

[0069] «CD19» относится к белку, известному как CD19, имеющему следующие синонимы: В4, антиген В-лимфоцитов CD19, поверхностный антиген В-лимфоцитов В4, CV1D3, дифференцировочный антиген CD19, MGC12802 и поверхностный антиген Т-клеток Leu-12. Одно антитело, которое является специфическим в отношении CD19, представляет собой раскрытое антитело, и оно дополнительно описано ниже. Некоторые дополнительные антитела, специфические в отношении CD19, описаны в WO2005012493 (US7109304), WO2010053716 (US12/266,999) (Immunomedics); WO2007002223 (US US8097703) (Medarex); WO2008022152 (12/377251) и WO2008150494 (Xencor), WO2008031056 (US11/852,106) (Medimmune); WO 2007076950 (US 11/648505) (Merck Patent GmbH); WO 2009/052431 (US12/253895) (Seattle Genetics) и WO2010095031 (12/710442) (Glenmark Pharmaceuticals), WO2012010562 и WO2012010561 (International Drug Development), WO2011147834 (Roche Glycart) и WO 2012/156455 (Sanofi), все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления эти дополнительные антитела могут быть использованы в настоящем изобретении.

[0070] «CDR» или «области, определяющие комплементарность» представляют собой петли в переменных доменах тяжелой цепи и легкой цепи, которые образуют антигенсвязывающий сайт. В целом имеется в общей сложности шесть CDR, по три на тяжелую и легкую цепи, обозначенные как CDR1 VH, CDR2 VH, CDR3 VH, CDR1 VL, CDR2 VL и CDR3 VL.

[0071] «Константная область» антитела означает область антитела, которая кодируется одним из генов константной области легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина. Под «константным участком легкой цепи» или «константной областью легкой цепи» в данном

документе подразумевается область антитела, кодируемая легкими каппа- (Ск) или лямбда- (Сλ) цепями. Константный участок легкой цепи, как правило, содержит одиночный домен и, как определено в данном документе, относится к положениям 108–214 Ск или Сλ, где нумерация соответствует индексу EU. Под «константным участком тяжелой цепи» или «константной областью тяжелой цепи» в данном документе подразумевается область антитела, кодируемая генами мю, дельта, гамма, альфа или эpsilon, определяющая изотип антитела как IgM, IgD, IgG, IgA или IgE соответственно. Для полноразмерных антител IgG константный участок тяжелой цепи, как определено в данном документе, относится к N-концу домена СН1 до С-конца домена СН3, таким образом, включая положения 118–447, где нумерация соответствует индексу EU.

[0072] Под «Fc», или «Fc-областью» подразумевается полипептид, содержащий константную область антитела, за исключением первого домена константной области иммуноглобулина и, в некоторых случаях, части шарнира. Таким образом, Fc относится к последним двум доменам константной области иммуноглобулинов IgA, IgD и IgG и последним трем доменам константной области иммуноглобулинов IgE и IgM и гибкому шарниру на N-конце данных доменов. В случае IgA и IgM Fc может включать J-цепь. В случае IgG Fc содержит домены иммуноглобулина С-гамма-2 и С-гамма-3 (Сγ2 и Сγ3) и шарнир между С-гамма-1 (Сγ1) и С-гамма-2 (Сγ2). Хотя границы Fc-области могут варьироваться, Fc-область тяжелой цепи IgG человека обычно определяется как содержащая остатки С226 или Р230 на своем карбоксильном конце, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat. Fc может относиться к этой области в отдельности или к этой области в контексте Fc-полипептида, как описано ниже.

[0073] «Fc гамма рецептор» или «FcγR» означает любого представителя семейства белков, которые связывают Fc-область антитела IgG и по сути кодируются генами FcγR. У человека данное семейство включает без ограничения FcγRI (CD64), в том числе изоформы FcγRIa, FcγRIb и FcγRIc; FcγRII (CD32), в том числе изоформы FcγRIIa (в том числе аллотипы H131 и R131), FcγRIIb (в том числе FcγRIIb-1 и FcγRIIb-2) и FcγRIIc; а также FcγRIII (CD16), в том числе изоформы FcγRIIIa (в том числе аллотипы V158 и F158) и FcγRIIIb (в том числе аллотипы FcγRIIIb-NA1 и FcγRIIIb-NA2) (Jefferis *et al.*, 2002, *Immunol Lett* 82:57–65, полностью включенная посредством ссылки), а также любые неисследованные FcγR человека или изоформы или аллотипы FcγR. FcγR может происходить из любого организма, включая без ограничения людей, мышей, крыс, кроликов и обезьян. FcγR мыши включают без ограничения FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) и FcγRIII-2 (CD16-2), а также любые неисследованные FcγR мыши или изоформы или аллотипы FcγR.

[0074] «Модификация» означает изменение физических, химических или свойств последовательности белка, полипептида, антитела или иммуноглобулина. Модификации, описанные в данном документе, включают аминокислотные модификации и модификации гликоформ.

[0075] «Аминокислотная модификация» означает аминокислотную замену, вставку и/или делецию в полипептидной последовательности. Под термином «аминокислотная замена» или «замена» в данном документе подразумевается замещение аминокислоты в конкретном положении исходной полипептидной последовательности другой аминокислотой. Например, замена S267E относится к варианту полипептида, в данном случае к варианту константного участка тяжелой цепи, в котором серин в положении 267 замещен на глутаминовую кислоту. Под термином «аминокислотная вставка» или «вставка», используемым в данном документе, подразумевается добавление аминокислоты в конкретном положении исходной полипептидной последовательности. Под термином «аминокислотная делеция» или «делеция», используемым в данном документе, подразумевается удаление аминокислоты в конкретном положении исходной полипептидной последовательности.

[0076] «Исходный полипептид», «исходный белок», «исходный иммуноглобулин», «полипептид-предшественник», «белок-предшественник» или «иммуноглобулин-предшественник» означает немодифицированный полипептид, белок или иммуноглобулин, который впоследствии модифицируют для получения варианта, *например*, любой полипептид, белок или иммуноглобулин, который служит шаблоном и/или основой для по меньшей мере одной аминокислотной модификации, описанной в данном документе. Исходный полипептид может представлять собой встречающийся в природе полипептид или вариант или сконструированную версию встречающегося в природе полипептида. Исходный полипептид может относиться к полипептиду самому по себе, композициям, которые содержат исходный полипептид, или к аминокислотной последовательности, которая его кодирует. Соответственно, под «исходным Fc-полипептидом», используемым в данном документе, подразумевается Fc-полипептид, который модифицирован для получения варианта Fc-полипептида, а под «исходным антителом», используемым в данном документе, подразумевается антитело, которое модифицировано для получения варианта антитела (*например*, исходное антитело может включать без ограничения белок, содержащий константную область встречающегося в природе Ig).

[0077] «Полипептид» или «белок» означает по меньшей мере две соединенные ковалентной связью аминокислоты, при этом термин включает белки, полипептиды, олигопептиды и пептиды.

[0078] «Процентная (%) идентичность аминокислотной последовательности» в отношении белковой последовательности определяется как процентная доля аминокислотных остатков в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотным остаткам в конкретной (исходной) последовательности после выравнивания последовательностей и введения гэпов, при необходимости, для достижения максимальной процентной идентичности последовательности, и без учета любых консервативных замен как части идентичности последовательности. Выравнивание для целей определения процентной идентичности аминокислотной последовательности может быть достигнуто различными способами, доступными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, BLAST-2, ALIGN или Megalign (DNASTAR). Специалисты в данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, в том числе любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Одна конкретная программа представляет собой программу ALIGN-2, изложенную в абзацах [0279]–[0280] публикации заявки на патент США № 20160244525, настоящим включенной посредством ссылки.

[0079] Идентичность последовательностей между двумя подобными последовательностями (например, переменными доменами антитела) можно измерить с помощью таких алгоритмов, как алгоритм Smith, T.F. & Waterman, M. S. (1981) «Comparison Of Biosequences», *Adv. Appl. Math.* 2:482 [алгоритм локальной гомологии]; Needleman, S. B. & Wunsch, C D. (1970) «A General Method Applicable To The Search For Similarities In The Amino Acid Sequence Of Two Proteins», *J. Mol. Biol.* 48:443 [алгоритм выравнивания областей гомологии], Pearson, W. R. & Lipman, D. J. (1988) «Improved Tools For Biological Sequence Comparison», *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 85:2444 [способ поиска сходства]; или Altschul, S. F. et al, (1990) «Basic Local Alignment Search Tool», *J. Mol. Biol.* 215:403–10, алгоритм «BLAST», см. <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>. При применении любого из вышеупомянутых алгоритмов используются параметры по умолчанию (для длины окна, штрафа за гэп и т. д.). В одном варианте осуществления идентичность последовательностей определяют с помощью алгоритма BLAST с использованием параметров по умолчанию.

[0080] Степень идентичности между аминокислотной последовательностью по настоящему изобретению («последовательность изобретения») и исходной аминокислотной последовательностью рассчитывается как число точных совпадений в выравнивании двух последовательностей, деленное на длину «последовательности изобретения» или длину исходной последовательности, в зависимости от того, какая из них короче. Результат выражают в виде

процентной идентичности. В некоторых вариантах осуществления две или более аминокислотные последовательности идентичны на по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления две или более аминокислотные последовательности идентичны на по меньшей мере 95%, 97%, 98%, 99% или даже 100%.

[0081] «Положение» означает местоположение в последовательности белка. Положения могут быть пронумерованы последовательно или в соответствии с установленным форматом, например индексом EU по Kabat. Например, положение 267 является положением в человеческом антителе IgG1.

[0082] Термин «остаток» означает положение в белке и ассоциированную с ним индивидуальную аминокислоту. Например, серин 267 (также упоминаемый как Ser267, также упоминаемый как S267) представляет собой остаток в человеческом антителе IgG1.

[0083] «Синергия», «синергизм» или «синергический» означают больше, чем ожидаемый аддитивный эффект от комбинации. «Синергия», «синергизм» или «синергический» означают эффект от комбинации.

[0084] «Терапевтически эффективное количество» соединения или комбинации представляет собой дозу, вызывающую эффект, для которого ее вводили. Доза может излечить, облегчить или частично остановить клинические проявления данного заболевания или нарушения и его осложнений. Точная доза будет зависеть от цели лечения, а также от веса и общего состояния здоровья субъекта-человека, и ее способен определить специалист в данной области техники с помощью известных методик. Будет понятно, что определение соответствующей дозировки может быть достигнуто с помощью обычных экспериментов, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, все это находится в пределах обычных навыков квалифицированного врача или клинического ученого.

[0085] «Вариабельная область» означает область иммуноглобулина, которая содержит один или более доменов Ig, по сути кодируемых любым из генов V κ , V λ и/или V H , которые составляют генетические локусы каппа-, лямбда- и тяжелой цепи иммуноглобулина соответственно.

[0086] «Раскрытое антитело» представляет собой антитело к CD19. Человеческое антитело к CD19 включает модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat. Раскрытое антитело может иметь CDR, легкую цепь и последовательности тяжелой цепи, описанные в данном документе. Пример аминокислотной последовательности

вариабельных доменов представлен на фиг. 5. Аминокислотная последовательность Fc-областей тяжелой и легкой цепи раскрытого антитела представлена на фиг. 5. Раскрытое антитело описано в патенте США № 8063187, который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Раскрытое антитело было изучено в клинических испытаниях на людях при системной красной волчанке (SLE).

[0087] Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, также можно применять при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения, далее описаны репрезентативные иллюстративные способы и материалы описаны.

[0088] Настоящее изобретение направлено на способ повышения терапевтической эффективности при лечении SLE. У субъекта, имеющего SLE, определяют экспрессию одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. Увеличенная экспрессия является прогностическим фактором эффективности лечения с помощью раскрытого антитела. Раскрытое антитело можно вводить субъекту.

Биомаркеры и их идентификация

[0089] Настоящее изобретение направлено на один или более биомаркеров, которые можно применять для оценки того, характеризуется ли субъект-человек с диагнозом SLE большим числом дней до прекращения улучшения (LOI) после введения терапевтического антитела к CD19 с повышенным связыванием Fc с FcγIIb. LOI относится к обострениям, которые возникают у пациентов. LOI может представлять собой повышение SLEDAI на ≥ 4 пункта или новый показатель BILAG A или B и намерение врача проводить лечение препаратами экстренной помощи. Отсутствие потери LOI относится к поддержанию улучшения.

[0090] Кроме того, настоящее изобретение направлено на один или более биомаркеров, которые можно применять для оценки того, характеризуется ли субъект-человек с диагнозом SLE или более одного или более биомаркеров к терапевтическому антителу к CD19 с повышенным связыванием Fc с FcγIIb и следует ли ему не вводить данное антитело.

[0091] Увеличенный уровень экспрессии биомаркера относится к статистически значимой более высокой экспрессии на исходном уровне до введения лекарственного

средства, что коррелирует с увеличенным временем до прекращения улучшения. Статистически значимыми считаются р-значения менее 0,05. Статистически значимое увеличение может быть основано на переменных, включая число протестированных субъектов или конкретный способ обнаружения или измерения. При обстоятельствах, когда обнаруживают несколько биомаркеров, р-значения менее 0,05 для комбинации биомаркеров можно считать статистически значимыми. Увеличенная экспрессия может быть по сравнению с экспрессией у контрольной группы, такой как группа плацебо в исследовании.

[0092] В случаях, когда более длительное время до LOI соответствует более высокой экспрессии биомаркера на исходном уровне, этот биомаркер отдельно или в комбинации с одним или более другими биомаркерами может обнаруживаться или измеряться как часть любого способа, описанного в данном документе.

[0093] В таблице 1 изображены биомаркеры, которые характеризуются более высоким уровнем экспрессии на исходном уровне, исходя из конечной точки «время до наступления явления LOI». Регрессию Кокса использовали для оценки отношений рисков (HR) - относительной вероятности прекращения улучшения среди субъектов, получавших обекселимаб, в сравнении с субъектами, получавшими плацебо, в любой заданный момент времени. Р-значения, ассоциированные с меньшими HR у RNAhigh (cDx+) в сравнении с RNAlow (cDx-), использовали для ранжирования прогнозируемости генов-кандидатов. Для оценки генерализуемости процедуры прогнозирования и надежности модели использовали пятикратную перекрестную проверку и взятие подвыборок.

Таблица 1

Биомаркер	р-значение взаимодействия	Отношение рисков, положительные по биомаркерам	Отношение рисков, отрицательные по биомаркерам	Отсечение
APP	6,61E-05	0,115131869	2,065879062	24,50317
CD27	0,000381893	0,147459589	1,76595559	37,81024
TRABD2A	0,000948814	0,147082432	1,626820701	44,12328
ST6GAL1	0,00168262	0,192795103	1,389039921	124,0642
ATAD5	0,00249922	0,218080508	1,441092263	1,298641
ATP13A2	0,002777517	0,193547303	1,315763375	10,53048
SLC17A9	0,003018473	0,199037038	1,504572425	2,192007
TBC1D4	0,003273496	0,18963114	1,424992809	14,64852
MAL	0,004224301	0,20608495	1,37106977	44,12626

Биомаркер	p-значение взаимодействия	Отношение рисков, положительные по биомаркерам	Отношение рисков, отрицательные по биомаркерам	Отсечение
ACY3	0,004651756	0,242916049	1,241810481	0,207773
DNPH1	0,005937239	0,189611029	1,298320686	12,58014
CNDP2	0,007164007	0,194293436	1,194129953	55,52997
CLCN5	0,007682673	0,257656447	1,11816625	1,973067
CALR	0,007707503	0,246468741	1,223506022	111,0891
ST3GAL5	0,008794551	0,218003642	1,195701165	24,56635
CD40LG	0,037267256	0,28922067	1,163225104	12,13703
CD28	0,00779928	0,309620025	1,133954366	21,7305
FOXP3	0,025462909	0,258264408	1,053996092	3,168203
TCF7	0,042302503	0,313697068	1,082347335	198,4939
USP21	9.91E-05	0,111970154	1,851032638	11,62798

[0094] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. В некоторых вариантах более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии двух или более, в качестве альтернативы трех или более, в качестве альтернативы четырех или более, в качестве альтернативы пяти или более, в качестве альтернативы шести или более, в качестве альтернативы семи или более, в качестве альтернативы восьми или более, в качестве альтернативы девяти или более, в качестве альтернативы десяти или более, или каждого биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0095] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии двух или более, в качестве альтернативы трех или более, в качестве альтернативы четырех или более, в качестве альтернативы пяти или более, в качестве

альтернативы шести или более, в качестве альтернативы семи или более, в качестве альтернативы восьми или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0096] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии двух или более, в качестве альтернативы трех или более, в качестве альтернативы четырех или более одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD27. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера TCF7. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD40LG. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера FOXP3. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD28. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28.

[0097] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNP1, CNBP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127). В некоторых вариантах более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии двух или более, в качестве альтернативы трех или более, в качестве альтернативы четырех или более, в качестве альтернативы пяти или более, в качестве альтернативы шести или более, в качестве альтернативы семи или более, в качестве альтернативы восьми или более, в качестве альтернативы девяти или более, в качестве альтернативы десяти или более, или каждого биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123),

MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNP1, CNBP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127).

[0098] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах, после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера APP. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера IL-3RA. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера IL-3RA (CD123). В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии биомаркера MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и одного или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до прекращения улучшения (LOI) соответствует увеличенной экспрессии комбинации биомаркеров CD27 и APP.

[0099] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD27. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера TCF7. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD40LG. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера FOXP3. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CD28.

[0100] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера APP. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера IL-3RA. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии каждого из биомаркеров APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0101] В некоторых вариантах биомаркер выбран из одного или более из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера TRABD2A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера ST6GAL1. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера ATAD5. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера ATP13A2. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера SLC17A9. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера TBC1D4. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера MAL. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера ACY3. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера DNPH1. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CNDP2, CLCN5. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера CALR. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера ST3GAL5. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии биомаркера USP21.

[0102] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и одного или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A. В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии комбинации биомаркеров CD27 и APP.

[0103] В некоторых вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии одного или более из CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28.

[0104] В альтернативных вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии CD27 и TCF7. В других вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии CD27, TCF7, CCR7 и IL7R. В альтернативных вариантах после введения антитела субъекту более длительное время до LOI соответствует увеличенной экспрессии CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28.

[0105] В некоторых вариантах определение уровня экспрессии нескольких биомаркеров может быть более надежным, чем определение уровня экспрессии одного биомаркера. Это особенно верно, когда гены, ассоциированные с биомаркерами, находятся в разных клеточных путях. Например, уровень экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и одного или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, обеспечивают надежное прогнозирование. В некоторых вариантах можно определять уровень экспрессии трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более или десяти или более биомаркеров.

[0106] Антитела, вводимые в данном документе, уменьшают число В-клеток у подвергаемых лечению пациентов с SLE. Антитела дополнительно снижают РНК-маркеры циркулирующих общих и активированных В-клеток, а также плазматических клеток. Анализ генной экспрессии указывает на дополнительное участие как рDC, так и Т-клеток в ответах на обекселимаб. APP на высоком уровне экспрессируется в рDC. Экспрессия CD27 была высоко коррелирующей с другими каноническими сигнатурными генами покоящихся Т и Tscm (TCF7, CD28, CCR7, IL-7R) у субъектов с SLE.

[0107] Биомаркеры, упомянутые в данном документе, можно найти, например, по номеру доступа NCBI, номеру GI и т. п.

[0108] Уровень экспрессии биомаркера может быть определен на основе цельной крови. В качестве альтернативы, экспрессия может быть измерена в различных типах клеток, которые отделены, выделены и/или их концентрация в образце увеличена. В некоторых вариантах экспрессия биомаркеров может быть определена на основе образцов цельной крови. В некоторых дополнительных вариантах образцы могут включать выделенные моноклеарные клетки периферической крови (PBMC) или выделенные Т-клетки, такие как выделенные CD8⁺ клетки или выделенные CD4⁺ Т-клетки, используемые в способах из предшествующего уровня техники. После сбора образцов образец может быть подвергнут обработке, такой как лизис клеток и/или добавление одного или более ферментов для ингибирования разрушения РНК в образце цельной крови. В некоторых вариантах экспрессия биомаркеров может быть определена на основе Т-клеток, плазмобластов и их комбинаций. В некоторых вариантах экспрессия биомаркеров может быть определена на основе дендритных клеток, таких как плазмоцитоподобные дендритные клетки.

[0109] Другой аспект настоящего изобретения представляет собой способ лечения SLE у индивидуума, нуждающегося в этом, путем введения терапевтически эффективного количества антитела, специфического для CD19. В определенных вариантах осуществления у индивидуума экспрессируются один или более биомаркеров, раскрытых в данном документе.

[0110] Еще одним аспектом настоящего изобретения является применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией любого из биомаркеров, раскрытых в данном документе. В еще одном аспекте настоящего изобретения представлено применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 в изготовлении лекарственного препарата для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией любого из биомаркеров, раскрытых в данном документе.

[0111] Как дополнительно описано в примерах ниже, было неожиданно обнаружено, что определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, раскрытых в данном документе, обеспечивает увеличенную эффективность одного из раскрытых антител при лечении SLE. В некоторых вариантах субъекты-люди с увеличенной экспрессией одного или более биомаркеров характеризовались увеличенным временем до прекращения улучшения (LOI). В некоторых вариантах субъекты-люди с увеличенной экспрессией одного или более биомаркеров не испытывали прекращения улучшения так часто, как субъекты-люди без увеличенной экспрессии одного или более

биомаркеров. В некоторых дополнительных вариантах субъекты-люди, у которых не наблюдалось увеличения экспрессии одного или более биомаркеров, показали уменьшенное время до LOI.

[0112] Существует множество подходящих способов, которые можно применять для определения уровня экспрессии биомаркера.

[0113] Например, уровень экспрессии одного или более биомаркеров можно сравнить с набором данных, полученных от группы. Для сравнения можно применять модель линейной регрессии. В другом примере уровень экспрессии биомаркера можно сравнить с пороговым уровнем для каждого рассматриваемого гена. Подходящий пороговый уровень для гена может быть определен, например, с использованием данных по экспрессии, полученных с помощью qPCR, и способов машинного обучения (таких как метод логистической регрессии, метод опорных векторов или метод на основе дерева поиска решений) для установления оптимального порога экспрессии, который позволяет максимально разделить субъектов.

[0114] В качестве альтернативы как контрольное значение можно применять медианный уровень экспрессии одного или более биомаркеров, при этом группу составляли субъекты, предпочтительно по меньшей мере 100, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 10 субъектов. В этом случае уровень экспрессии биомаркеров выше медианного может указывать на то, что антитело, описанное в данном документе, следует вводить субъекту. Если уровень экспрессии одного или более биомаркеров ниже медианного уровня экспрессии биомаркеров, это может указывать на то, что антитело, описанное в данном документе, не следует вводить субъекту. В качестве альтернативы медианный уровень экспрессии каждого из рассматриваемых генов в образцах, полученных от группы субъектов, такой как по меньшей мере 100, по меньшей мере 50 или по меньшей мере 10 субъектов, можно использовать как контроль, при этом группу составляют субъекты.

[0115] Уровень экспрессии биомаркеров можно определить любым удобным путем, и в данной области техники известно множество подходящих методик. Например, подходящие методики включают количественную ПЦР в реальном времени (RT-qPCR), цифровую ПЦР, микроматричный анализ, полнотранскриптомное секвенирование методом дробовика (RNA-SEQ), секвенирование РНК с помощью максимизации ожидания (RSEM) и прямой мультиплексный анализ геной экспрессии. Следовательно, способ по настоящему изобретению может включать приведение образца цельной крови, полученного от субъекта, в контакт с реагентом, подходящим для определения уровней экспрессии биомаркера, *например*, реагентом или реагентами, подходящими для определения уровня экспрессии двух или более указанных генов с использованием RT-qPCR, цифровой ПЦР, микроматричного

анализа, полнотранскриптомного секвенирования методом дробовика, прямого мультиплексного анализа генной экспрессии, ELISA, белковых чипов, проточной цитометрии, масс-спектрометрии или вестерн-блоттинга. Например, реагент может представлять собой пару или пары праймеров на основе нуклеиновых кислот, подходящих для определения уровня экспрессии одного или более указанных генов с использованием RT-qPCR, цифровой ПЦР или полнотранскриптомного секвенирования методом дробовика. В качестве альтернативы реагент может представлять собой антитело, подходящее для определения уровня экспрессии указанного одного или более генов с использованием ELISA или вестерн-блоттинга. Предпочтительно уровень экспрессии указанных генов определяют с использованием RT-qPCR, цифровой ПЦР, микроматричного анализа, полнотранскриптомного секвенирования методом дробовика или прямого мультиплексного анализа генной экспрессии. Наиболее предпочтительно уровень экспрессии указанных генов определяют с использованием RT-qPCR.

[0116] RT-qPCR позволяет проводить амплификацию и одновременное количественное определение целевой молекулы ДНК. Для анализа уровня генной экспрессии с использованием RT-qPCR вначале можно выделить общую мРНК из образца цельной крови и проводить обратную транскрипцию в кДНК с помощью обратной транскриптазы. Например, уровень мРНК можно определить с использованием, *например*, анализов генной экспрессии Taqman (Applied Biosystems) на приборе ABI PRISM 7900HT в соответствии с инструкциями производителя. Затем можно рассчитать относительное содержание транскриптов путем сравнения со стандартной кривой.

[0117] Для обнаружения биомаркеров также можно использовать цифровую ПЦР. Цифровая ПЦР использует разделение образца ДНК или кДНК на зависимых отдельных параллельных реакций ПЦР; некоторые из этих реакций включают целевую молекулу (положительные), а другие не включают (отрицательные). Одиночная молекула может быть амплифицирована миллион раз или больше. Во время амплификации для обнаружения специфических для последовательности мишеней используется химические взаимодействия TaqMan® с мечеными красителем зондами. При отсутствии целевой последовательности сигнал не накапливается. После проведения ПЦР-анализа долю отрицательных реакций используют для абсолютного подсчета числа целевых молекул в образце, без необходимости использования стандартов или эндогенных контролей. Применение нанофлюидного чипа предоставляет удобный и простой механизм для параллельного проведения тысяч реакций ПЦР. В каждую лунку загружают смесь из образца, мастер-смеси и реагентов для анализа TaqMan® и анализируют для обнаружения присутствия (положительный) или отсутствия

(отрицательный) сигнала конечной точки. Для учета лунок, в которые могли попасть более одной молекулы целевой последовательности, применяется поправочный коэффициент с использованием модели Пуассона.

[0118] В RNA-SEQ используется секвенирование нового поколения (NGS) для обнаружения и количественного определения РНК в биологическом образце в определенный момент времени. Библиотеку РНК получают, транскрибируют, фрагментируют, секвенируют, вновь собирают и количественно определяют последовательность или последовательности, представляющие интерес.

[0119] В технологии NanoString используются уникальные молекулярные штрих-коды с цветовой кодировкой, которые могут гибридизироваться напрямую с различными типами целевых молекул нуклеиновых кислот, и она предлагает экономически эффективный путь для анализа уровней экспрессии вплоть до 800 генов одновременно, при этом его чувствительность сравнима с qPCR.

[0120] В Flow-FISH для РНК используется проточная цитометрия для определения относительного содержания целевой мРНК в пределах образца с использованием флуоресцентно меченых олигонуклеотидов РНК. Эта методика описана, например, в Porichis *et al.*, *Nat Comm* (2014) 5:5641. Преимущество этой методики заключается в том, что ее можно использовать без необходимости разделения клеток, присутствующих в образце.

[0121] Микроматрицы дают возможность сравнить генную экспрессию в двух образцах. Сначала выделяют общую РНК, *например*, из РВМС или цельной крови с использованием, например, Trizol или мини-набора RNeasy (Qiagen). Затем выделенную общую РНК подвергают обратной транскрипции в двухнитевую кДНК с использованием обратной транскриптазы и праймеров поли-Т и метят, *например*, с использованием Cy3- или Cy5-dCTP. Затем соответствующие образцы, меченные Cy3 и Cy5, объединяют и гибридизируют с изготовленными на заказ микроматрицами, покрытыми олигонуклеотидами, состоящими из зондов, представляющих подходящие гены и контрольные признаки, такими как микроматрица, описанная в (Willcocks *et al.*, *J Exp Med* 205, 1573–82, 2008). Образцы можно гибридизировать в двух повторностях, с использованием стратегии замены красителей, против общей эталонной РНК, полученной из объединенных образцов РВМС или цельной крови. После гибридизации матрицы промывают и сканируют, *например*, на сканере Agilent G2565B. Подходящие альтернативы для стадий, описанных выше, хорошо известны в данной области техники и будут очевидны специалисту. Затем полученные сырые данные микроматриц можно проанализировать с использованием подходящих способов для определения относительной экспрессии любого из генов CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28,

APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, CCR7, IL7R и USP21.

[0122] Твердофазные иммуноферментные анализы (ELISA) позволяют определить относительные количества белков, присутствующих в образце. Сначала образец иммобилизуют на твердой подложке, такой как полистироловый титровальный микропланшет, либо напрямую, либо с помощью антитела, специфического для представляющего интерес белка. После иммобилизации антиген обнаруживают с использованием антитела, специфического для целевого белка. Первичное антитело, используемое для обнаружения целевого белка, может быть помечено для обеспечения обнаружения, или первичное антитело можно обнаруживать с использованием соответствующим образом помеченного вторичного антитела. Например, антитело может быть помечено путем конъюгирования антитела с репортерным ферментом. В этом случае планшет проявляют путем добавления подходящего ферментативного субстрата для получения видимого сигнала. Интенсивность сигнала зависит от количества целевого белка, присутствующего в образце.

[0123] Белковые чипы, также называемые белковыми матрицами или белковыми микроматрицами, позволяют определить относительные количества белков, присутствующих в образце. На чип могут быть прикреплены различные молекулы захвата. Примеры включают антитела, антигены, ферментативные субстраты, нуклеотиды и другие белки. Белковые чипы также могут содержать молекулы, которые связываются с различными белками. Белковые чипы хорошо известны в данной области техники, и коммерчески доступны множество различных белковых чипов.

[0124] Вестерн-блоттинг также позволяет определить относительные количества белков, присутствующих в образце. Сначала белки, присутствующие в образце, разделяют с использованием гель-электрофореза. Затем белки переносят на мембрану, например, нитроцеллюлозную мембрану или мембрану из PVDF, и обнаруживают с использованием моноклональных или поликлональных антител, специфических в отношении целевого белка. Множество различных антител являются коммерчески доступными, и способы получения антител к заданному целевому белку также хорошо известны в данной области техники. Чтобы обеспечить обнаружение, антитела, специфические в отношении представляющего(-их) интерес белка(-ов), или подходящие вторичные антитела, например, могут быть связаны с ферментом-репортером, который запускает колориметрическую реакцию и приводит к формированию цвета при контакте с соответствующим субстратом. Другие ферменты-репортеры включают пероксидазу хрена, которая приводит к

хемиллюминесценции при обеспечении соответствующего субстрата. Антитела также могут быть помечены с помощью подходящих радиоактивных или флуоресцентных меток. В зависимости от используемой метки уровни белка можно определять с использованием денситометрии, спектрофотометрии, фотопленки, рентгеновской пленки или фотосенсора.

[0125] Проточная цитометрия обеспечивает возможность определять относительные количества белков, присутствующих, *например*, в РВМС или образце цельной крови, полученном от субъекта. Проточную цитометрию также можно использовать для обнаружения или измерения уровня экспрессии представляющего интерес белка на поверхности клеток. Обнаружение белков и клеток с использованием проточной цитометрии обычно предполагает сначала присоединение флуоресцентной метки к представляющему интерес белку или клетке. Флуоресцентная метка может представлять собой, например, флуоресцентно меченное антитело, специфическое в отношении представляющих интерес белка или клетки. Множество различных антител являются коммерчески доступными, и способы получения антител, специфических в отношении представляющего интерес белка также хорошо известны в данной области техники.

[0126] Масс-спектрометрия, *например*, масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI), обеспечивает возможность идентификации белков, присутствующих в образце, полученном от субъекта, с использованием, *например*, фингерпринтинга масс пептидов. Перед масс-спектрометрией белки, присутствующие в образце, можно выделить с помощью гель-электрофореза, *например*, SDS-PAGE, эксклюзионной хроматографии или двумерного гель-электрофореза.

Наборы

[0127] Также раскрыт набор для применения в определении одного или более биомаркеров. Набор может включать реагенты для установления уровней экспрессии биомаркера(-ов). Набор может включать реагенты для установления уровня экспрессии трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более, восьми или более, девяти или более или десяти или более биомаркеров. Например, реагенты могут представлять собой реагенты, подходящие для установления экспрессии рассматриваемых генов с помощью любой методики, описанной в данном документе, такой как RT-qPCR, цифровая ПЦР, микроматричный анализ, полнотранскриптомное секвенирование методом дробовика или прямой мультиплексный анализ генов экспрессии. Например, набор может включать праймеры, подходящие для установления уровня экспрессии рассматриваемых генов с использованием, *например*, RT-qPCR, цифровой ПЦР, полнотранскриптомного секвенирования методом дробовика или прямого мультиплексного анализа генов

экспрессии. Разработка подходящих праймеров является стандартной и вполне по силам квалифицированному специалисту. Набор для прямого мультиплексного анализа генной экспрессии может дополнительно или в качестве альтернативы включать флуоресцентные зонды для установления уровня экспрессии рассматриваемых генов. В дополнение к реагентам для обнаружения набор может также включать реагенты для экстракции РНК и/или реагенты для осуществления обратной транскрипции РНК в кДНК.

[0128] Набор может также включать одно или более изделий и/или реагентов для выполнения способа, такие как буферные растворы, и/или средства для получения тестового образца самого по себе, *например*, средства для получения и/или выделения образца и контейнеры для обработки образца (такие компоненты обычно являются стерильными). Набор может включать инструкции по применению набора в способе оценки целесообразности введения субъекту антитела, описанного в данном документе.

Примеры антител к CD19

[0129] В различных аспектах антитело к CD19 имеет аминокислотную модификацию S267E в Fc-области, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat. В различных аспектах антитело к CD19 имеет аминокислотную модификацию L328F в Fc-области. В различных аспектах антитело к CD19 имеет аминокислотные модификации S267E и L328F в Fc-области, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0130] В варианте осуществления антитело к CD19 предусматривает антитело, которое связывается с тем же эпитопом, что и антитело, содержащее легкую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; и тяжелую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, где тяжелая цепь содержит аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0131] В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; и тяжелую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, где тяжелая цепь содержит аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0132] В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 и аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0133] В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

[0134] В варианте осуществления антитело к CD19 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, в качестве альтернативы по меньшей мере 95%, в качестве альтернативы по меньшей мере 96%, в качестве альтернативы по меньшей мере 97%, в качестве альтернативы по меньшей мере 98%, в качестве альтернативы по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, в качестве альтернативы по меньшей мере 95%, в качестве альтернативы по меньшей мере 96%, в качестве альтернативы по меньшей мере 97%, в качестве альтернативы по меньшей мере 98%, в качестве альтернативы по меньшей мере 99% идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью под SEQ ID NO: 9.

Комбинации, фармацевтические препараты и фармацевтические композиции

[0135] Настоящее изобретение также относится к комбинациям, фармацевтическим препаратам и фармацевтическим композициям, содержащим описанные комбинации.

[0136] Термины «в комбинации с» и «совместное введение» не ограничиваются введением средств точно в одно и то же время. Вместо этого подразумевается, что антитело к CD19, раскрытое в данном документе, и другую молекулу вводят в такой последовательности и в пределах такого временного интервала, что они могут действовать вместе с обеспечением пользы, которая увеличена по сравнению с лечением только антителом к CD19. В некоторых вариантах осуществления оба компонента вводят одновременно, при этом оба компонента (лекарственные средства) активны в организме субъекта-человека в одно и то же время. Такие молекулы подходящим образом присутствуют в комбинации в количествах, которые являются эффективными для предполагаемой цели. Опытный врач способен определить эмпирически или с учетом фармакокинетики и механизмов действия средств, соответствующую дозу или

дозы каждого терапевтического средства, а также соответствующие сроки и способы введения.

[0137] В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция. Предусмотрены фармацевтические композиции, где антитело является специфическим в отношении CD19. Составы на основе антител к CD19, раскрытые в данном документе, готовят для хранения путем смешивания указанного антитела к CD19, характеризующегося требуемой степенью чистоты, с необязательными фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-ое изд., под ред. Osol, A., 1980, включено полностью посредством ссылки), в форме лиофилизированных составов или водных растворов. Составы, применяемые для введения *in vivo*, могут быть стерильными. Этого легко добиться путем фильтрации через мембраны для стерилизующей фильтрации или с помощью других способов.

[0138] Специфические для CD19 антитела, раскрытые в данном документе, также можно составлять в виде иммунолипосом. Липосома представляет собой небольшую везикулу, содержащую различные типы липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которая применима для доставки терапевтического средства в организм млекопитающего. Липосомы, содержащие антитело к CD19, получают с помощью способов, известных в данной области техники, таких как описаны в Epstein *et al.*, 1985, *Proc Natl Acad Sci USA*, 82:3688; Hwang *et al.*, 1980, *Proc Natl Acad Sci USA*, 77:4030; US 4485045; US 4544545 и PCT WO 97/38731, все из которых включены в полном объеме посредством ссылки. Липосомы с увеличенным временем циркуляции раскрыты в патенте США № 5013556, включенном в полном объеме посредством ссылки. Компоненты липосомы обычно расположены в виде бислоистой структуры, аналогично расположению липидов в биологических мембранах. В частности, применимые липосомы можно получать с помощью способа обращенно-фазового испарения с применением липидной композиции, содержащей фосфатидилхолин, холестерин и PEG-derivatизированный фосфатидилэтаноламин (PEG-PE). Липосомы экструдируют через фильтры с определенным размером пор с получением липосом требуемого диаметра. Химиотерапевтическое средство или другое терапевтически активное средство необязательно содержится внутри липосомы (Gabizon *et al.*, 1989, *J National Cancer Inst* 81:1484, включенный в полном объеме посредством ссылки).

[0139] Антитело к CD19 и другие терапевтически активные средства также могут быть захвачены в микрокапсулы, полученные с помощью способов, в том числе без ограничения методик коацервации, межфазной полимеризации (например, с использованием гидроксиметилцеллюлозных или желатиновых микрокапсул или поли-(метилметакрилатных)

микрокапсул), коллоидных систем доставки лекарственных средств (например, липосом, альбуминовых микросфер, микроэмульсий, наночастиц и микрокапсул) и макроэмульсий. Такие методики раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-ое изд., под ред. Osol, A., 1980, включенном в полном объеме посредством ссылки. Можно получать препараты с замедленным высвобождением. Подходящие примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, при этом матрицы находятся в виде формованных изделий, *например*, пленок или микрокапсул. Примеры матриц с замедленным высвобождением включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды (патент США № 3773919, включен в полном объеме посредством ссылки), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, неразлагаемый этилен-винилацетат, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как Lupron Depot® (которые представляют собой инъекционные микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и леупролида ацетата), поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту и ProLease® (коммерчески доступный от Alkermes), который представляет собой систему доставки на основе микросфер, состоящую из требуемой биоактивной молекулы, включенной в матрицу из сополимера DL-лактида и гликолида (PLG).

[0140] В варианте осуществления специфические для CD19 антитела, раскрытые в данном документе, предназначены для внутривенного (IV) введения или подкожного (SC) введения. Обычно состав для IV или SC введения содержит антитело к CD19, один или более буферов, один или более модификаторов тоничности, один или более растворителей и одно или более поверхностно-активных веществ.

[0141] В вариантах осуществления состав для внутривенного введения содержит антитело к CD19 в количестве от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг на мл. Количество антитела к CD19 может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг на мл, или от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг на мл, или от приблизительно 1 мг до приблизительно 50 мг на мл.

[0142] В варианте осуществления состав для SC содержит антитело к CD19 в количестве от приблизительно 100 мг до приблизительно 250 мг на мл. Количество антитела к CD19 может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг на мл, или от приблизительно 50 мг до приблизительно 250 мг на мл, или от приблизительно 100 мг до приблизительно 250 мг на мл. В некоторых вариантах осуществления количество антитела к CD19 составляет приблизительно 125 мг на мл. В некоторых вариантах антитело к CD19 можно вводить в количестве от 200 мг до 300 мг каждые 14 дней. В некоторых вариантах

антитело к CD19 можно вводить в дозе 250 мг SC каждые 14 дней. В некоторых вариантах антитело к CD19 можно вводить в количестве от 100 мг до 150 мг SC каждые 14 дней. В некоторых вариантах антитело к CD19 можно вводить в дозе 120 мг SC каждые 14 дней.

[0143] Для лечения субъекта-человека можно вводить терапевтически эффективную дозу антитела к CD19, раскрытого в данном документе. Точная доза будет зависеть от цели лечения, и ее способен определить специалист в данной области техники с помощью известных методик. Дозировки могут находиться в диапазоне от 0,0001 до 100 мг/кг веса тела или более, например, составлять 0,1, 1, 5, 10 или 50 мг/кг веса тела. В одном варианте осуществления дозировки находятся в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг/кг. В другом варианте осуществления дозировка составляет приблизительно 5 мг/кг.

[0144] В некоторых вариантах осуществления антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах, превышающих или равных 0,2 мг/кг. Например, антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах превышающих или равных 0,1 мг/кг, превышающих или равных 0,5 мг/кг, превышающих или равных 1 мг/кг, превышающих или равных 2 мг/кг, превышающих или равных 5 мг/кг, превышающих или равных 10 мг/кг, превышающих или равных 15 мг/кг, превышающих или равных 20 мг/кг или превышающих или равных 25 мг/кг. В качестве альтернативы антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах превышающих или равных 25 мг/кг, превышающих или равных 50 мг/кг, превышающих или равных 75 мг/кг, превышающих или равных 100 мг/кг, превышающих или равных 125 мг/кг, превышающих или равных 150 мг/кг, превышающих или равных 175 мг/кг или превышающих или равных 200 мг/кг. В других вариантах осуществления антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах, составляющих приблизительно 0,2 мг/кг. Например, антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах, составляющих приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 25 мг/кг. В качестве альтернативы антитела, применяемые для лечения SLE, можно вводить в дозах, составляющих приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 75 мг/кг, приблизительно 100 мг/кг, приблизительно 125 мг/кг, приблизительно 150 мг/кг, приблизительно 175 мг/кг или приблизительно 200 мг/кг.

[0145] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей приблизительно 125 мг. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в дозе, составляющей приблизительно 250 мг.

[0146] В некоторых вариантах осуществления применяют только одну дозу антитела к CD19. В других вариантах осуществления вводят несколько доз антитела к CD19. Промежуток времени между введениями может составлять менее 1 часа, приблизительно 1 час, приблизительно 1–2 часа, приблизительно 2–3 часа, приблизительно 3–4 часа, приблизительно 6 часов, приблизительно 12 часов, приблизительно 24 часа, приблизительно 48 часов, приблизительно 2–4 дня, приблизительно 4–6 дней, приблизительно 7 дней, приблизительно 14 дней или более 14 дней. В определенных вариантах осуществления антитело к CD19 вводят каждые 14 дней. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят каждые 7 дней.

[0147] В определенных вариантах осуществления 125 мг антитела к CD19 вводят каждые 7 дней. В других вариантах осуществления 250 мг антитела к CD19 вводят каждые 14 дней.

[0148] В некоторых вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 1 дозы. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 2 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 3 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 4 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 5 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 6 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 7 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 8 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 9 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 10 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 11 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 12 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 13 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 15 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 16 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 17 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 18 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 19 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 20 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 25 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 30 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 35 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение

по меньшей мере 40 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 45 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 50 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 55 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение по меньшей мере 60 доз. В других вариантах осуществления антитело к CD19 вводят в течение более чем 2 доз. В одном конкретном варианте осуществления антитело к CD19 вводят каждые 14 дней в течение 16 доз. В другом конкретном варианте осуществления антитело к CD19 вводят каждые 14 дней в течение 32 доз.

[0149] В некоторых случаях любой из способов, описанных в данном документе, может быть выполнен в отношении субъекта, который является рефрактерным к иммуносупрессорной биологической терапии (*например*, ритуксимабу, бортезомибу). Субъекты, рефрактерные к введенной иммуносупрессорной биологической терапии, не отвечают на данный иммуносупрессорный биологический препарат, такой как ритуксимаб или бортезомиб, или демонстрируют терапевтический ответ, а затем у них вновь развиваются симптомы заболевания. В некоторых случаях аутоиммунное заболевание (*например*, SLE, ревматоидный артрит) можно подвергнуть лечению путем введения антитела, описанного в данном документе, субъекту, который является рефрактерным к ритуксимабу.

[0150] В некоторых случаях любой из способов, описанных в данном документе, может быть выполнен в отношении субъекта, у которого произошел рецидив после лечения иммуносупрессорным биологическим препаратом. Субъект с рецидивом отвечал на лечение иммуносупрессорным биологическим препаратом, но у него вновь развились симптомы заболевания. В некоторых случаях иммуносупрессорным биологическим препаратом может быть ритуксимаб. В некоторых случаях иммуносупрессорным биологическим препаратом может быть бортезомиб.

ПРИМЕРЫ

[0151] Следующие примеры включены для демонстрации вариантов осуществления настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, раскрытые в примерах, которые следуют представленным методикам, которые, как обнаружили авторы настоящего изобретения, хорошо работают при осуществлении настоящего изобретения на практике, и, следовательно, их можно рассматривать как составляющие предпочтительные способы его реализации на практике. Однако, специалисты в данной области техники, в свете настоящего изобретения, должны понимать, что можно вносить множество изменений в конкретные варианты осуществления,

которые раскрыты, и все еще получить подобный или сходный результат без отклонения от замысла и объема настоящего изобретения.

Пример 1

[0152] Эффекты обекселимаба при системной красной волчанке (SLE) исследовали в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании фазы 2. На фиг. 1В показана понижающая регуляция активированной антигеном В-клетки при взаимодействии иммунных комплексов с ингибирующим Fcγ-рецептором, FcγRIIb, на поверхности В-клетки. На фиг. 1В показана диаграмма механизма действия обекселимаба, в частности, совместное связывание обекселимабом мембранного белка CD19 и FcγRIIb, ассоциированных с В-клеточным рецептором, что приводит к ингибированию многих путей активации в В-клетках. Сроки и последовательность событий клинического испытания показана на фиг. 2. На фиг. 3 и фиг. 4 соответственно показаны результаты клинического испытания. На фиг. 3 изображено время до прекращения улучшения (LOI) вплоть до запланированного визита в день 225. На фиг. 4 изображено изменение SLEDAI от максимального снижения заболевания до окончания исследования (средняя разница, 95% CI, в момент последнего визита 1,404, $p=0,0456$).

[0153] После введения обекселимаба экспрессию отдельных генов и показатели генных путей оценивали для 68 пациентов («пациент» используется взаимозаменяемо с «субъектом»), которые либо завершили исследование, либо прервали его досрочно из-за прекращения ответа, с использованием схемы пятикратной перекрестной проверки. Экспрессию генов оценивали как на исходном уровне (т. е. до введения обекселимаба), так и после лечения. Прогностический анализ был основан на экспрессии исходного уровня/до лечения, в то время как фармакодинамические изменения использовали на образцах лечения. Значимость каждого гена для потенциальной прогностической модели биомаркера измеряли по степени, в которой высокая или низкая экспрессия определяла подгруппу пациентов (сDX+) с большим снижением риска обострения заболевания под действием обекселимаба, чем у пациентов сDX-.

[0154] 68 подвергнутых RNAseq исходных образцов цельной крови использовали для обнаружения прогностических биомаркеров. Гены-кандидаты предварительно отбирались на основе 22 иммунных модулей из данных scRNAseq во время АМР-исследований волчанки фазы 1 (Arazi A, *et al.* The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis [опубликованное исправление вышло в *Nat Immunol. Nat Immunol.* 2019; 20(7):902–914]). Прогностические модели основывались на конечной точке время до

события «прекращение улучшения» (LOI). Регрессию Кокса использовали для оценки отношений рисков (HR) – относительной вероятности прекращения улучшения среди субъектов, получавших обекселимаб, в сравнении с субъектами, получавшими плацебо, в любой заданный момент времени. р-значения, ассоциированные с меньшими HR у RNAhigh (сDx+) в сравнении с RNAlow (сDx-), использовали для ранжирования прогнозируемости генов-кандидатов. Для оценки генерализуемости процедуры прогнозирования и надежности модели использовали пятикратную перекрестную проверку и взятие подвыборок.

[0155] Лечение обекселимабом было ассоциировано с уменьшением экспрессии генов В-клеток и наборов генов, сигнализирующих об активированных В-клетках и плазматических клетках/плазмобластах (фиг. 13). На фиг. 13А изображена генная экспрессия гена-маркера В-клеток CD19 с течением времени. На фиг. 13В изображена генная экспрессия гена-маркера В-клеток CD20 (транскрипт MS4A1) с течением времени. На фиг. 13С изображен показатель сигнатуры активированных В-клеток с течением времени. На фиг. 13D изображен показатель сигнатуры плазматических клеток/плазмобластов с течением времени.

[0156] На фиг. 13А–13D показаны фармакодинамические эффекты обекселимаба (нижняя кривая) по сравнению с плацебо (верхняя кривая) у субъектов с SLE, у которых имелись поддающиеся оценке исходные данные транскриптома (RNA-seq) цельной крови, и которые либо завершили исследование без обострения, либо перенесли обострение во время исследования. На фиг. 13А показана нормализованная экспрессия CD19 с течением времени. На фиг. 13В показана нормализованная экспрессия CD20 вплоть до 225 дня. На фиг. 13С показан показатель сигнатуры активированных В-клеток вплоть до 225 дня. Показатели экспрессии РНК и сигнатур представлены в виде кратных изменений относительно исходного уровня. Показатели сигнатур основаны на сигнатурах иммунных клеток (описанных в Arazi, A. *et al. Nat. Immunol.* 2019. 20; 902–914, включена посредством ссылки во всей своей полноте) и созданы с помощью методики Singscore (Foroutan M, *et al., BMC Bioinformatics*, 2018 19; 404, включена посредством ссылки во всей своей полноте).

[0157] Данные показывают то, что RNAseq цельной крови подтверждает связанное с лечением снижение общего количества и количества активированных В-клеток и плазмобластов.

Пример 2

[0158] На фиг. 6 показано, что CD27 является сильным прогностическим параметром активности обекселимаба на основе одного гена.

[0159] На фиг. 6 представлен анализ с перекрестной проверкой. Анализ идентифицировал группу cDx+ (50% от всех пациентов) со значительно сниженным риском обострения на фоне приема обекселимаба с применением прогностической модели на основе CD27. Разработали схему пятикратной перекрестной проверки, чтобы убедиться в генерализуемости результатов и определить какую долю пациентов следует отнести к категории cDx+. В группе плацебо субъекты cDx+ характеризовались более высоким риском обострения, таким образом, cDx+ также идентифицирует пациентов с плохим прогнозом, которые будут получать пользу от обекселимаба.

[0160] Группа cDx+ продемонстрировала увеличенные эффекты обекселимаба по сравнению с пациентами cDx- на всем диапазоне клинических конечных точек. Более того, для субъектов, которые были ВМ-, показан худший ответ, чем у ВМ- субъектов в группе плацебо. Введение обекселимаба ВМ+ пациентам показало значительное увеличение времени до LOI. Для CD27 преимущество обекселимаба перед плацебо в группе cDx+ было значительно большим, чем преимущество в группе cDx-. Для CD27 исходы в группе плацебо у пациентов cDx- были лучше, чем в группе cDx+.

[0161] Таким образом, CD27 является сильным прогностическим параметром эффективности обекселимаба на основе одного гена, и/или отказа от введения обекселимаба.

Пример 3

[0162] На фиг. 7А-С показана ассоциация уровней CD27 с другими генами Т-клеток и ассоциация уровней APP с pDC.

[0163] На фиг. 7А показано, что CD27 характеризуется высокой корреляцией с несколькими генами Т-клеток. На фиг. 7В показано, что биомаркеры CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28 являются прогностическими параметрами эффективности антитела, поскольку время до LOI коррелирует со статистической значимостью ($P < 0,05$) в анализе прогнозируемости по Каплану-Мейеру. Каждый из TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28 коррелирует с увеличенной экспрессией CD27, который сам по себе является прогностическим параметром снижения LOI у субъектов с SLE после введения обекселимаба.

[0164] На фиг. 7С показано, что APP характеризуется самой высокой экспрессией в pDC из РВМС, в соответствии с набором данных scRNAseq (Y. Kotliarov, *et al.* Broad immune activation underlies shared set point signatures for vaccine responsiveness in healthy individuals and disease activity in patients with lupus. *Nat Med.* 2020; 26(4):618–629).

Пример 4

[0165] На фиг. 8 изображено несколько дополнительных генов в качестве биомаркеров улучшенного лечения обекселимабом.

[0166] На фиг. 8 показан анализ с перекрестной проверкой для экспрессии CD27, TCF7, FOXP3 и CD28 в качестве прогностического параметра эффективности лечения для субъектов, получавших антитело и плацебо. Анализ идентифицировал группу cDx+ (50% от всех пациентов) со значительно сниженным риском развития обострения на фоне приема обекселимаба с применением одного биомаркера, выбранного из CD27, TCF7, FOXP3 или CD28, в качестве прогностической модели. Разработали схему пятикратной перекрестной проверки, чтобы убедиться в генерализуемости результатов и определить какую долю пациентов следует отнести к категории cDx+. В группе плацебо субъекты CDx+ характеризовались более высоким риском обострения, таким образом, cDX+ также идентифицирует пациентов с плохим прогнозом, которые будут получать пользу от обекселимаба.

[0167] Для каждого из CD27, TCF7, FOXP3 и CD28 преимущество обекселимаба перед плацебо в группе cDx+ было значительно большим, чем в группе cDx-. Кроме того, исходы в группе плацебо у пациентов cDx- были лучше, чем в группе cDx+, в частности, для CD27, а также для каждого из TCF7, FOXP3 и CD28. Таким образом, отсутствие биомаркера можно использовать для того, чтобы не назначать обекселимаб.

Пример 5

[0168] В слепом плацебо-контролируемом исследовании 48 здоровых мужчин-добровольцев получили однократную возрастающую дозу обекселимаба. Субъектов рандомизировали по схеме 3: обекселимаб:плацебо. Субъектов, которым вводили обекселимаб, разделили на семь когорт. Когорты 1–7 получали 0,03, 0,1, 0,2, 0,6, 0,03–10 мг/кг обекселимаба соответственно путем IV инфузии.

[0169] На фиг. 9А изображено значительное первоначальное снижение процентной экспрессии CD86 от исходного уровня по сравнению с плацебо в зависимости от времени после введения обекселимаба. На протяжении периода времени 100 дней экспрессия CD86 вернулась к уровням плацебо ко дню 100. Наблюдали обратимое подавление активации CD86 и мощное подавление ответов с антителами.

[0170] На фиг. 9В противостолбнячный IgG (ед/мл) демонстрирует ингибирование противостолбнячного ответа для каждой из отдельных когорт в день 21. В каждой когорте при дозе более 0,1 мг/кг показано статистически значимое снижение

противостолбнячного IgG, с наибольшей дозозависимой значимостью при дозе от 0,1 мг/кг до 5,0 мг/кг.

Пример 6

[0171] На фиг. 10А-10С показано, что субъекты с SLE с увеличенной экспрессией биомаркеров APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A по отдельности характеризуются статистически значимым увеличением времени до LOI при введении обекселимаба.

[0172] На фиг. 10 показан анализ с перекрестным контролем для исходного уровня экспрессии APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A соответственно. Анализ идентифицировал группу cDx+ (50% от всех пациентов) со значительно сниженным риском обострения на фоне приема обекселимаба с применением одного биомаркера APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A в прогностической модели. Разработали схему пятикратной перекрестной проверки, чтобы убедиться в генерализуемости результатов и определить какую долю пациентов следует отнести к категории cDx+. В группе плацебо субъекты CDx+ характеризовались более высоким риском обострения, таким образом, cDX+ также идентифицирует пациентов с плохим прогнозом, которые будут получать пользу от обекселимаба.

[0173] Группа cDx+ продемонстрировала увеличенную эффективность обекселимаба по сравнению с пациентами cDx- для каждого из APP, IL-3RA (CD123) или MAP1A на всем диапазоне клинических конечных точек.

[0174] Для каждого из одиночных биомаркеров APP, IL3RA и MAP1A преимущество обекселимаба перед плацебо в группе cDx+ было значительно большим, чем в группе cDx-. Кроме того, исходы в группе плацебо у пациентов cDx- показали улучшение перед cDx+, в частности, для APP, а также для каждого из IL3RA и MAP1A. Таким образом, отсутствие биомаркера может таким образом использоваться для постановки диагноза, при котором обекселимаб не назначается.

Пример 7

[0175] На фиг. 11А–11D показано, что частоты ответа значительно обогащены среди пациентов cDX+ (50%) по четырем основным конечным точкам на 32 неделе для пациентов, положительных по прогностической модели с двумя биомаркерами CD27 и APP. Более того, у субъектов BM- исход был хуже, чем в группе плацебо. Основными конечными точками были (A) SRI-4, (B) SRI-6, (C) LLDAS и (D) BICLA.

Пример 8

[0176] Комбинированные уровни РНК CD27 и APP в значительной степени прогнозировали эффективность. Анализы с перекрестной проверкой показали, что исходные уровни экспрессии 2 прогностических генов-биомаркеров, CD27 и APP, определили группу cDx+ (50% от всех пациентов) со значительно сниженным риском обострения на фоне приема обекселимаба (HR=0,262 перекрестной проверки, полный набор данных HR=0,166) (фиг. 12). Разработали схему пятикратной перекрестной проверки, чтобы убедиться в генерализуемости результатов и определить необходимое число генов и какую долю пациентов следует отнести к категории cDx+. Классификации основаны на простом пороге для суммы уровней генной экспрессии, которые были нормализованы по среднему значению и стандартному отклонению тренировочной выборки. Напротив, в группе плацебо субъектов cDx+ характеризовались более высоким риском обострения, таким образом, cDx+ также идентифицирует пациентов с плохим прогнозом, которые будут получать пользу от обекселимаба. Группа cDx+ продемонстрировала увеличенные эффекты обекселимаба по сравнению с пациентами cDx- на всем диапазоне клинических конечных точек (SRI-4: 56% cDx+ в сравнении с 14% cDx-, SRI-6: 33% в сравнении с 6,2%, LLDAS: 50% в сравнении с 6,2%, BICLA: 33% в сравнении с 12,5%).

[0177] На фиг. 12А показаны нормализованные уровни экспрессии для классификации двух биомаркеров, CD27 и APP. Субъектов классифицируют как cDX+ или cDx-, при этом к каждой группе относят примерно 50% пациентов. Преимущество обекселимаба (верхняя сплошная кривая) перед плацебо (нижняя сплошная кривая) в группе cDx+ было значительно большим, чем в группе cDx- (синяя и черная пунктирные кривые) ($p=0,00149$, HR cDx+ = 0,166 в сравнении с HR cDx- = 1,5). На фиг. 12А дополнительно показан клинический результат с отрицательным результатом для субъектов, которые являются cDx- по комбинированным биомаркерам CD27 и APP.

[0178] В случае комбинированного биомаркера CD27 и APP преимущество обекселимаба перед плацебо в группе cDx+ было значительно большим, чем в группе cDx-. В группе плацебо субъекты cDx+ характеризовались более высоким риском обострения. cDX+ может идентифицировать пациентов с плохим прогнозом, которые будут получать пользу от обекселимаба. Дополнительно, исходы в группе плацебо у пациентов cDx- были лучше, чем в группе cDx+. В некоторых вариантах биомаркер cDx- CD27 + APP может использоваться как прогностический параметр, при котором обекселимаб не назначается.

[0179] На фиг. 12В–12D показана надежность прогностической модели (B) с одним биомаркером CD27, (C) с одним биомаркером APP и (D) с двумя биомаркерами CD27

+ APP, на что указывает распределение р-значения взаимодействия на основе взятия подвыборки из 80% наборов данных 1000 раз.

[0180] CD27, главный прогностический биомаркер, на высоком уровне экспрессируется Т-наивными клетками и клетками памяти. В соответствии с представлением о том, что экспрессия CD27 является важной в пределах линии дифференцировки Т-клеток, увеличенная экспрессия других генов Т-клеток также была ассоциирована со сниженным риском обострений, в том числе CD28 ($p=0,04$), TCF7 ($p=0,03$) и FOXP3 ($p=0,05$). В комплексе с уменьшением В-клеточных сигнатур, наблюдаемым при лечении, данная новая идентификация CD27 в качестве потенциального ассоциированного с Т-клетками прогностического биомаркера позволяет предположить важную терапевтическую роль обекселимаба в подавлении взаимодействий В-клеток и Т-клеток.

[0181] Два биомаркера, обнаруженные на основе данных транскриптома цельной крови путем РНК-секвенирования, идентифицируют положительную по биомаркеру группу пациентов с высоким исходным уровнем сигнатуры покоящихся и стволовых Т-клеток (CD27+, CD28+ и TCF7+). Эти пациенты сDx+ характеризовались превосходящими частотами ответа по сравнению с группой плацебо по нескольким клиническим конечным точкам, что позволяет предположить, что адаптивные иммунные ответы, такие как презентация антигена В-клетками и/или костимуляция Т-клеток, могут быть компонентами эффектов обекселимаба.

[0182] Разработали схему пятикратной перекрестной проверки, чтобы убедиться в генерализуемости результатов биомаркера по двум генам (CD27 и APP из цельной крови). Группирующие анализы предлагали примерно равномерное разделение на положительные и отрицательные по биомаркеру классы: конечный классификатор использовал 50% медианное разделение суммы нормализованной экспрессии CD27 и APP для отнесения пациентов к сDx+ или сDx-.

[0183] В одном не ограничивающем примере комбинированный показатель можно использовать для определения необходимости введения антитела. Следующее уравнение изображает модель балльной оценки двух биомаркеров. Если измеренная комбинация превышала или равнялась 0,14, то антитело следует вводить.

$$\frac{\text{ст. откл.}}{15,11} (X^{CD27} - 35,88) + \frac{\text{среднее}}{8,07} (X^{APP} - 25,36) \geq \frac{\text{Медиана комбинации}}{0,14}$$

[0184] На фиг. 14А и 14В показана прогнозируемость группы с 40% положительных по биомаркеру (фиг. 14А) и группы с 60% положительных по биомаркеру (фиг. 14В). В частности, на фиг. 14А и 14В установлено, что оба отсечения группы с 40% положительных по биомаркеру и группы 60% положительных по биомаркеру демонстрируют прогнозируемость.

[0185] Диапазон экспрессии последовательностей РНК обобщен в таблицах 2 и 3 ниже. В частности, в таблицах 2 и 3 обобщены данные по экспрессии генов CD27 и APP для когорты с биомаркерами в моменты времени, когда были доступны образцы для RNAseq, включая скрининг, день 1 (D1), день 127 (D127), день 211 (D211) и день 225 (D225). Не наблюдали явных тенденций для любого из CD27 или APP с течением времени.

Таблица 2

Когорта	Скрининг (N=68)	D1 (N=64)	D127 (N=23)	D211 (N=23)	D225 (N=24)
Плацебо	CD27-ненормир. (наблюдаемый)				
N	31	29	8	8	7
N-Miss	0	0	0	0	0
Среднее	35,788	38,559	36,012	30,508	33,966
SD	15,547	17,746	15,569	7,453	16,977
Min	6,086	9,238	8,835	19,136	18,241
Медиана (Q1, Q3)	37,983 (24,445, 45,561)	36,854 (26,837, 51,734)	34,796 (31,613, 39,288)	31,744 (26,239, 34,611)	29,269 (24,377, 36,016)
Max	67,691	88,058	61,343	42,206	69,462
XmAb58 71	CD27-ненормир. (наблюдаемый)				
N	37	35	15	15	17
N-Miss	0	0	0	0	0
Среднее	35,964	30,779	37,983	37,502	37,200
SD	14,943	12,402	15,779	17,869	13,985
Min	4,360	10,985	9,429	14,912	11,456
Медиана (Q1, Q3)	37,637 (28,501, 43,709)	30,437 (20,746, 37,102)	38,500 (29,656, 44,872)	33,351 (26,169, 42,481)	39,741 (30,133, 44,155)
Max	75,426	60,172	73,606	83,750	58,644

Таблица 3

Когорта		Скрининг (N=68)	D1 (N=64)	D127 (N=23)	D211 (N=23)	D225 (N=24)
Плацебо	APP-ненормир. (наблюдаемый)					
	N	31	29	8	8	7
	N-Miss	0	0	0	0	0
	Среднее	25,726	24,240	26,886	26,620	26,668
	SD	10,053	7,888	12,456	8,592	5,861
	Min	2,772	6,600	6,824	16,910	15,925
	Медиана (Q1, Q3)	25,265 (19,809, 30,025)	23,058 (19,122, 29,747)	24,531 (21,093, 33,413)	25,370 (19,928, 30,321)	29,170 (23,913, 30,724)
	Max	46,933	39,735	45,112	40,269	32,303
XmAb5871	APP-ненормир. (наблюдаемый)					
	N	37	35	15	15	17
	N-Miss	0	0	0	0	0
	Среднее	25,048	24,344	26,749	29,561	25,113
	SD	6,070	6,813	6,779	7,263	7,701
	Min	12,086	12,241	14,370	17,807	13,108
	Медиана (Q1, Q3)	24,263 (22,185, 27,960)	23,872 (19,434, 29,307)	25,821 (21,295, 31,150)	32,548 (23,785, 33,667)	22,427 (20,264, 29,516)
	Max	40,428	38,127	39,809	40,809	39,158

Пример 9

[0186] На 15A–Q изображены несколько дополнительных генов в качестве биомаркеров улучшенного лечения обекселимабом. В частности, на фиг. 15A–Q показаны анализы с перекрестной проверкой для экспрессии А) TRABD2A, В) ST6GAL1, С) ATAD5, D) ATR13A2, E) SLC17A9, F) TBC1D4, G) MAL, H) ACY3, I) DNPH1, J) CNDP2, K) CLCN5, L) CALR, М) ST3GAL5, N) USP21, O) CD40LG, P) FOXP3 и Q) TCF7 в качестве прогностического параметра эффективности лечения для субъектов, получавших антитело и плацебо. Анализ идентифицировал группу cDx+ (50% от всех пациентов) со значительно сниженным риском развития обострения на фоне приема обекселимаба с использованием одного биомаркера А) TRABD2A, В) ST6GAL1, С) ATAD5, D) ATR13A2, E) SLC17A9, F) TBC1D4, G) MAL, H) ACY3, I) DNPH1, J) CNDP2,

К) CLCN5, L) CALR, M) ST3GAL5, N) USP21, O) CD40LG, P) FOXP3 и Q) TCF7 в качестве прогностической модели.

[0187] Преимущество обекселимаба перед плацебо в группе cDx+ было значительно большим, чем преимущество в группе cDx- для каждого из А) TRABD2A, В) ST6GAL1, С) ATAD5, D) ATP13A2, E) SLC17A9, F) TBC1D4, G) MAL, H) ACY3, I) DNPH1, J) CNDP2, K) CLCN5, L) CALR, M) ST3GAL5, N) USP21, O) CD40LG, P) FOXP3 и Q) TCF7. Кроме того, исходы в группе плацебо у пациентов cDx- были лучше, чем в группе cDx+. Таким образом, отсутствие биомаркера можно использовать для того, чтобы не назначать обекселимаб.

Пример 10

[0188] На фиг. 16А–С показаны дополнительные комбинации биомаркеров из двух генов, четырех генов и 5 генов, которые являются подходящими прогностическими параметрами активности обекселимаба. В частности, на фиг. 16А–С показаны генные сигнатуры Тiм/наивных/стволовых клеток, которые можно применять в комбинации с CD27 и TCF-7 в качестве прогностических параметров активности обекселимаба. Эти комбинации генов являются следующими: 4-генная сигнатура из CD27, TCF7, CCR7 и IL7R (CD127) (фиг. 16А); 2-генная сигнатура из CD27 и TCF7 (фиг. 16В) и 5-генная сигнатура из CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28 (фиг. 16С).

[0189] Все процитированные ссылки явным образом включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Цитирование любой публикации предназначено для ее раскрытия до даты подачи заявки, и оно не должна быть истолкована как признание того, что настоящее изобретение не имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего уровня техники. Кроме того, представленные даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации, что может потребовать независимого подтверждения.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0190] В данном документе представлены пронумерованные варианты осуществления раскрытой технологии. Эти варианты осуществления являются только иллюстративными и не ограничивают объем настоящего изобретения или прилагаемой формулы изобретения.

[0191] Вариант осуществления 1. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) или уменьшения ее симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров,

выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, в образце крови субъекта-человека; если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с Fc-областью исходного IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0192] Вариант осуществления 2. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий отбор субъекта-человека с SLE, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0193] Вариант осуществления 3. Способ лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, где указанный способ включает идентификацию указанного субъекта как имеющего ткань крови, экспрессирующую повышенный уровень одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; и введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0194] Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1–3, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, APP и их комбинации.

[0195] Вариант осуществления 5. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, где биомаркер представляет собой CD27.

[0196] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, где биомаркер представляет собой APP.

[0197] Вариант осуществления 7. Способ по любому из вариантов осуществления 1–4, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0198] Вариант осуществления 8. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

[0199] Вариант осуществления 9. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

[0200] Вариант осуществления 10. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

[0201] Вариант осуществления 11. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где образец крови представляет собой цельную кровь.

[0202] Вариант осуществления 12. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

[0203] Вариант осуществления 13. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где образец крови содержит плазмцитойдные дендритные клетки.

[0204] Вариант осуществления 14. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; тяжелую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, и по сравнению с SEQ ID NO: 4 и модификацию Fc по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0205] Вариант осуществления 15. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 и аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0206] Вариант осуществления 16. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

[0207] Вариант осуществления 17. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где у указанного субъекта уменьшается тяжесть заболевания и/или увеличивается количество дней до прекращения улучшения (LOI).

[0208] Вариант осуществления 18. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где человеческое антитело к IgG1 вводят подкожно.

[0209] Вариант осуществления 19. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно включающий получение образца крови от субъекта.

[0210] Вариант осуществления 20. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения ее симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, в образце крови субъекта-человека; если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с Fc-областью исходного IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0211] Вариант осуществления 21. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий отбор субъекта-человека с SLE, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0212] Вариант осуществления 22. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, где указанный способ включает идентификацию указанного субъекта как имеющего ткань крови, экспрессирующую повышенный уровень одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; и введение человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0213] Вариант осуществления 23. Способ по любому из вариантов осуществления 20–22, где аутоиммунное заболевание выбрано из SLE и ревматоидного артрита.

[0214] Вариант осуществления 24. Способ повышения терапевтической эффективности при лечении системной красной волчанки (SLE), включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, у субъекта, имеющего SLE; где увеличение экспрессии

одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0215] Вариант осуществления 25. Способ определения восприимчивости к лечению системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, у субъекта; где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к IgG1, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0216] Вариант осуществления 26. Способ по любому из вариантов осуществления 24 или 25, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к IgG1 будет эффективным у субъекта.

[0217] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 20–26, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, APP и их комбинации.

[0218] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 20–27, где биомаркер представляет собой CD27.

[0219] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 20–27, где биомаркер представляет собой APP.

[0220] Вариант осуществления 30. Способ по любому из вариантов осуществления 20–27, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0221] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 20–30, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

[0222] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 20–30, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

[0223] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 20–32, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

[0224] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 20–33, где образец крови представляет собой цельную кровь.

[0225] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 20–33, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

[0226] Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 20–33, где образец крови содержит плазмцитоподобные дендритные клетки.

[0227] Ниже представлены дополнительные пронумерованные варианты осуществления раскрытой технологии.

[0228] Дополнительный вариант осуществления 1. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце крови субъекта-человека и, если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0229] Дополнительный вариант осуществления 2. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, включающий отбор субъекта-человека с аутоиммунным заболеванием, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0230] Дополнительный вариант осуществления 3. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, где указанный способ включает идентификацию указанного субъекта как характеризующегося увеличенным уровнем

экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0231] Дополнительный вариант осуществления 4. Способ отбора одного или более субъектов-людей для лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов и введение субъектам, характеризующимся увеличенной экспрессией, человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0232] Дополнительный вариант осуществления 5. Способ лечения SLE или уменьшения ее симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце крови субъекта-человека; если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0233] Дополнительный вариант осуществления 6. Способ лечения SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий отбор субъекта-человека с SLE, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0234] Дополнительный вариант осуществления 7. Способ лечения SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, где указанный способ включает идентификацию

указанного субъекта как характеризующегося увеличенным уровнем экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0235] Дополнительный вариант осуществления 8. Способ отбора одного или более субъектов-людей для лечения SLE, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов и введение субъектам, характеризующимся увеличенной экспрессией, человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0236] В качестве альтернативы биомаркерами в дополнительных вариантах осуществления 1–8 могут быть: (a) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127); (b) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и/или один или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; (c) CD27 и TCF7; (d) CD27, TCF7, CCR7 и IL7R; (e) CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28; (f) CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28; и (g) APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0237] Дополнительный вариант осуществления 9. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A.

[0238] Дополнительный вариант осуществления 10. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

[0239] Дополнительный вариант осуществления 11. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0240] Дополнительный вариант осуществления 12. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

[0241] Дополнительный вариант осуществления 13. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где биомаркер представляет собой CD27.

[0242] Дополнительный вариант осуществления 14. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где биомаркер представляет собой APP.

[0243] Дополнительный вариант осуществления 15. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–8, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0244] Дополнительный вариант осуществления 16. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

[0245] Дополнительный вариант осуществления 17. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

[0246] Дополнительный вариант осуществления 18. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

[0247] Дополнительный вариант осуществления 19. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где образец крови представляет собой цельную кровь.

[0248] Дополнительный вариант осуществления 20. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

[0249] Дополнительный вариант осуществления 21. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где образец крови содержит плазмцитойдные дендритные клетки.

[0250] Дополнительный вариант осуществления 22. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2,

содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12; тяжелую цепь, содержащую переменную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, и по сравнению с SEQ ID NO: 4 и модификацию Fc по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0251] Дополнительный вариант осуществления 23. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 и аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0252] Дополнительный вариант осуществления 24. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где антитело содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

[0253] Дополнительный вариант осуществления 25. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где у указанного субъекта уменьшается тяжесть заболевания и/или увеличивается количество дней до прекращения улучшения (LOI).

[0254] Дополнительный вариант осуществления 26. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, где человеческое антитело к CD19 вводят подкожно.

[0255] Дополнительный вариант осуществления 27. Способ по любому из предыдущих дополнительных вариантов осуществления, дополнительно включающий получение образца крови от субъекта.

[0256] Дополнительный вариант осуществления 28. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 1–4 или 9–27, где аутоиммунное заболевание выбрано из SLE и ревматоидного артрита.

[0257] Дополнительный вариант осуществления 29. Способ повышения терапевтической эффективности при лечении аутоиммунного заболевания, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у

субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание; где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0258] Дополнительный вариант осуществления 30. Способ определения восприимчивости к лечению аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта; где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0259] Дополнительный вариант осуществления 31. Способ отбора одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение аутоиммунного заболевания, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

[0260] Дополнительный вариант осуществления 32. Способ повышения терапевтической эффективности при лечении SLE, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта с SLE; где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0261] Дополнительный вариант осуществления 33. Способ определения восприимчивости к лечению SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2,

SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта; где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0262] Дополнительный вариант осуществления 34. Способ отбора одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение SLE, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов в популяциях, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

[0263] В качестве альтернативы биомаркерами в дополнительных вариантах осуществления 29–34 могут быть: (a) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127); (b) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и/или один или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; (c) CD27 и TCF7; (d) CD27, TCF7, CCR7 и IL7R; (e) CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28; (f) CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28; и (g) APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0264] Дополнительный вариант осуществления 35. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

[0265] Дополнительный вариант осуществления 36. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

[0266] Дополнительный вариант осуществления 37. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0267] Дополнительный вариант осуществления 38. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

[0268] Дополнительный вариант осуществления 39. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где биомаркер представляет собой CD27.

[0269] Дополнительный вариант осуществления 40. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где биомаркер представляет собой APP.

[0270] Дополнительный вариант осуществления 41. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–34, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0271] Дополнительный вариант осуществления 42. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–41, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

[0272] Дополнительный вариант осуществления 43. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–41, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

[0273] Дополнительный вариант осуществления 44. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–43, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

[0274] Дополнительный вариант осуществления 45. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–44, где образец крови представляет собой цельную кровь.

[0275] Дополнительный вариант осуществления 46. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–44, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

[0276] Дополнительный вариант осуществления 47. Способ по любому из дополнительных вариантов осуществления 29–44, где образец крови содержит плазмцитоподобные дендритные клетки.

[0277] Дополнительный вариант осуществления 48. Способ *in vitro* повышения терапевтической эффективности при лечении аутоиммунного заболевания, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG,

FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

[0278] Дополнительный вариант осуществления 49. Способ *in vitro* определения восприимчивости к лечению аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта, где субъект прошел лечение человеческим антителом к CD19, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

[0279] Дополнительный вариант осуществления 50. Способ *in vitro* идентификации одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение аутоиммунного заболевания, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от одного или более субъектов, которые проходили лечение человеческим антителом к CD19, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

[0280] Дополнительный вариант осуществления 51. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–50, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта до лечения антителом или в образце от субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание; и сравнение экспрессии одного или более биомаркеров для определения увеличенной экспрессии.

[0281] Дополнительный вариант осуществления 52. Способ *in vitro* определения восприимчивости к лечению SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от пациента с SLE, который проходил лечение человеческим антителом к CD19, где

увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

[0282] Дополнительный вариант осуществления 53. Способ *in vitro* идентификации одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение SLE, включающий определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов, имеющих SLE, которые проходили лечение человеческим антителом к CD19, в популяциях, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

[0283] Дополнительный вариант осуществления 54. Способ *in vitro* по дополнительным вариантам осуществления 52 или 53, включающий определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта до лечения антителом или в образце от субъекта, имеющего SLE; и сравнение экспрессии одного или более биомаркеров для определения увеличенной экспрессии.

[0284] В качестве альтернативы биомаркерами в дополнительных вариантах осуществления 48–54 могут быть: (a) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127); (b) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и/или один или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; (c) CD27 и TCF7; (d) CD27, TCF7, CCR7 и IL7R; (e) CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28; (f) CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28; и (g) APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0285] Дополнительный вариант осуществления 55. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–54, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0286] Дополнительный вариант осуществления 56. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123)

и MAP1A, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

[0287] Дополнительный вариант осуществления 57. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

[0288] Дополнительный вариант осуществления 58. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0289] Дополнительный вариант осуществления 59. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

[0290] Дополнительный вариант осуществления 60. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где биомаркер представляет собой CD27.

[0291] Дополнительный вариант осуществления 61. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где биомаркер представляет собой APP.

[0292] Дополнительный вариант осуществления 62. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–55, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0293] Дополнительный вариант осуществления 63. Способ *in vitro* по любому из дополнительных вариантов осуществления 48–62, где образец представляет собой образец крови.

[0294] Дополнительный вариант осуществления 64. Способ *in vitro* по дополнительному варианту осуществления 63, где кровь содержит Т-клетки, плазмобласты и их комбинацию.

[0295] Дополнительный вариант осуществления 65. Способ *in vitro* по дополнительному варианту осуществления 63, где образец крови содержит плазмоцитоподобные дендритные клетки.

[0296] Дополнительный вариант осуществления 66. Применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией одного

или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0297] Дополнительный вариант осуществления 67. Применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 в изготовлении лекарственного препарата для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

[0298] В качестве альтернативы биомаркерами в дополнительных вариантах осуществления 66 или 67 могут быть: (a) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5, USP21 и IL7R (CD127); (b) один или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28, и/или один или более биомаркеров, выбранных из APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A; (c) CD27 и TCF7; (d) CD27, TCF7, CCR7 и IL7R; (e) CD27, TCF7, CCR7, IL7R и CD28; (f) CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28; и (g) APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A.

[0299] Дополнительный вариант осуществления 68. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28.

[0300] Дополнительный вариант осуществления 69. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

[0301] Дополнительный вариант осуществления 70. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

[0302] Дополнительный вариант осуществления 71. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где биомаркер представляет собой CD27.

[0303] Дополнительный вариант осуществления 72. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где биомаркер представляет собой APP.

[0304] Дополнительный вариант осуществления 73. Применение по дополнительным вариантам осуществления 66 или 67, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

[0305] Несмотря на то, что конкретные варианты осуществления были описаны выше в иллюстративных целях, специалистам в данной области будет понятно, что многочисленные изменения его особенностей можно выполнять без отступления от настоящего изобретения, описываемого в прилагаемой формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце крови субъекта-человека и,

если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

2. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, включающий:

отбор субъекта-человека с аутоиммунным заболеванием, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и

введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

3. Способ лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, где указанный способ включает:

идентификацию указанного субъекта как характеризующегося увеличенным уровнем экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и

введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

4. Способ отбора одного или более субъектов-людей для лечения аутоиммунного заболевания или уменьшения его симптомов, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов и

введение субъектам, характеризующимся увеличенной экспрессией, человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

5. Способ лечения SLE или уменьшения ее симптомов у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение увеличенного уровня экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце крови субъекта-человека и,

если экспрессия одного или более биомаркеров увеличена, введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

6. Способ лечения SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

отбор субъекта-человека с SLE, нуждающегося в таком лечении, путем определения увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и

введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

7. Способ лечения SLE у субъекта-человека, где указанный способ включает:

идентификацию указанного субъекта как характеризующегося увеличенным уровнем экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3,

CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21; и

введение человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

8. Способ отбора одного или более субъектов-людей для лечения SLE, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов и

введение субъектам, характеризующимся увеличенной экспрессией, человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

9. Способ по любому из пп. 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A.

10. Способ по любому из пп. 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

11. Способ по любому из пп. 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

12. Способ по любому из пп. 1–8, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

13. Способ по любому из пп. 1–8, где биомаркер представляет собой CD27.

14. Способ по любому из пп. 1–8, где биомаркер представляет собой APP.

15. Способ по любому из пп. 1–8, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

16. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

17. Способ по любому из предыдущих пунктов, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, где образец крови представляет собой цельную кровь.

20. Способ по любому из предыдущих пунктов, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

21. Способ по любому из предыдущих пунктов, где образец крови содержит плазмоцитойдные дендритные клетки.

22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит:

легкую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 10, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 11, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 12;

тяжелую цепь, содержащую вариабельную область, имеющую CDR1, содержащую SEQ ID NO: 13, CDR2, содержащую SEQ ID NO: 14, и CDR3, содержащую SEQ ID NO: 15, и по сравнению с SEQ ID NO: 4 и

модификацию Fc по сравнению с SEQ ID NO: 4,

где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит:

легкую цепь и

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 и аминокислотные замены S267E и L328F в Fc-области по сравнению с SEQ ID NO: 4, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где антитело содержит:

легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 7; и

тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 9.

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где у указанного субъекта уменьшается тяжесть заболевания и/или увеличивается количество дней до прекращения улучшения (LOI).

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человеческое антитело к CD19 вводят подкожно.

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий получение образца крови от субъекта.

28. Способ по любому из пп. 1–4 или пп. 9–27, где аутоиммунное заболевание выбрано из SLE и ревматоидного артрита.

29. Способ повышения терапевтической эффективности при лечении аутоиммунного заболевания, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

30. Способ определения восприимчивости к лечению аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

31. Способ отбора одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение аутоиммунного заболевания, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов,

где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

32. Способ повышения терапевтической эффективности при лечении SLE, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта, имеющего SLE,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

33. Способ определения восприимчивости к лечению SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у субъекта,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров у субъекта указывает на эффективность человеческого антитела к CD19, содержащего модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

34. Способ отбора одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение SLE, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов в популяциях, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

35. Способ по любому из пп. 29–34, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и

MAP1A, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

36. Способ по любому из пп. 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

37. Способ по любому из пп. 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

38. Способ по любому из пп. 29–34, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

39. Способ по любому из пп. 29–34, где биомаркер представляет собой CD27.

40. Способ по любому из пп. 29–34, где биомаркер представляет собой APP.

41. Способ по любому из пп. 29–34, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

42. Способ по любому из пп. 29–41, где стадия определения или идентификации включает проведение теста генотипирования на образце крови субъекта.

43. Способ по любому из пп. 29–41, где стадия определения или идентификации включает проведение протеомного теста на образце крови субъекта.

44. Способ по любому из пп. 29–43, где если экспрессия одного или более биомаркеров не увеличена, то отказываются от введения антитела субъекту.

45. Способ по любому из пп. 29–44, где образец крови представляет собой цельную кровь.

46. Способ по любому из пп. 29–44, где образец крови выбран из Т-клеток, плазмобластов и их комбинации.

47. Способ по любому из пп. 29–44, где образец крови содержит плазмоцитоидные дендритные клетки.

48. Способ *in vitro* повышения терапевтической эффективности при лечении аутоиммунного заболевания, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

49. Способ *in vitro* определения восприимчивости к лечению аутоиммунного заболевания у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта, где субъект прошел лечение человеческим антителом к CD19,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

50. Способ *in vitro* идентификации одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение аутоиммунного заболевания, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от одного или более субъектов, которые проходили лечение человеческим антителом к CD19,

где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

51. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–50, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта до лечения антителом или в образце от субъекта, имеющего аутоиммунное заболевание; и

сравнение экспрессии одного или более биомаркеров для определения увеличенной экспрессии.

52. Способ *in vitro* определения восприимчивости к лечению SLE у субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и

USP21, в образце от пациента с SLE, который проходил лечение человеческим антителом к CD19,

где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров указывает на эффективность человеческого антитела к CD19 у субъекта.

53. Способ *in vitro* идентификации одного или более субъектов-людей с увеличенной реактивностью на лечение SLE, включающий:

определение увеличенной экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, у одного или более субъектов с SLE, которые проходили лечение человеческим антителом к CD19,

в популяциях, где увеличенная экспрессия одного или более биомаркеров соответствует увеличению реактивности у субъекта.

54. Способ *in vitro* по п. 52 или п. 53, включающий:

определение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, в образце от субъекта до лечения антителом или в образце от субъекта, имеющего SLE;
и

сравнение экспрессии одного или более биомаркеров для определения увеличенной экспрессии.

55. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–54, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

56. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где увеличение экспрессии одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123) и MAP1A, у субъекта указывает на то, что человеческое антитело к CD19 будет эффективным у субъекта.

57. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28.

58. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

59. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

60. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где биомаркер представляет собой CD27.

61. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где биомаркер представляет собой APP.

62. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–55, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.

63. Способ *in vitro* по любому из пп. 48–62, где образец представляет собой образец крови.

64. Способ *in vitro* по п. 63, где кровь содержит Т-клетки, плазмобласты и их комбинацию.

65. Способ *in vitro* по п. 63, где образец крови содержит плазмоцитоидные дендритные клетки.

66. Применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

67. Применение терапевтически эффективного количества антитела к CD19 в изготовлении лекарственного препарата для лечения системной красной волчанки (SLE) у субъекта-человека, характеризующегося увеличенной экспрессией одного или более биомаркеров, выбранных из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3, CD28, APP, IL-3RA (CD123), MAP1A, TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21, где антитело к CD19 содержит модификацию Fc, выбранную из S267E, L328F и их комбинации, по сравнению с исходной Fc-областью IgG, где нумерация соответствует индексу EU по Kabat.

68. Применение по п. 66 или п. 67, где один или более биомаркеров выбраны из CD27, TCF7, CD40LG, FOXP3 и CD28.

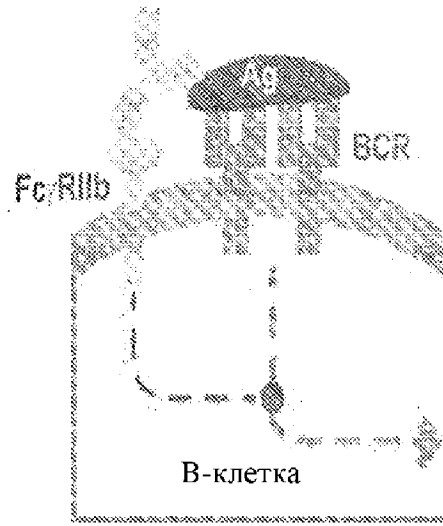
69. Применение по п. 66 или п. 67, где один или более биомаркеров выбраны из TRABD2A, ST6GAL1, ATAD5, ATP13A2, SLC17A9, TBC1D4, MAL, ACY3, DNPH1, CNDP2, CLCN5, CALR, ST3GAL5 и USP21.

70. Применение по п. 66 или п. 67, где один или более биомаркеров выбраны из CD27 и APP.

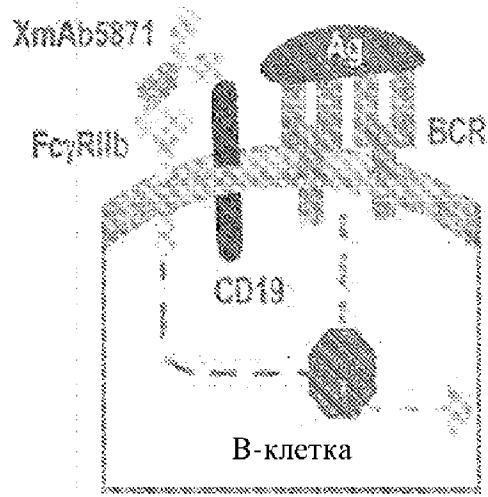
71. Применение по п. 66 или п. 67, где биомаркер представляет собой CD27.

72. Применение по п. 66 или п. 67, где биомаркер представляет собой APP.

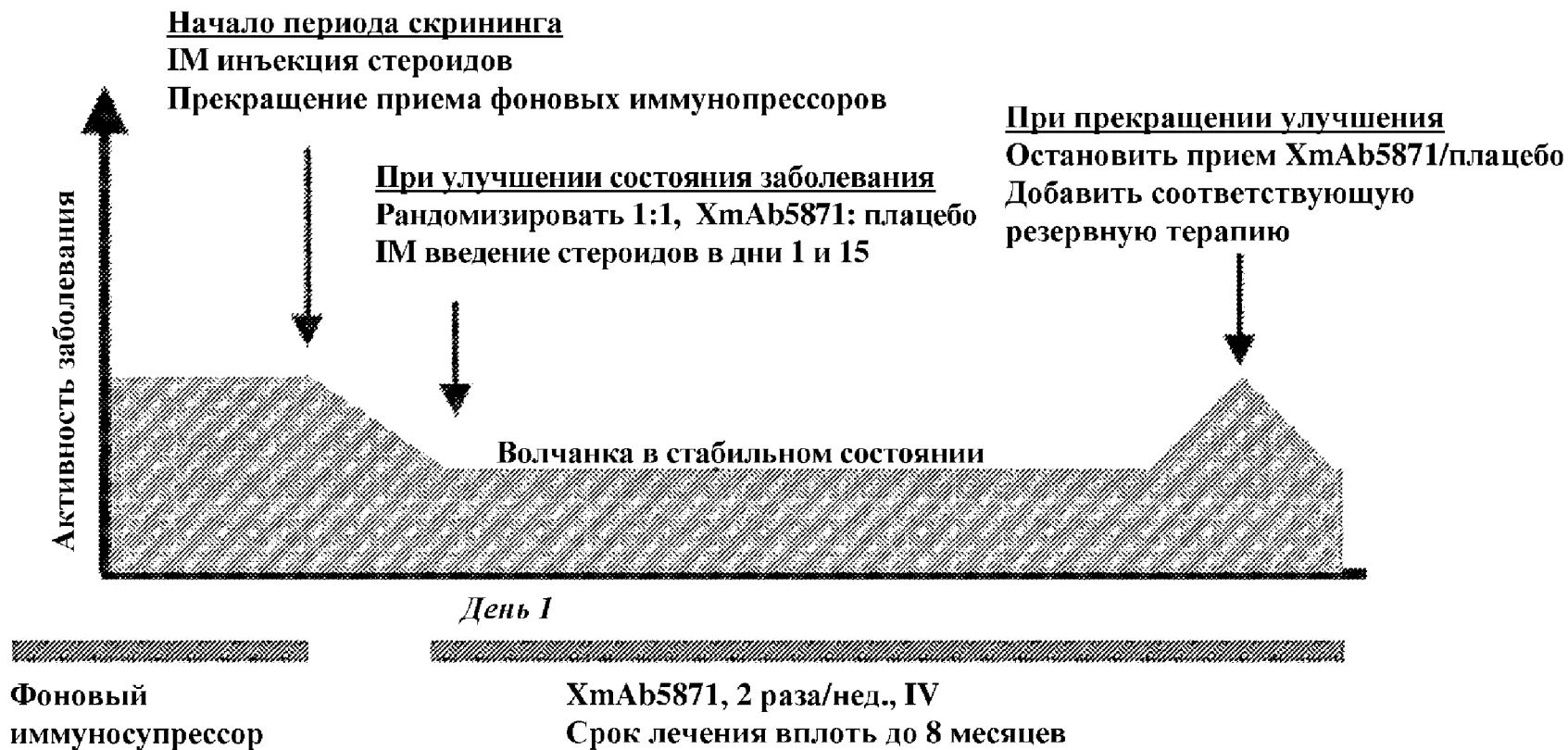
73. Применение по п. 66 или п. 67, где биомаркер представляет собой комбинацию CD27 и APP.



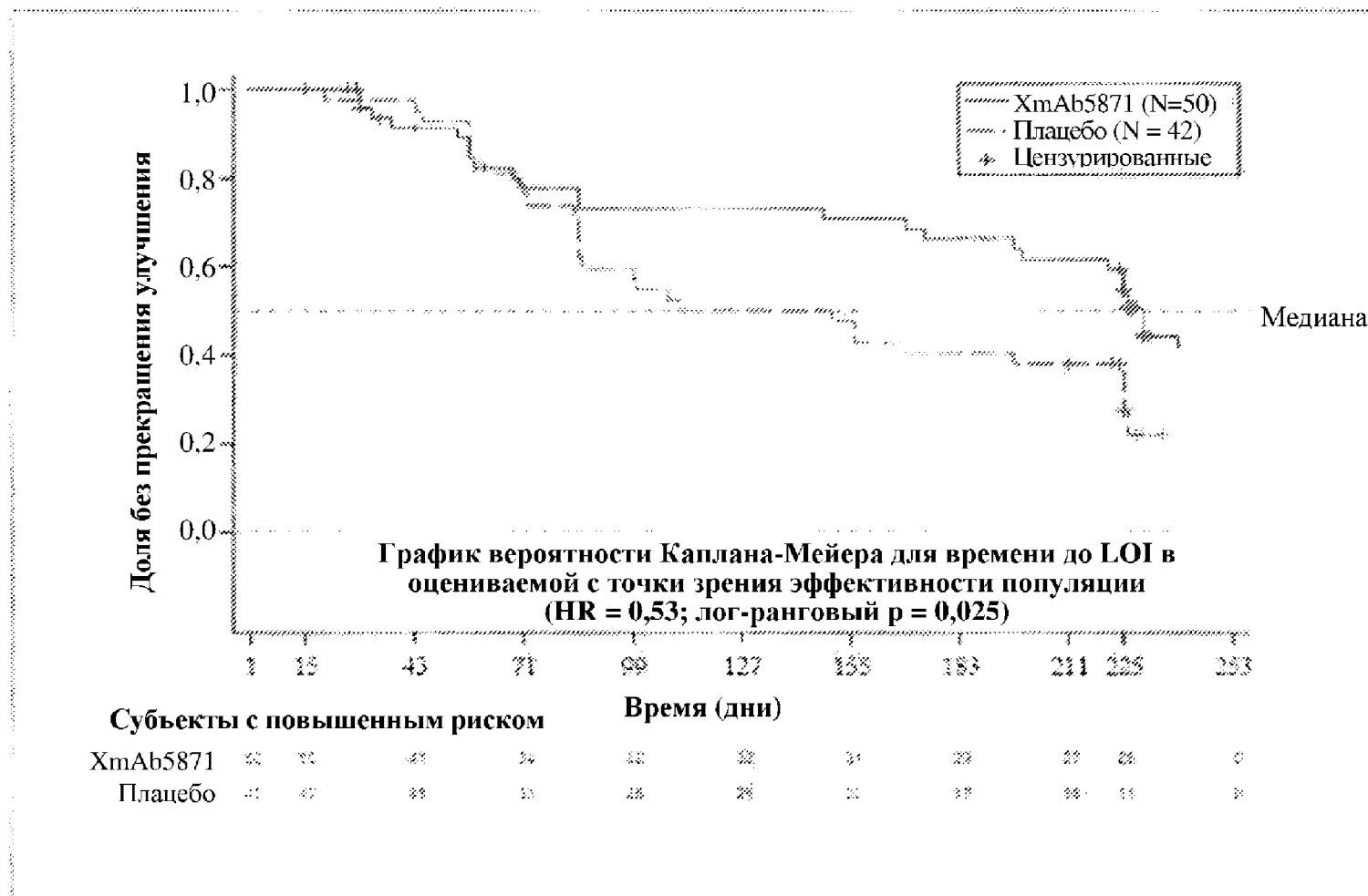
Фиг. 1А



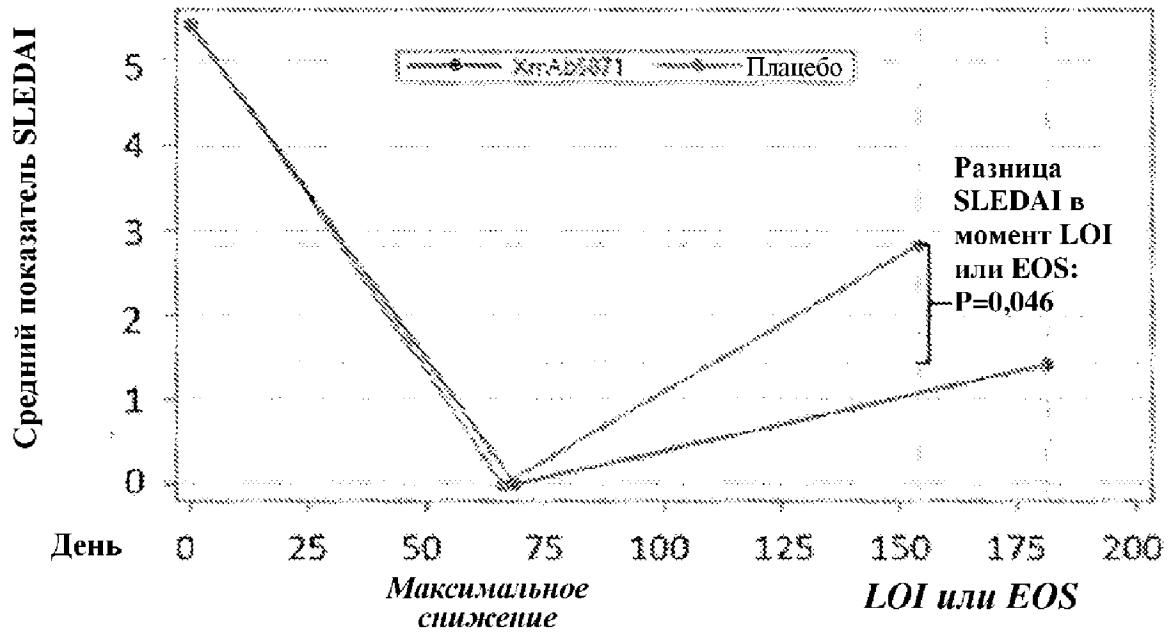
Фиг. 1В



Фиг. 2



Фиг. 3



Средняя продолжительность участия в исследовании до максимального снижения заболевания или окончания исследования

Фиг. 4

Фиг. 5

VL HuAM4G7 (SEQ ID NO:1)

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQOKPQQSPQLLIYRMSNLNSGV
PDRFSGSGSGTEFTLTISSLPEPDFAVYYCMQHLEYPIITFGAGTKLEIK

VH HuAM4G7 (SEQ ID NO:2)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNE
KFGQGRVTISSDKSIISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGGLTVTVSS

Легкая С-каппа-цепь (SEQ ID NO: 3)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEODSKD
STYLSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Цепь константного участка нативного IgG1 (SEQ ID NO: 4)

ASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVYVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLDGPSSVFLFP
PKPKDTLMSISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

Цепь константного участка IgG1 S267E4 328F (SEQ ID NO: 5)

ASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVYVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLDGPSSVFLFP
PKPKDTLMSISRTPEVTCVVVDVEHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

Цепь константного участка IgG1 G236D/S2676E (SEQ ID NO: 6)

ASTKQPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVYVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLDGPSSVFLFP
PKPKDTLMSISRTPEVTCVVVDVEHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

Легкая цепь HuAM4G7 (VH-Cx) (SEQ ID NO: 7)

DIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTYLYWFQOKPQOSPQLLIYRMSNLNSGV
PDRFSGSGSGTEFTLTISSLPEPDFAVYYCMQHLEYPIITFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEODSKDSTYLSLSSLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Тяжелая цепь IgG1 HuAM4G7 (SEQ ID NO: 8)

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNE
KFGQGRVTISSDKSIISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGGGLTVTVSSASTK
GPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VYVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLDGPSSVFLFP
PKPKDTLMSISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEOYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYITLPPSRREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

Фиг. 5 (продолжение)Тяжелая цепь S267E/L328F HuAM4G7 (SEQ ID NO: 9)

EYQLVESGGGLVVKPGGSLKLSCAASGYTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNE
KFOGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDTAMYYCARGTYYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGQLVKDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGQPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKAFPAPEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSYMHEALHNHY
TQKLSLSLSPGK

CDR1 VL (SEQ ID NO: 10)

RSSKSLQNVNGNTYLY

CDR2 VL (SEQ ID NO: 11)

RMSNLNS

CDR3 VL (SEQ ID NO: 12)

MQHLEYFIT

CDR1 VH (SEQ ID NO: 13)

SYVMH

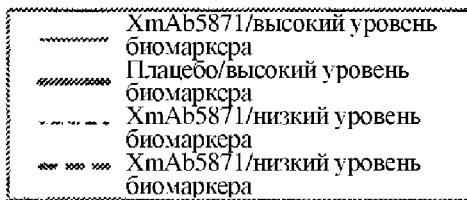
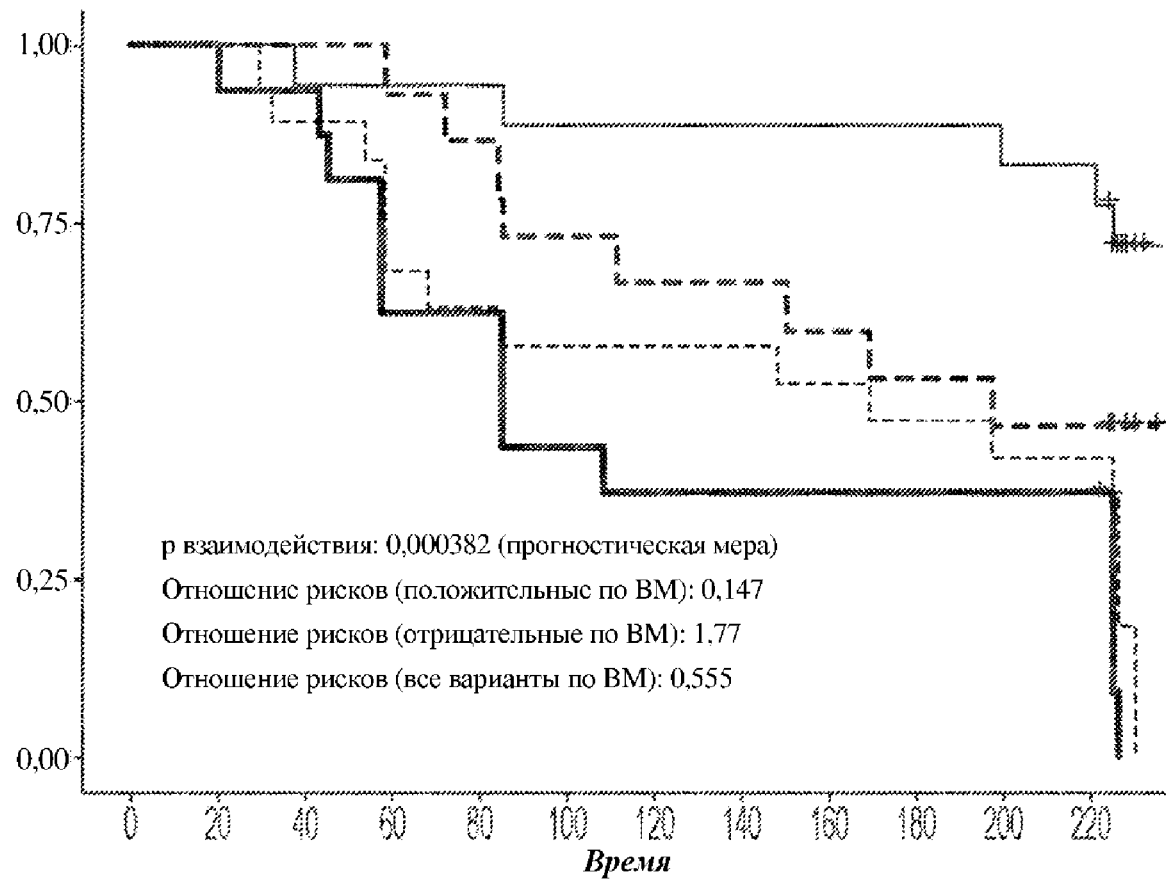
CDR2 VH (SEQ ID NO: 14)

WIGYINPYNDGTKY

CDR3 VH (SEQ ID NO: 15)

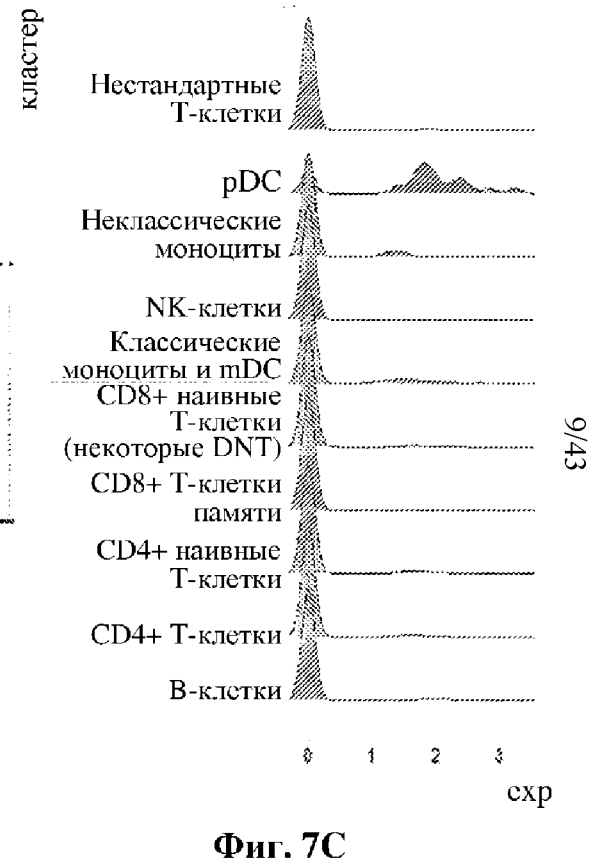
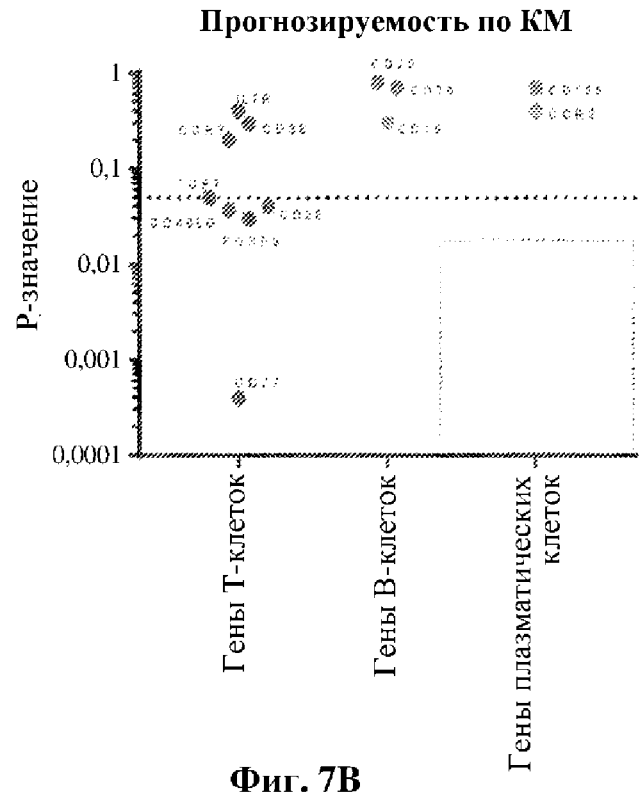
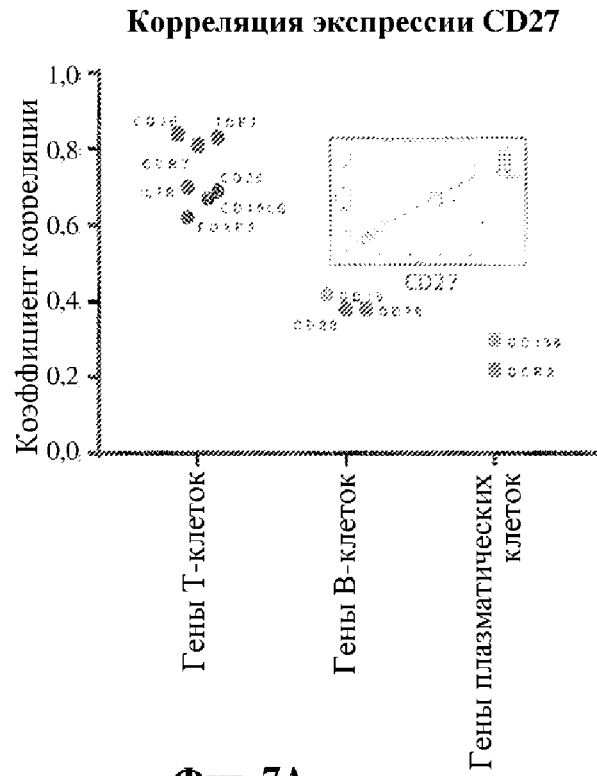
GTYYYGTRVFDY

Доля, сохраняющих улучшение

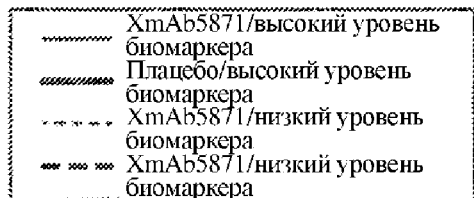
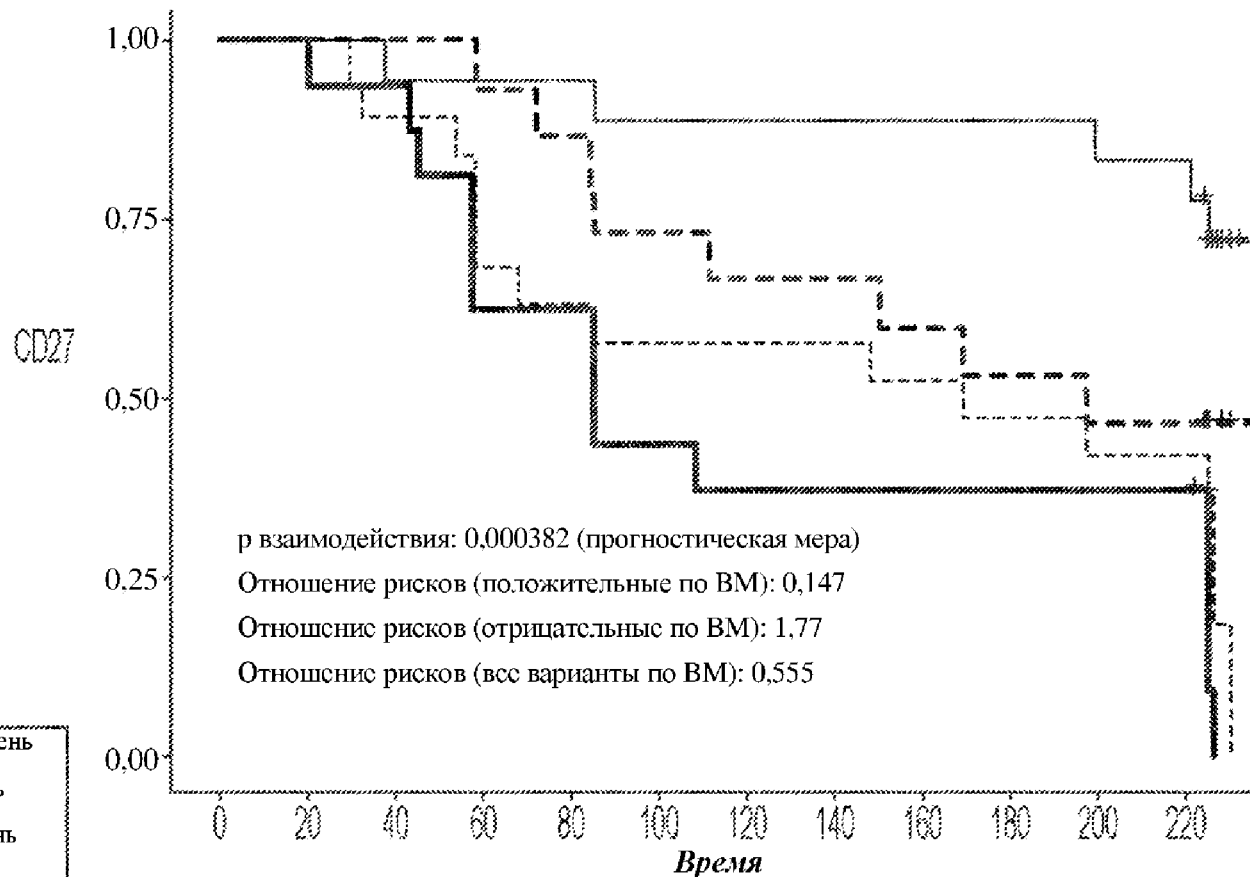


Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий	18	18	17	17	17	16	16	16	16	16	15	15
Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий	19	19	17	13	12	11	11	11	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	16	16	15	10	10	7	6	6	6	6	6	6
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	15	15	15	14	13	11	10	10	9	8	7	7

Фиг. 6



Доля, сохраняющих улучшение



Страга

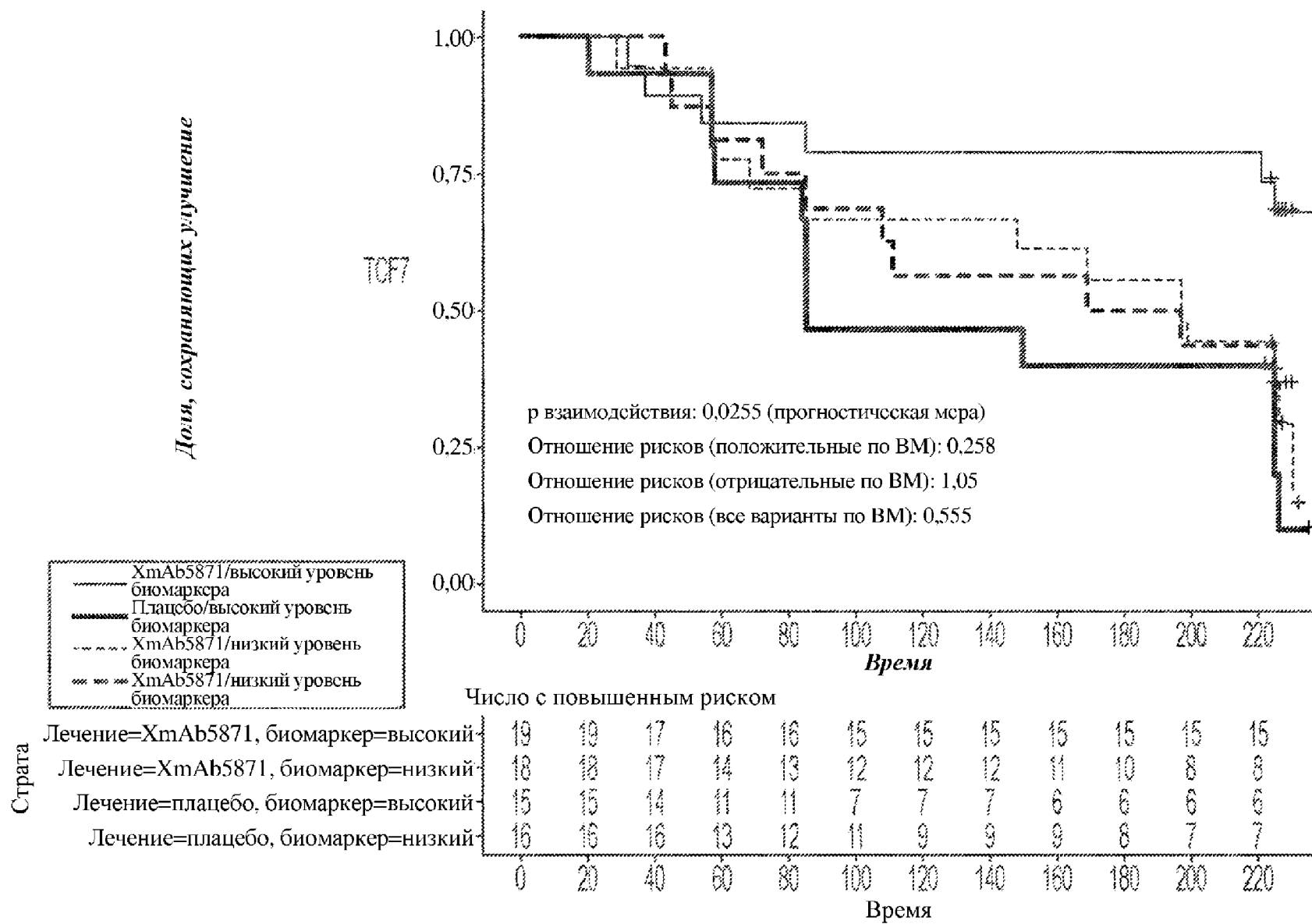
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий
 Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий
 Лечение=плацебо, биомаркер=высокий
 Лечение=плацебо, биомаркер=низкий

Число с повышенным риском

	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий	18	18	17	17	17	16	16	16	16	16	15	15
Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий	19	19	17	13	12	11	11	11	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	16	16	15	10	10	7	6	6	6	6	6	6
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	15	15	15	14	13	11	10	10	9	8	7	7
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

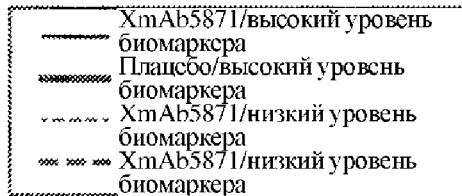
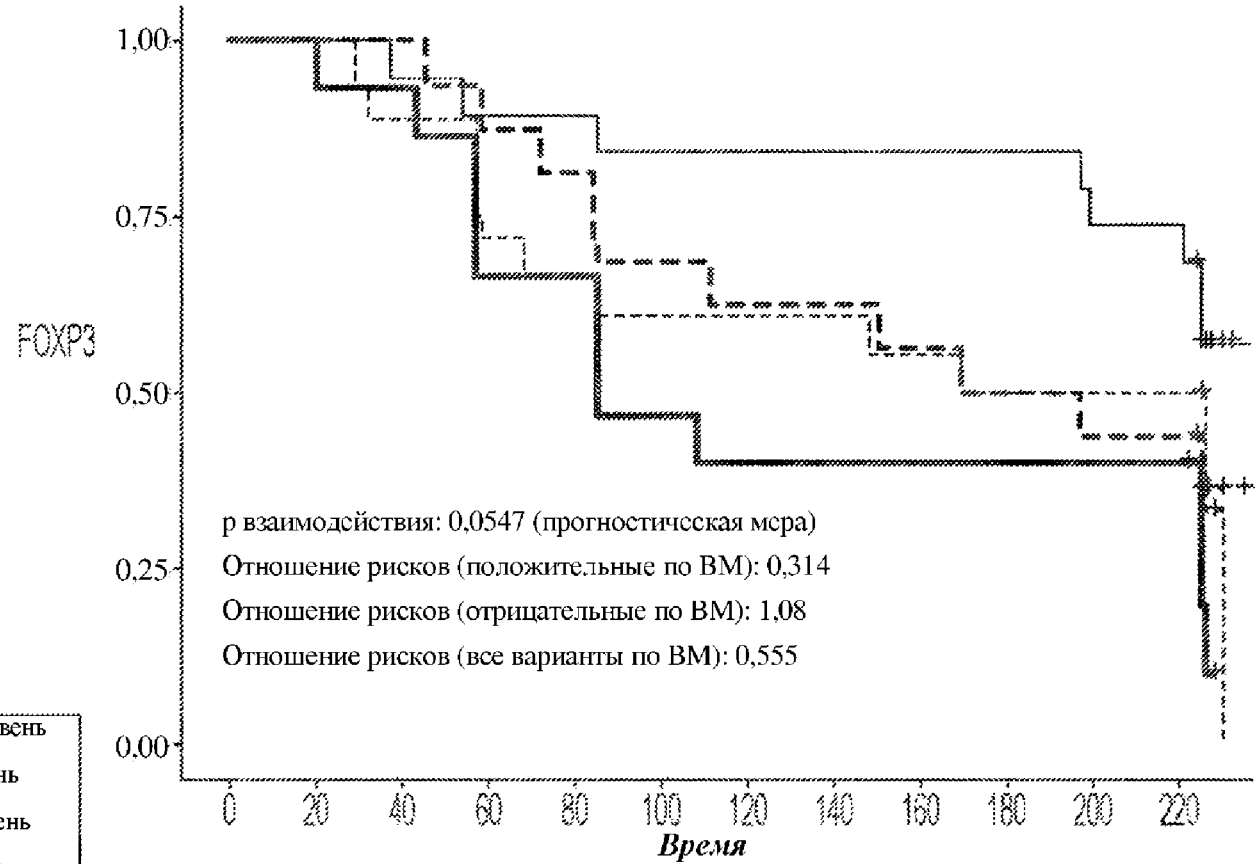
Время

Фиг. 8А



Фиг. 8В

Доля, сохраняющих улучшение

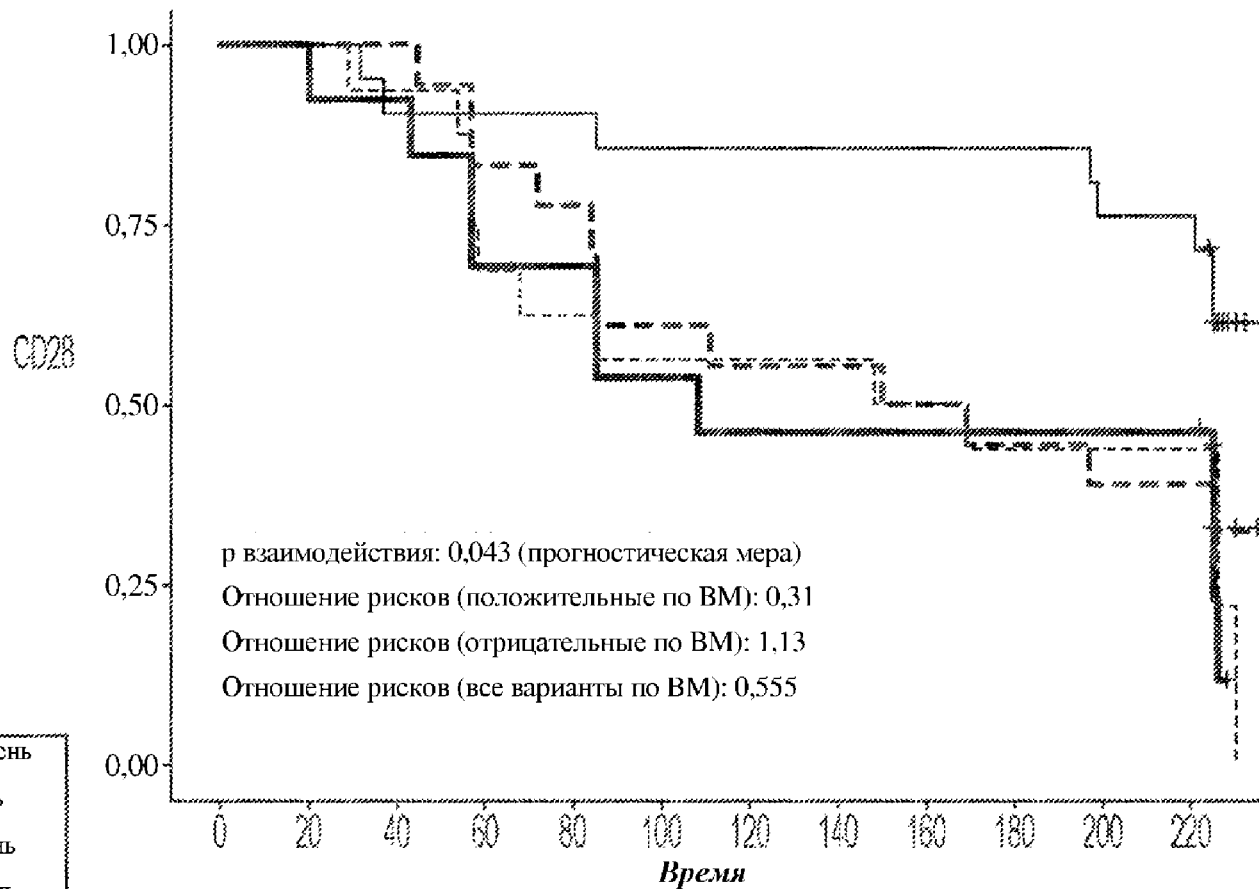


Страга

		Число с повышенным риском											
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=	XmAb5871, биомаркер=высокий	19	19	18	17	17	16	16	16	16	16	14	14
	XmAb5871, биомаркер=низкий	18	18	16	13	12	11	11	11	10	9	9	9
	плацебо, биомаркер=высокий	15	15	14	10	10	7	6	6	6	6	6	6
	плацебо, биомаркер=низкий	16	16	16	14	13	11	10	10	9	8	7	7
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Время											

Фиг. 8С

Доля, сохраняющих улучшение



p взаимодействия: 0,043 (прогностическая мера)
 Отношение рисков (положительные по ВМ): 0,31
 Отношение рисков (отрицательные по ВМ): 1,13
 Отношение рисков (все варианты по ВМ): 0,555

—	XmAb5871/высокий уровень биомаркера
·····	Плацебо/высокий уровень биомаркера
- - - - -	XmAb5871/низкий уровень биомаркера
- · - · -	Плацебо/низкий уровень биомаркера

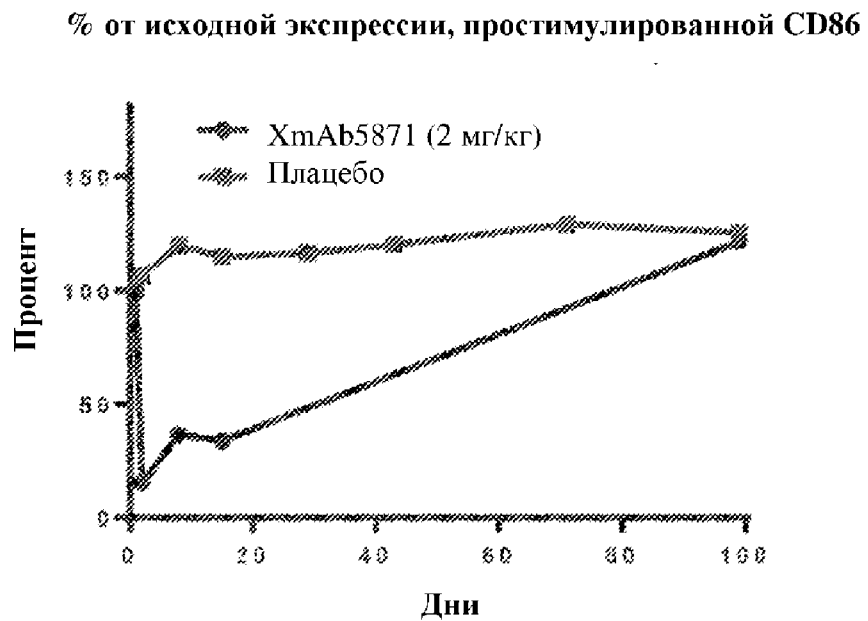
Страга

Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий
 Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий
 Лечение=плацебо, биомаркер=высокий
 Лечение=плацебо, биомаркер=низкий

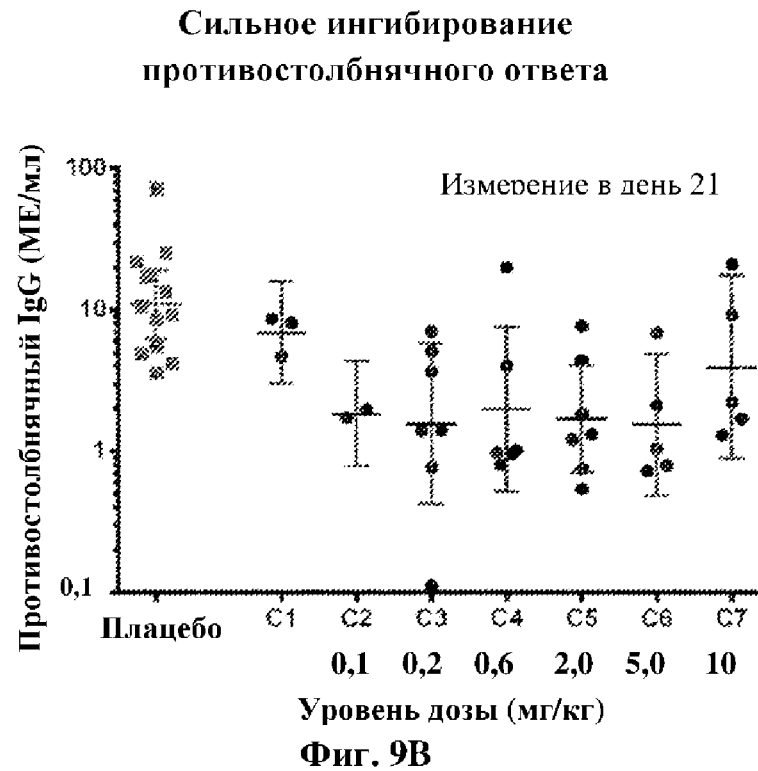
Число с повышенным риском

	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий	21	21	19	19	19	18	18	18	18	18	16	16
Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий	16	16	15	11	10	9	9	9	8	7	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	13	13	12	9	9	7	6	6	6	6	6	6
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	18	18	18	15	14	11	10	10	9	8	7	7
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

Фиг. 8D

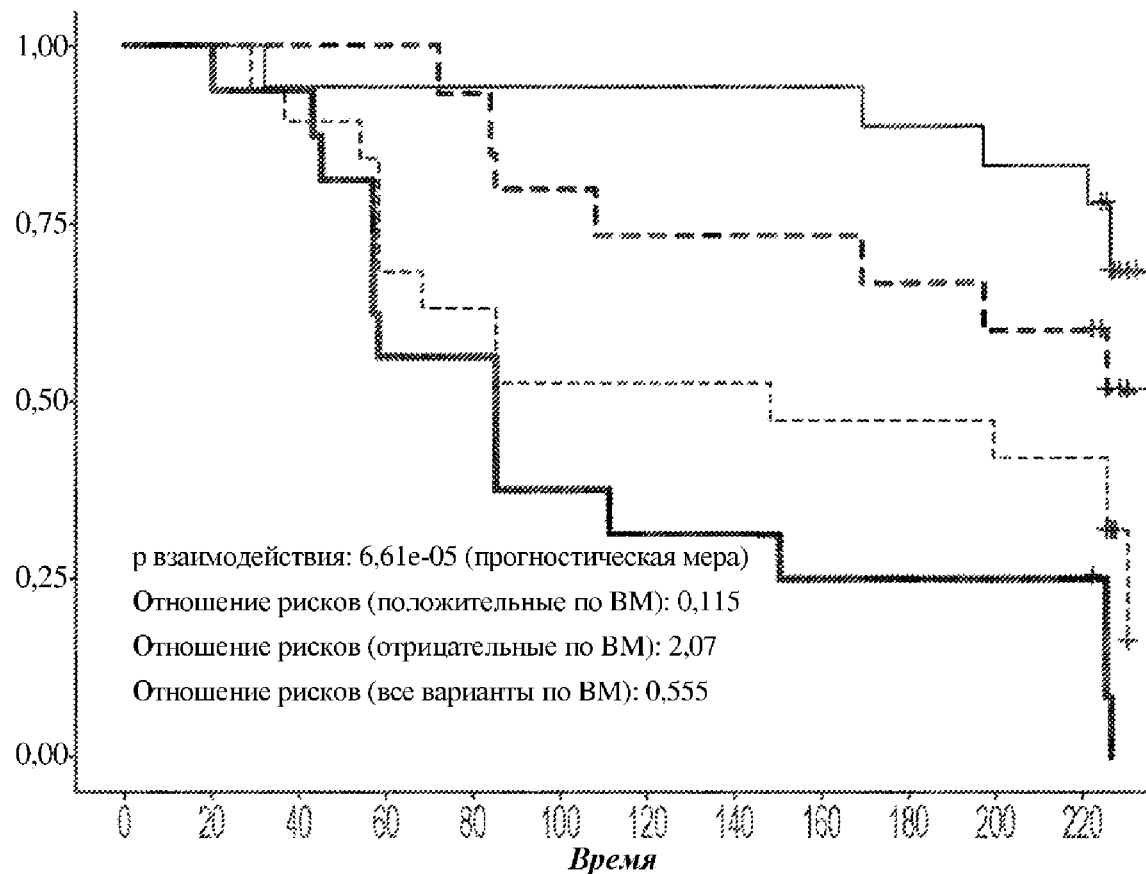


Фиг. 9А



Фиг. 9В

Доля, сохраняющих улучшение

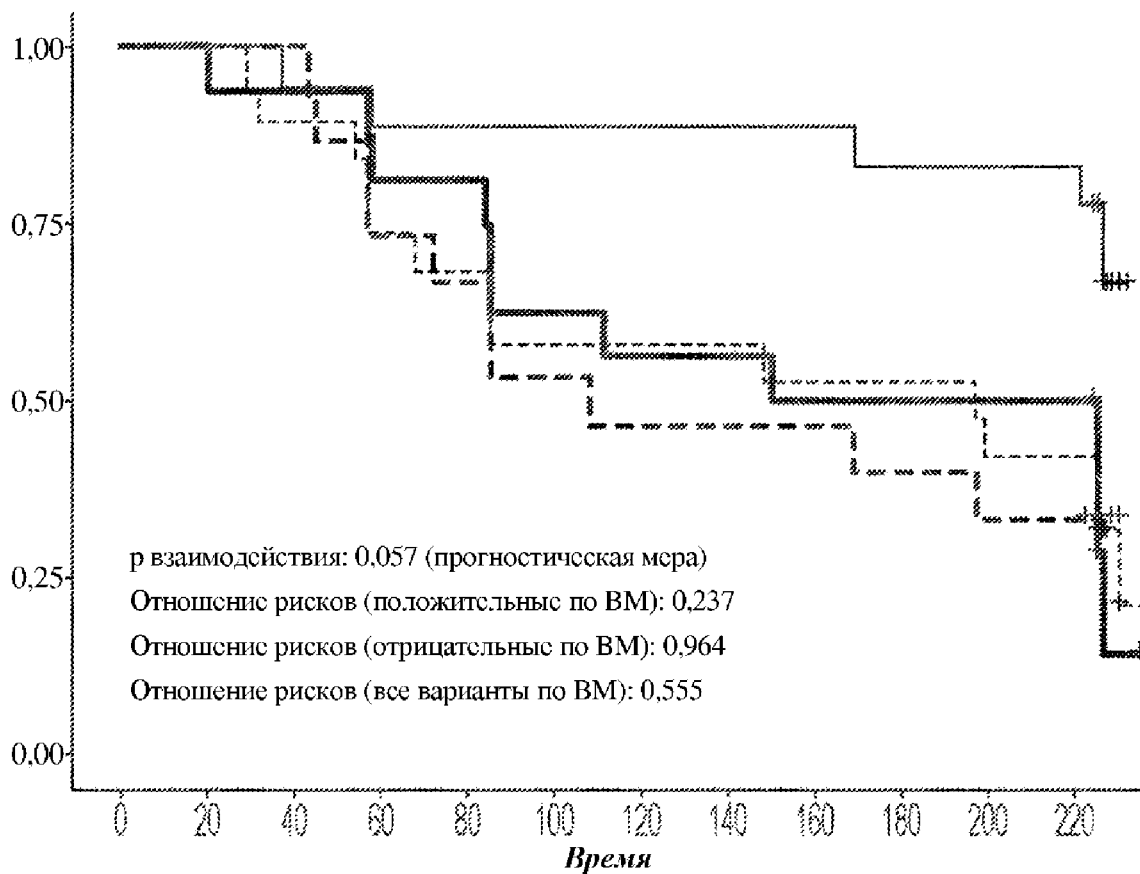


—	ХтАб5871/высокий уровень биомаркера
—	Плацебо/высокий уровень биомаркера
- - - -	ХтАб5871/низкий уровень биомаркера
· · · · ·	ХтАб5871/низкий уровень биомаркера

Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=ХтАб5871, биомаркер=высокий	18	18	17	17	17	17	17	17	17	16	15	15
Лечение=ХтАб5871, биомаркер=низкий	19	19	17	13	12	10	10	10	9	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	16	16	15	9	9	6	5	5	4	4	4	4
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	15	15	15	15	14	12	11	11	11	10	9	9

Фиг. 10А

Доли, сохраняющих улучшение

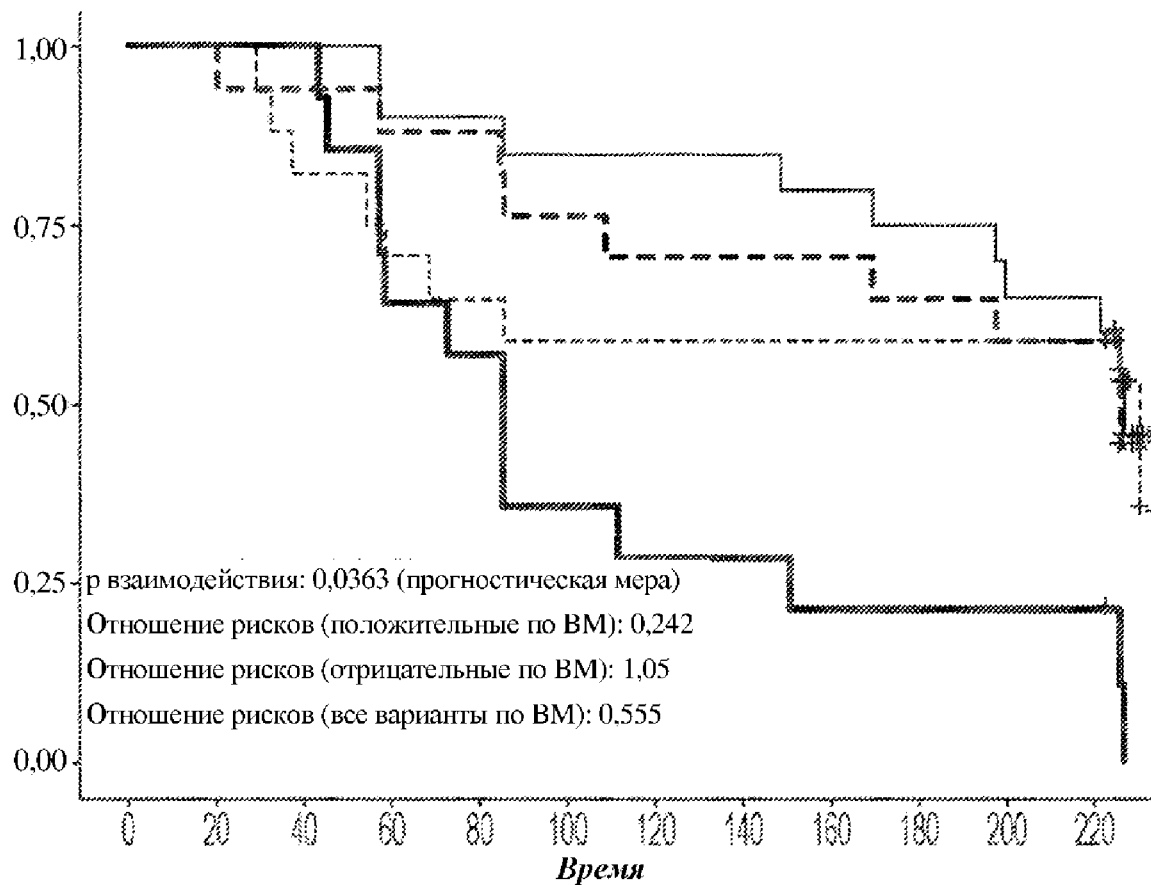


—	XmAb5871/высокий уровень биомаркера
—	Плацебо/высокий уровень биомаркера
—	XmAb5871/низкий уровень биомаркера
—	XmAb5871/низкий уровень биомаркера

Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий	18	18	17	16	16	16	16	16	16	15	15	15
Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий	19	19	17	14	13	11	11	11	10	10	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	16	16	15	13	13	10	9	9	8	8	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	15	15	15	11	10	8	7	7	7	6	5	5

Фиг. 10В

Доля, сохраняющих улучшение



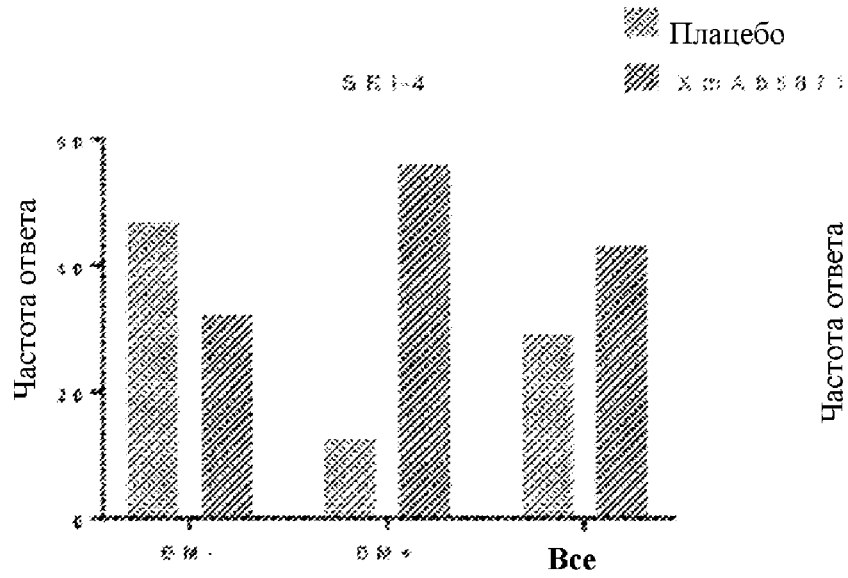
р взаимодействия: 0,0363 (прогностическая мера)
 Отношение рисков (положительные по ВМ): 0,242
 Отношение рисков (отрицательные по ВМ): 1,05
 Отношение рисков (все варианты по ВМ): 0,555

—	XmAb5871/высокий уровень биомаркера
—	Плацебо/высокий уровень биомаркера
—	XmAb5871/низкий уровень биомаркера
—	XmAb5871/низкий уровень биомаркера

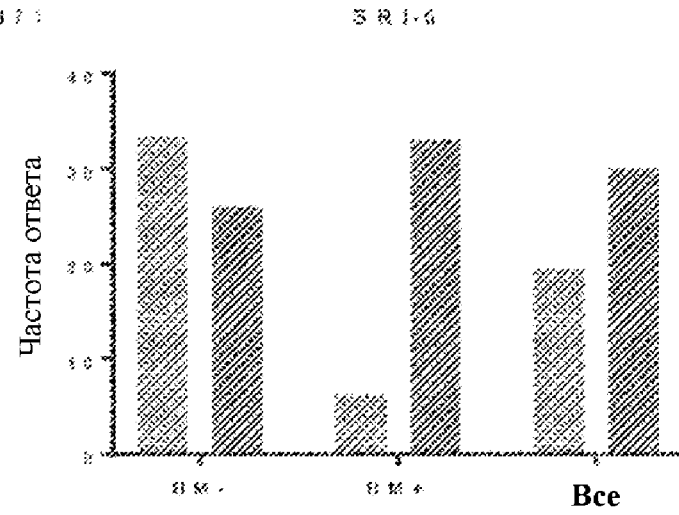
Страта

Страта	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение=XmAb5871, биомаркер=высокий	20	20	20	18	18	17	17	17	16	15	13	13
Лечение=XmAb5871, биомаркер=низкий	17	17	14	12	11	10	10	10	10	10	10	10
Лечение=плацебо, биомаркер=высокий	14	14	14	9	8	5	4	4	3	3	3	3
Лечение=плацебо, биомаркер=низкий	17	17	16	15	15	13	12	12	12	11	10	10

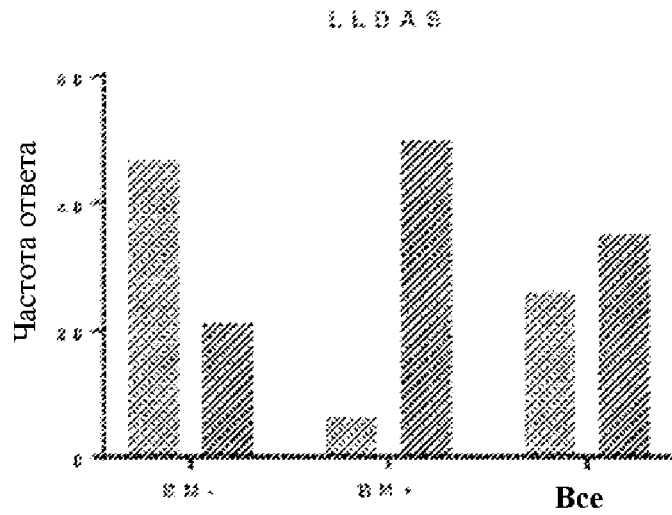
Фиг. 10С



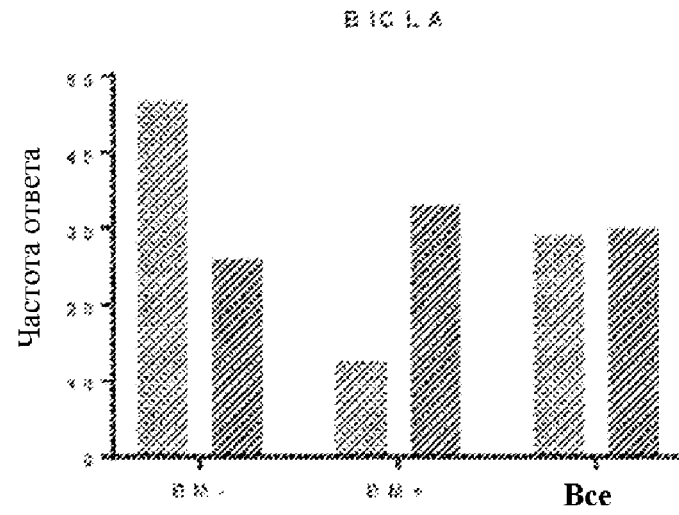
Фиг. 11А



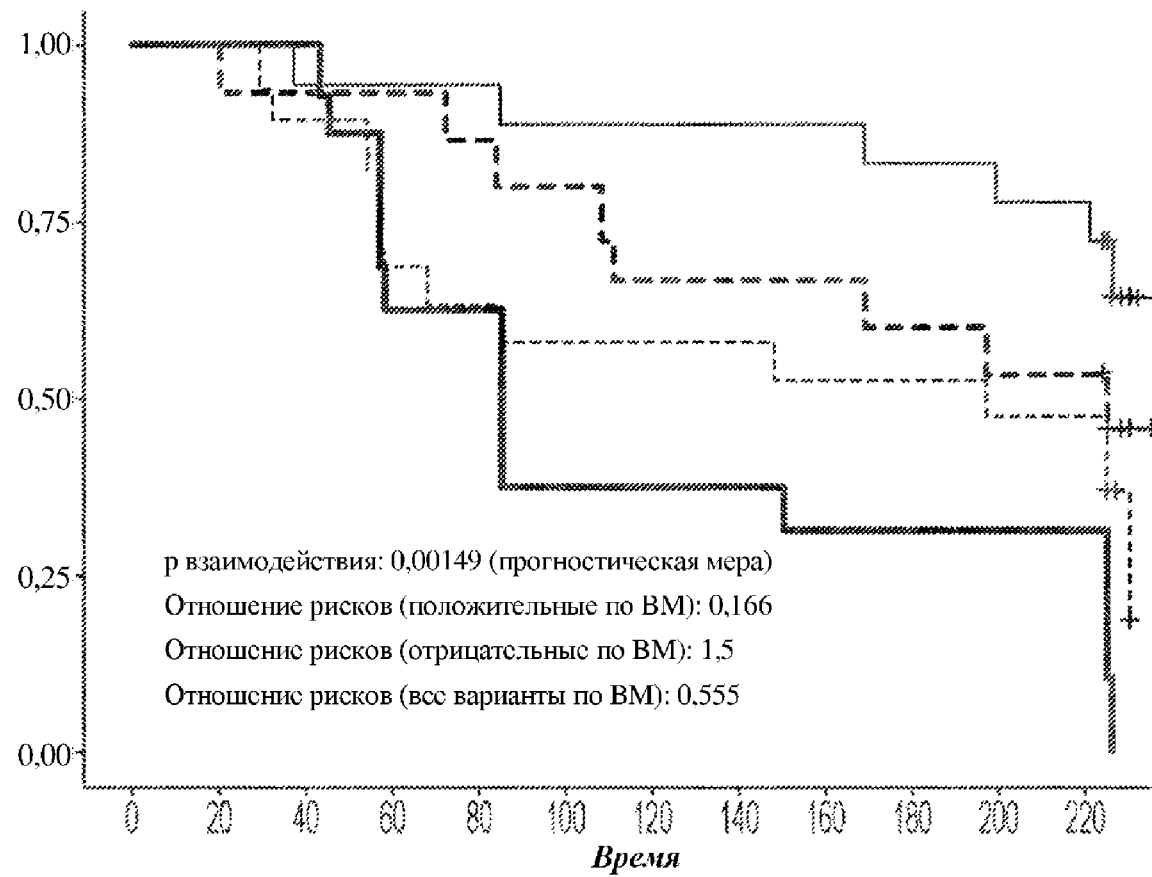
Фиг. 11В



Фиг. 11С



Фиг. 11D

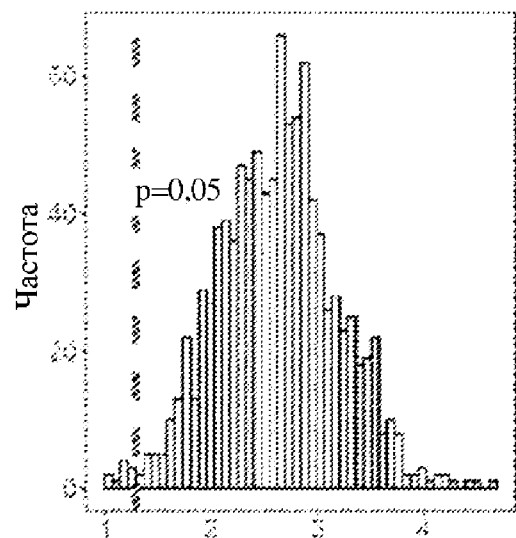


Число с повышенным риском

19	19	17	13	12	11	11	11	10	10	9	9
18	18	17	17	17	16	16	16	16	15	14	14
15	15	14	14	13	12	10	10	10	9	8	8
16	16	16	10	10	6	6	6	5	5	5	5
0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Время											

Фиг. 12А

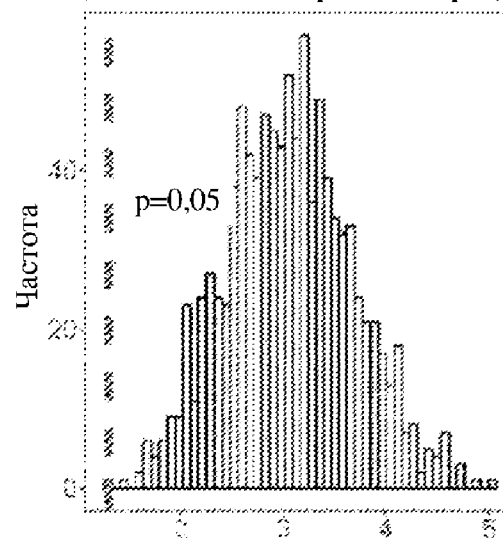
Надежность CD27
(взятие подвыборки 1000 раз)



Минус log10 (p-значение взаимодействия)

Фиг. 12В

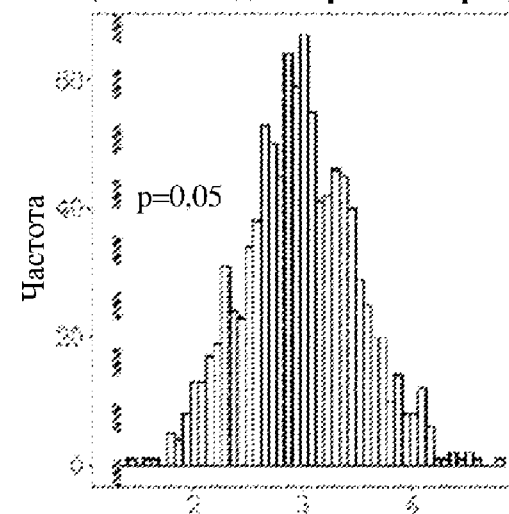
Надежность APP
(взятие подвыборки 1000 раз)



Минус log10 (p-значение взаимодействия)

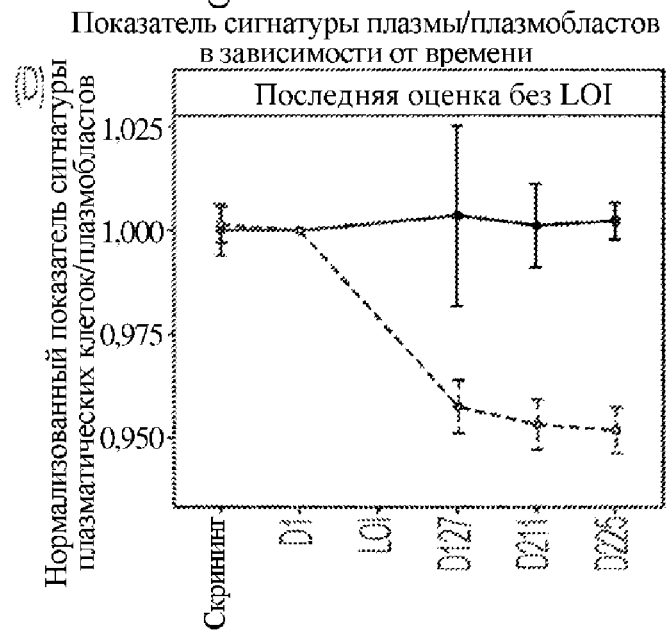
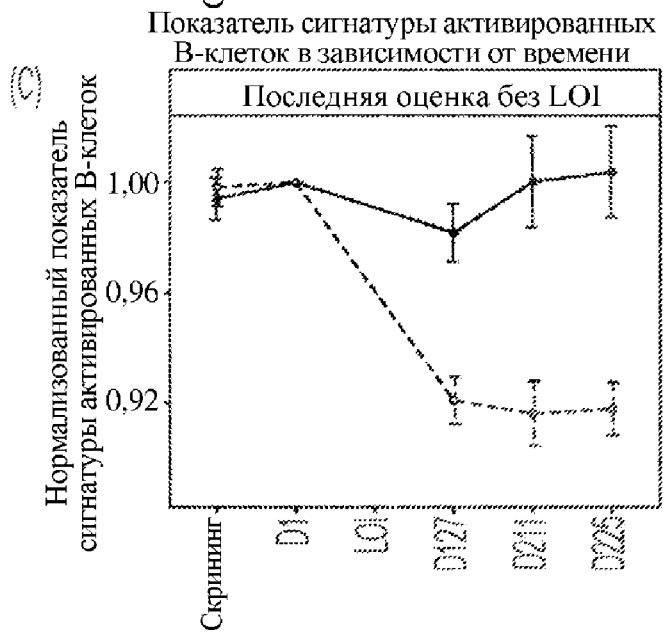
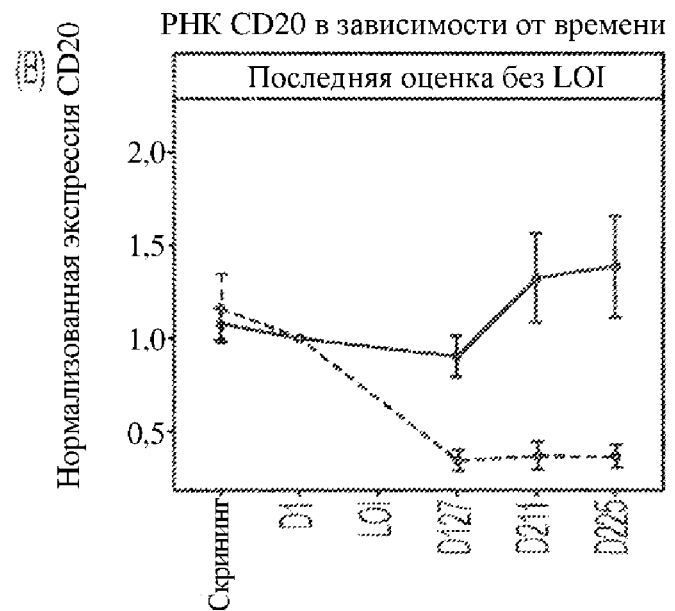
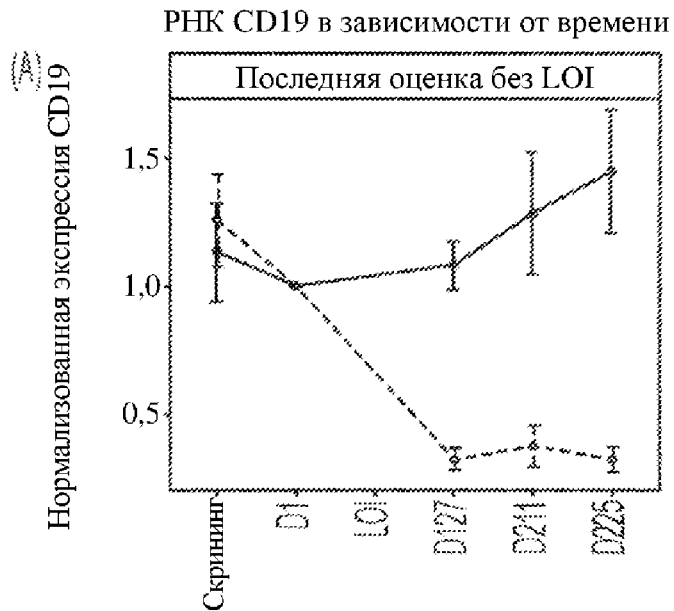
Фиг. 12С

Надежность многомерной модели CD27 и APP
(взятие подвыборки 1000 раз)

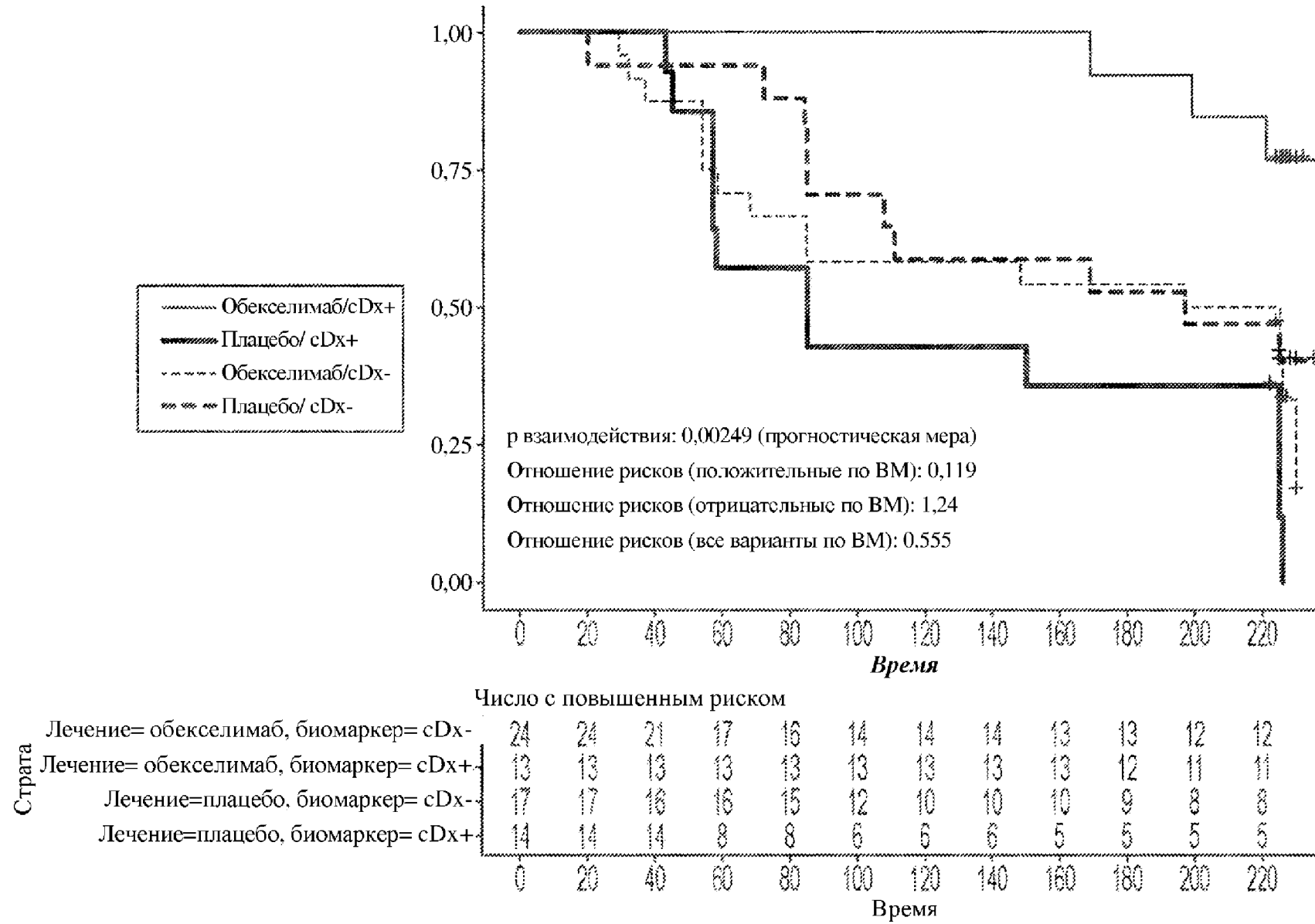


Минус log10 (p-значение взаимодействия)

Фиг. 12D

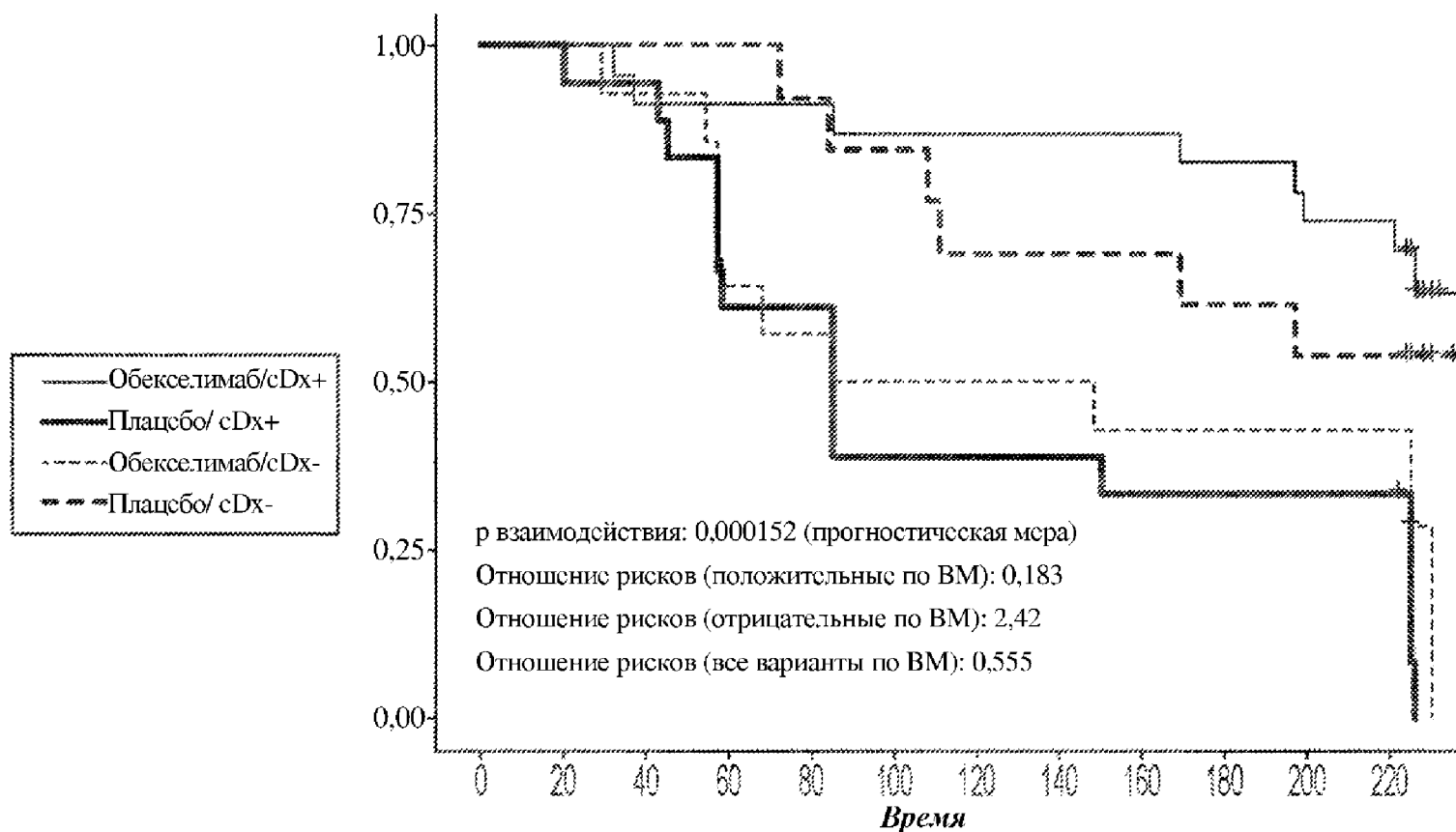


Фиг. 13



Фиг. 14А

Положительная по биомаркерам группа: 60%

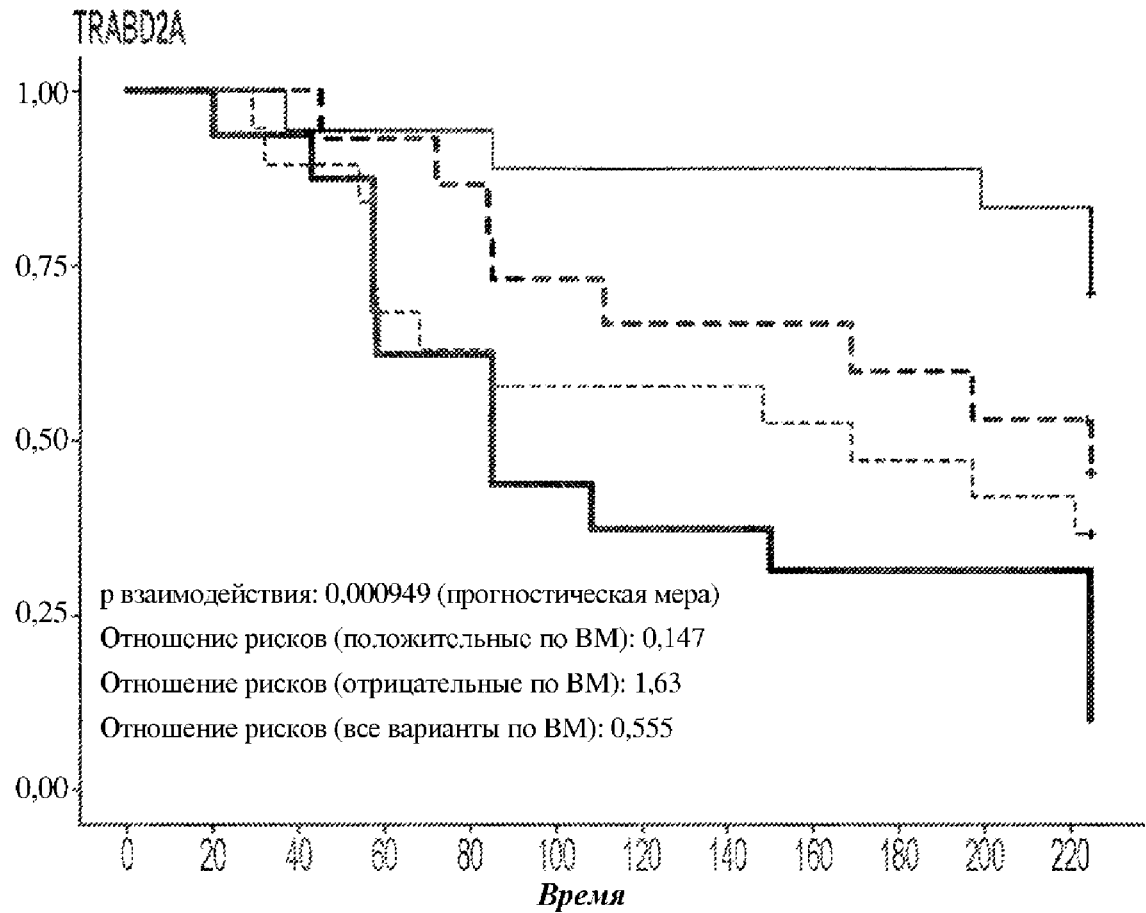


Строта

		Число с повышенным риском											
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
	Лечение= обекселимаб, биомаркер= сDx-	14	14	13	9	8	7	7	7	6	6	6	6
	Лечение= обекселимаб, биомаркер= сDx+	23	23	21	21	21	20	20	20	20	19	17	17
	Лечение=плацебо, биомаркер= сDx-	13	13	13	13	12	11	9	9	9	8	7	7
	Лечение=плацебо, биомаркер= сDx+	18	18	17	11	11	7	7	7	6	6	6	6
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

Время

Фиг. 14В

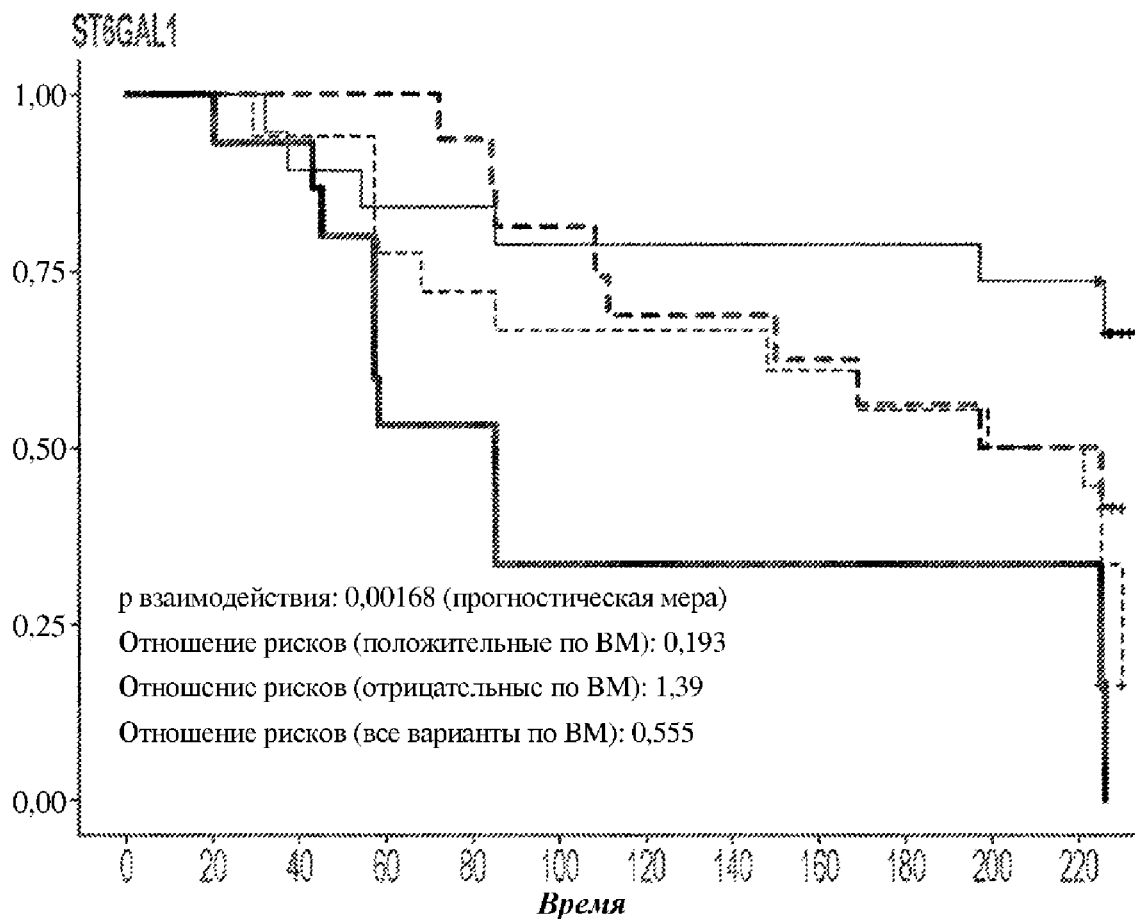


Строта

Число с повышенным риском

Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	19	19	17	13	12	11	11	11	10	9	8	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	18	18	17	17	17	16	16	16	16	16	15	15
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	15	15	15	14	13	11	10	10	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	16	16	15	10	10	7	6	6	5	5	5	5
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
	Время											

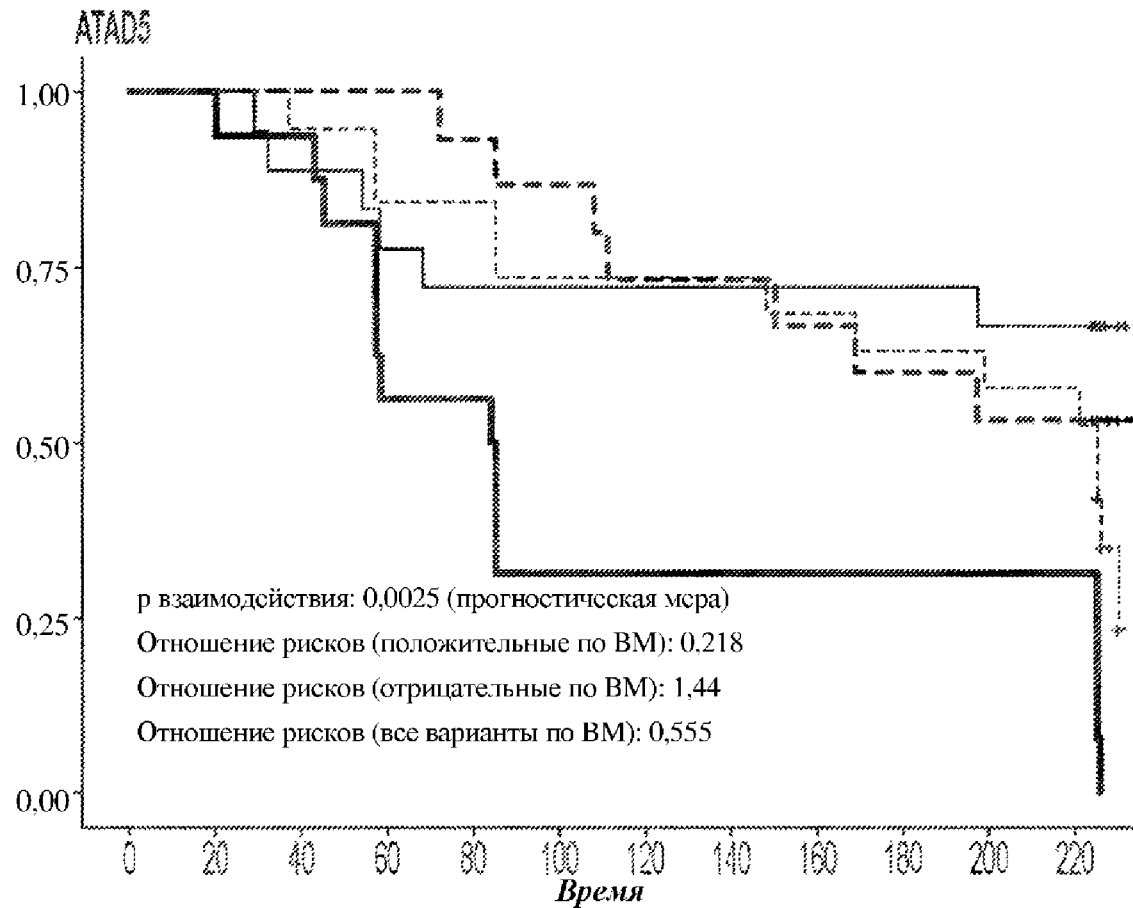
Фиг. 15А



Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	18	18	17	14	13	12	12	12	11	10	9	9
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	19	19	17	16	16	15	15	15	15	15	14	14
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	16	16	16	16	15	13	11	11	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	15	15	14	8	8	5	5	5	5	5	5	5

Время

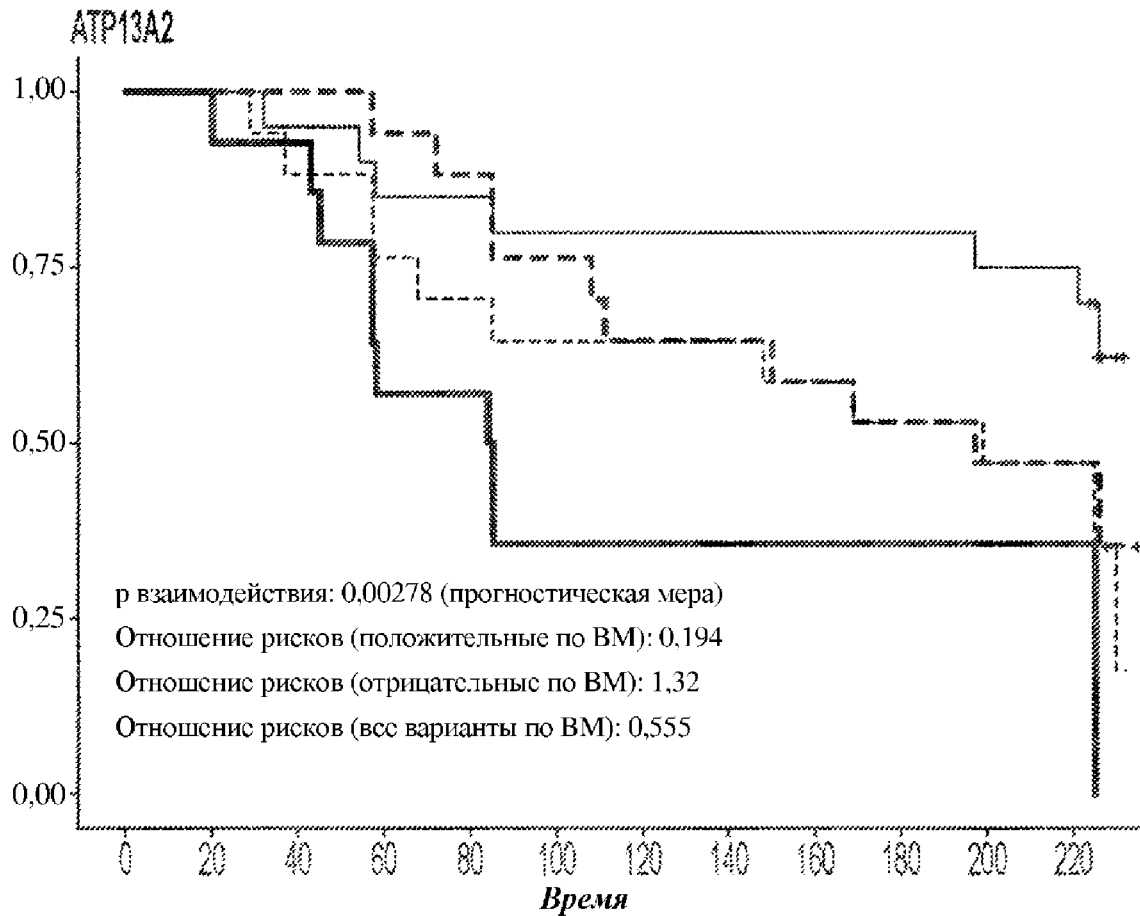
Фиг. 15В



		Число с повышенным риском											
Стратегия		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	19	19	18	16	16	14	14	14	13	12	11
	Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	18	18	16	14	13	13	13	13	13	13	12	12
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	15	15	15	15	14	13	11	11	10	9	8	8
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	16	16	15	9	9	5	5	5	5	5	5	5
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

Время

Фиг. 15С

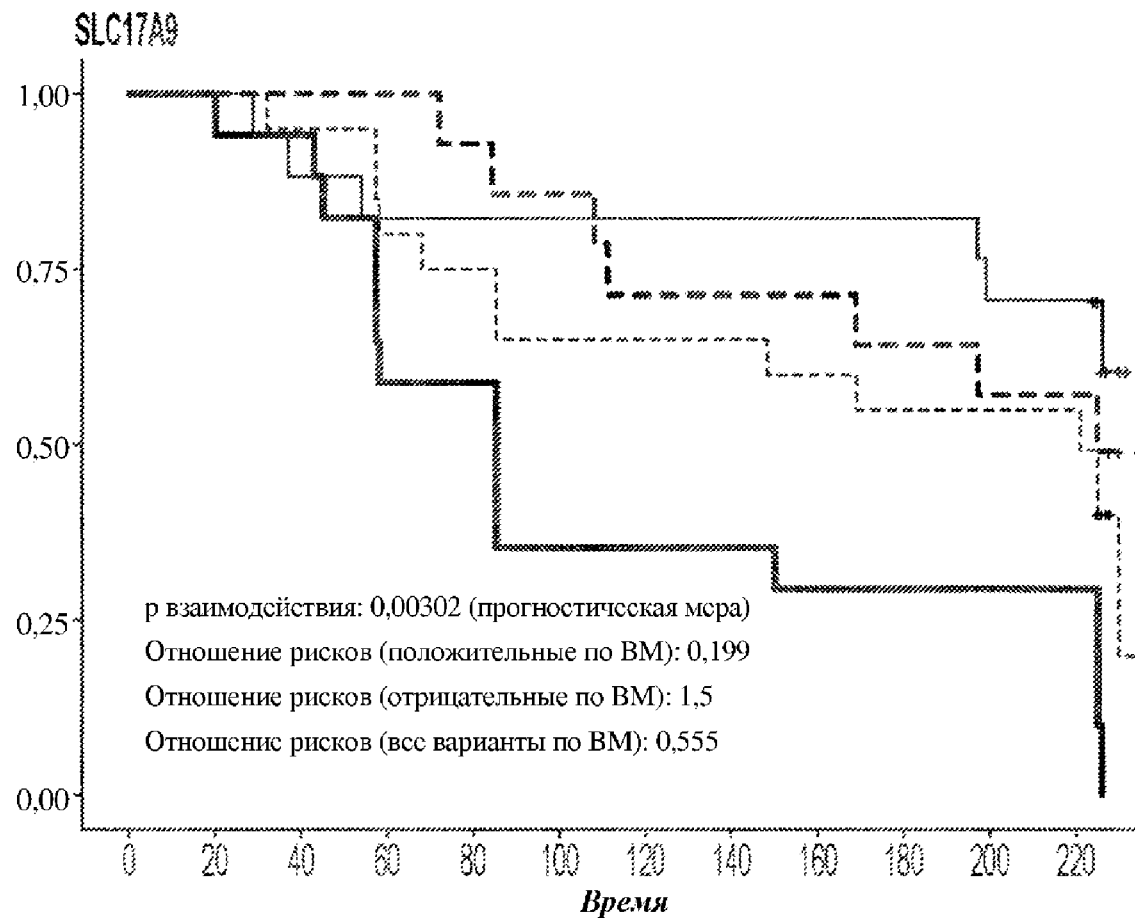


Страта

Число с повышенным риском

Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	17	17	15	13	12	11	11	11	10	9	8	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	20	20	19	17	17	16	16	16	16	16	15	15
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	17	17	17	16	15	13	11	11	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	14	14	13	8	8	5	5	5	5	5	5	5
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
	Время											

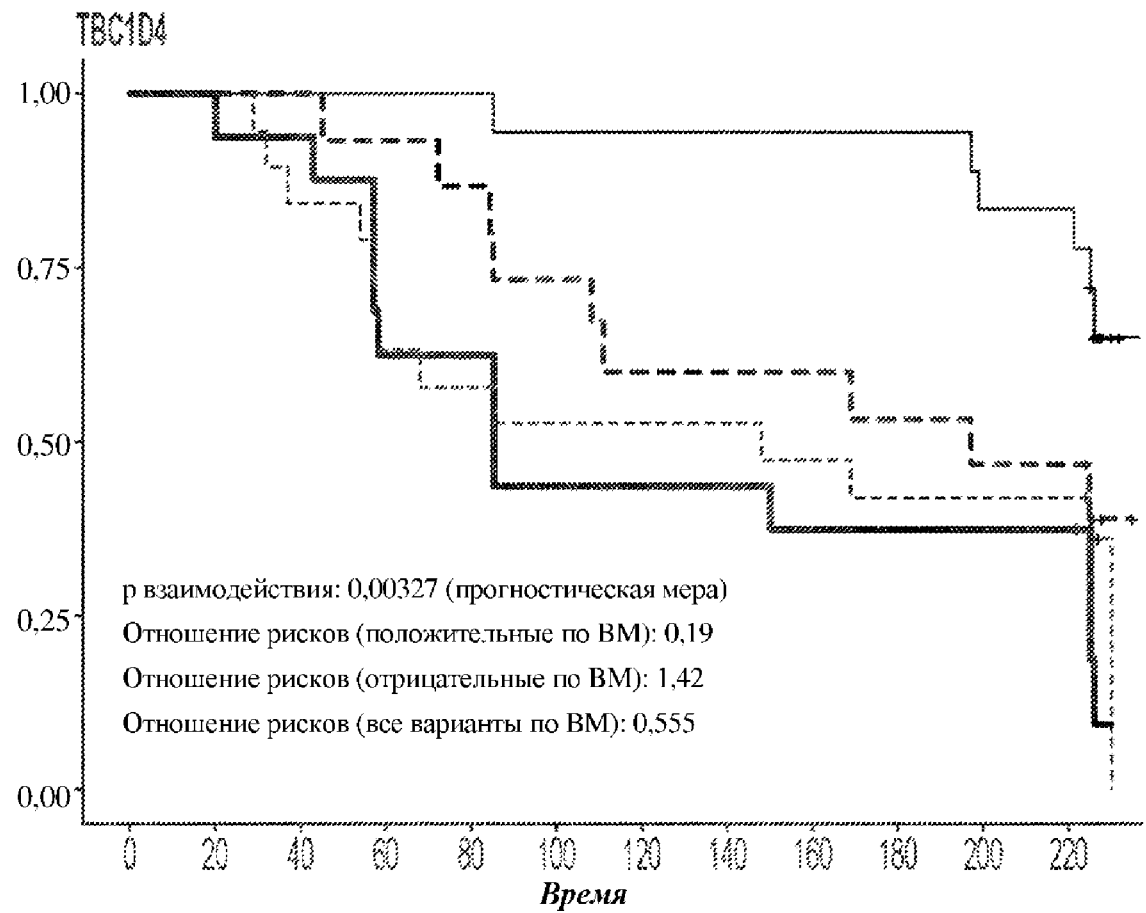
Фиг. 15D



		Число с повышенным риском											
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Страта	Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	20	20	19	16	15	13	13	13	12	11	11	11
	Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	17	17	15	14	14	14	14	14	14	14	12	12
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	14	14	14	14	13	12	10	10	10	9	8	8
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	17	17	16	10	10	6	6	6	5	5	5	5
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

Время

Фиг. 15E

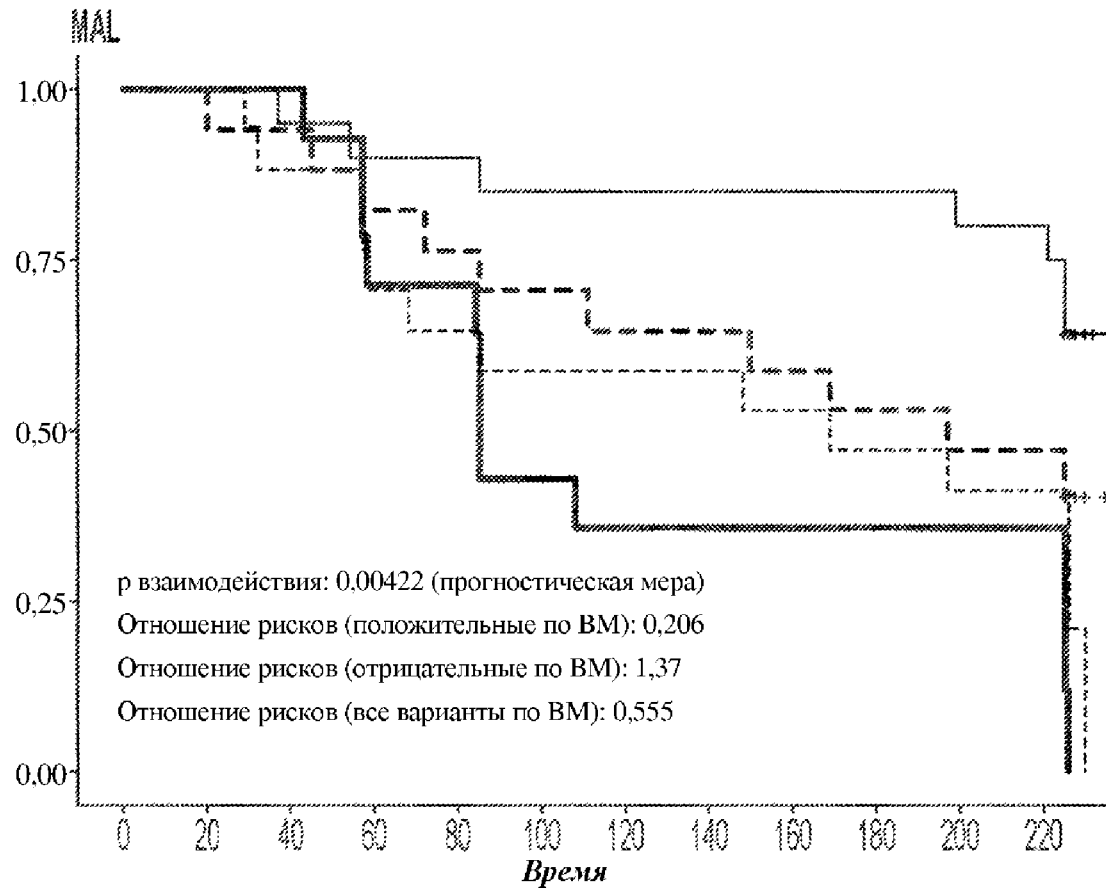


Строта

	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	19	19	16	12	11	10	10	10	9	8	8	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	18	18	18	18	18	17	17	17	17	17	15	15
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	15	15	15	14	13	11	9	9	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	16	16	15	10	10	7	7	7	6	6	6	6

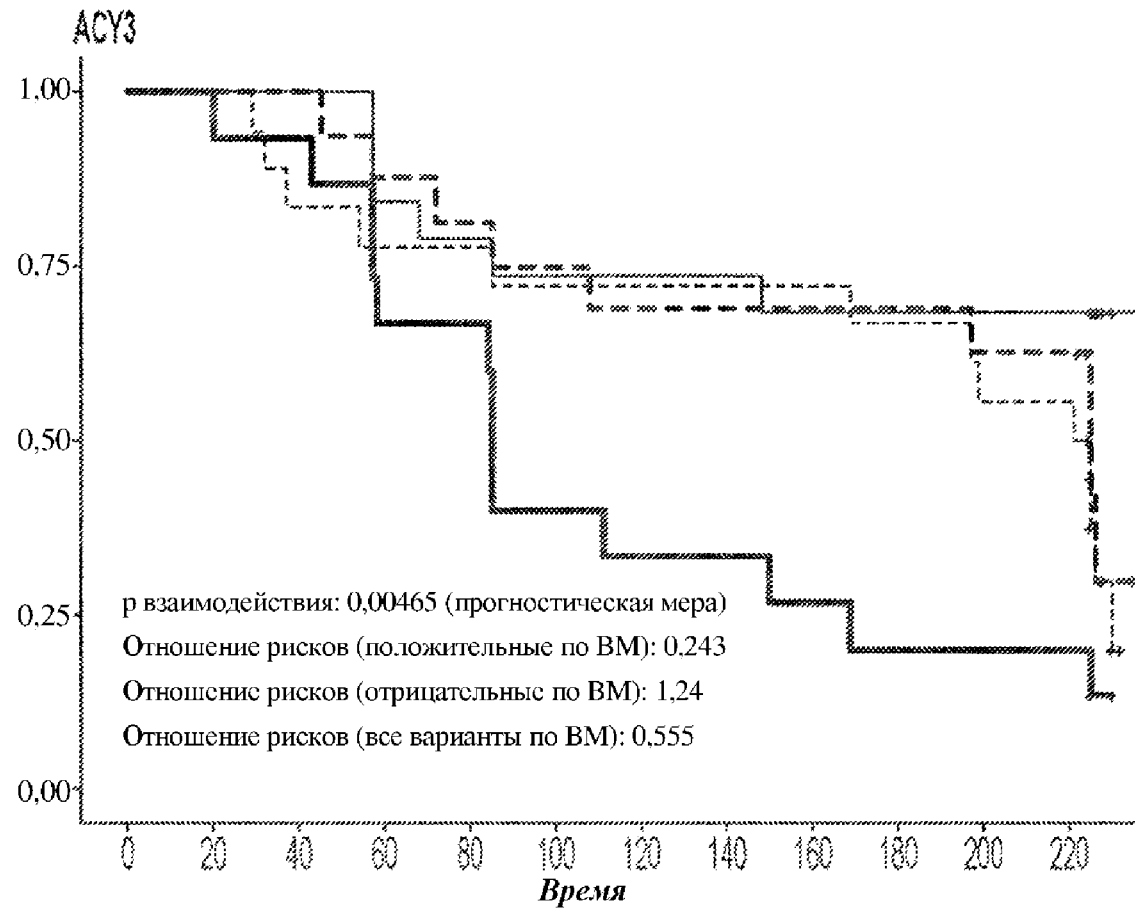
Время

Фиг. 15F



		Число с повышенным риском											
Стратегия		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-		17	17	15	12	11	10	10	10	9	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+		20	20	19	18	18	17	17	17	17	17	16	16
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-		17	17	16	14	13	12	11	11	10	9	8	8
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+		14	14	14	10	10	6	5	5	5	5	5	5
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

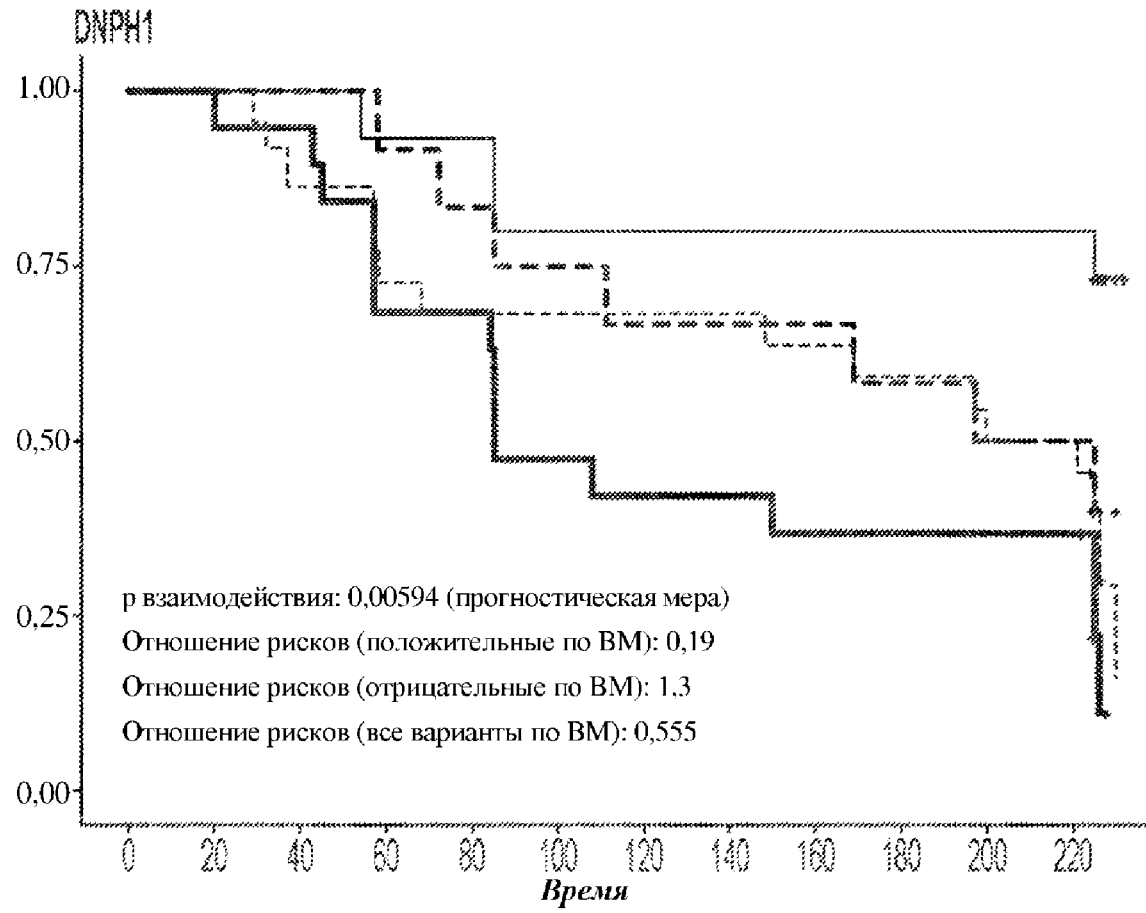
Фиг. 15G



Стратегия

		Число с повышенным риском											
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Стратегия	Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	18	18	15	14	14	13	13	13	13	12	10	10
	Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	19	19	19	16	15	14	14	14	13	13	13	13
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	16	16	16	14	13	12	11	11	11	11	10	10
	Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	15	15	14	10	10	6	5	5	4	3	3	3
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Время											

Фиг. 15Н

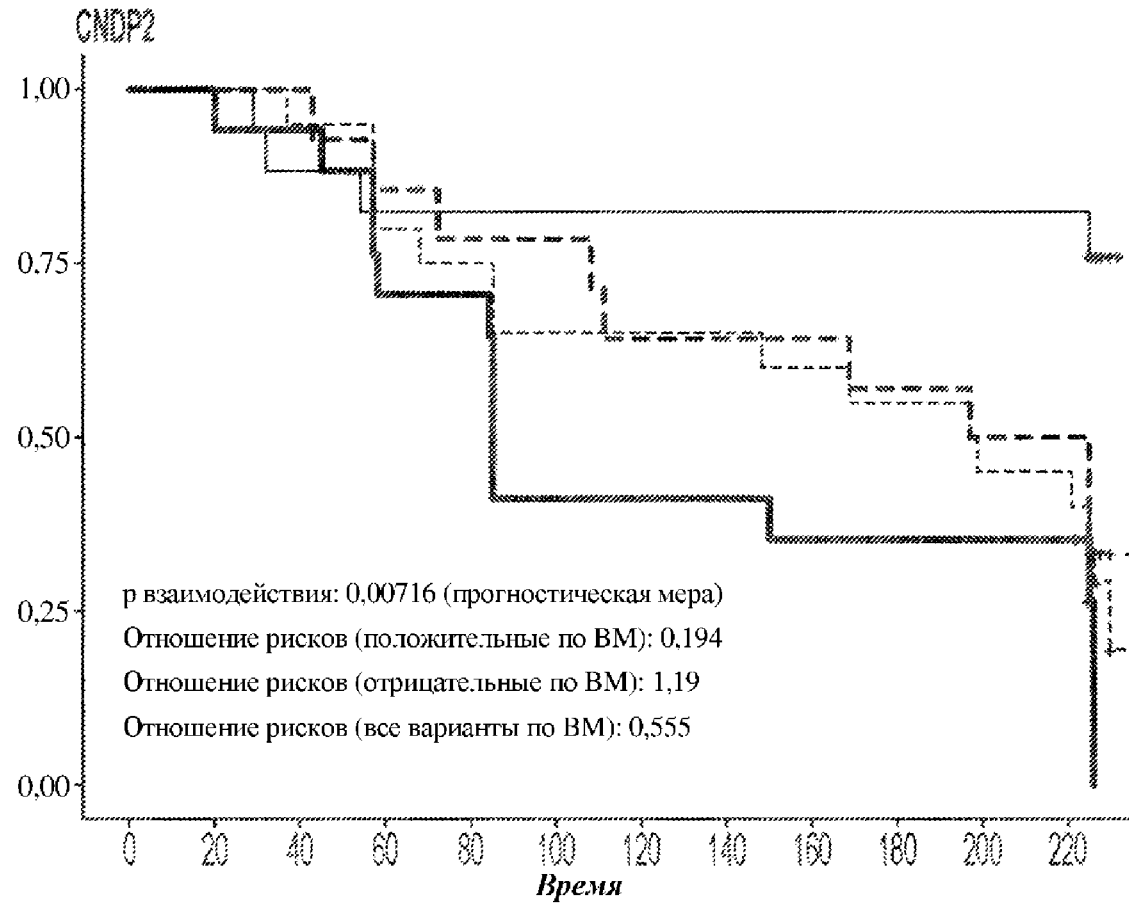


Стратегия

	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	22	22	19	16	15	15	15	15	14	13	11	11
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	15	15	15	14	14	12	12	12	12	12	12	12
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	12	12	12	11	10	9	8	8	8	7	6	6
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	19	19	18	13	13	9	8	8	7	7	7	7

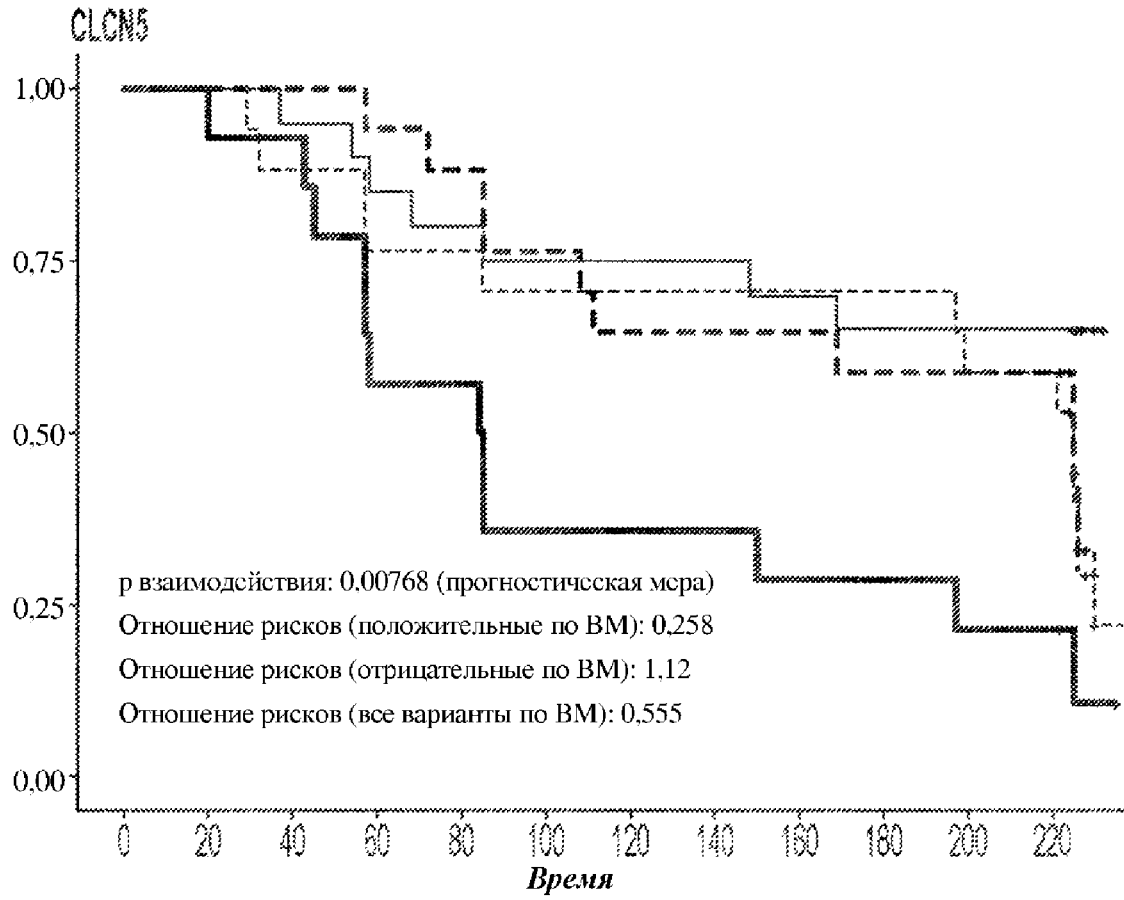
Время

Фиг. 15I



		Число с повышенным риском											
Стратегия		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-		20	20	19	16	15	13	13	13	12	11
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+		17	17	15	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-		14	14	14	12	11	11	9	9	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+		17	17	16	12	12	7	7	7	6	6	6	6

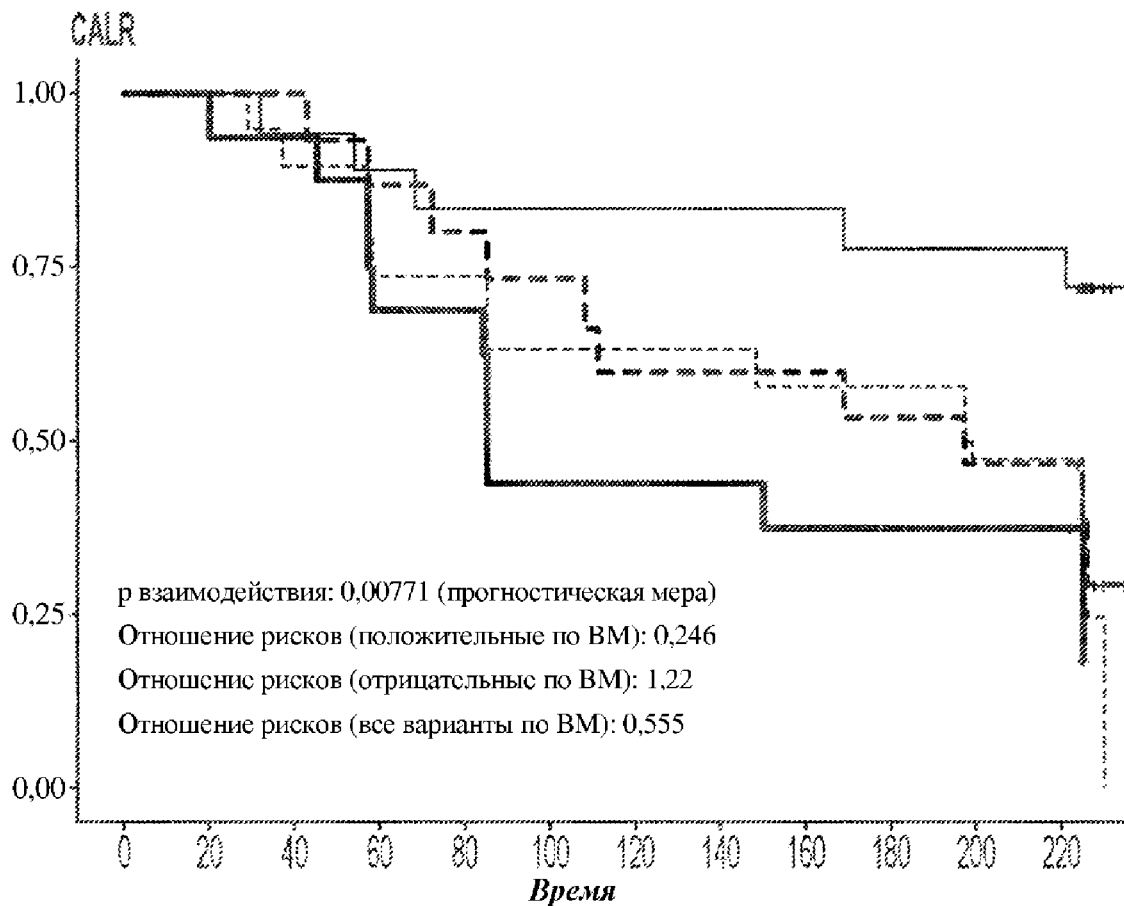
Фиг. 15J



Стратегия

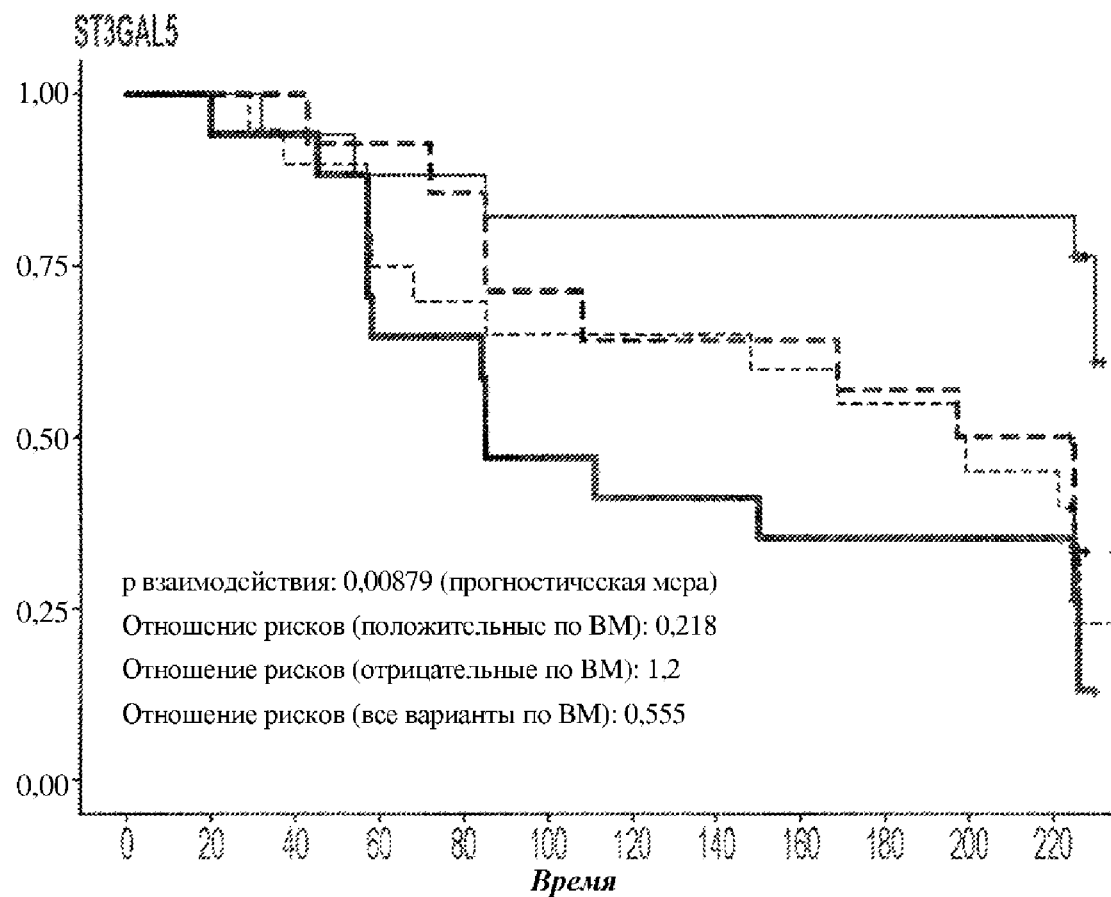
	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	17	17	15	13	13	12	12	12	12	12	10	10
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	20	20	19	17	16	15	15	15	14	13	13	13
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	17	17	17	16	15	13	11	11	11	10	10	10
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	14	14	13	8	8	5	5	5	4	4	3	3
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
	Время											

Фиг. 15К



Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	19	19	17	14	14	12	12	12	11	11	9	9
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	18	18	17	16	15	15	15	15	15	14	14	14
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	15	15	15	13	12	11	9	9	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	16	16	15	11	11	7	7	7	6	6	6	6

Фиг. 15L

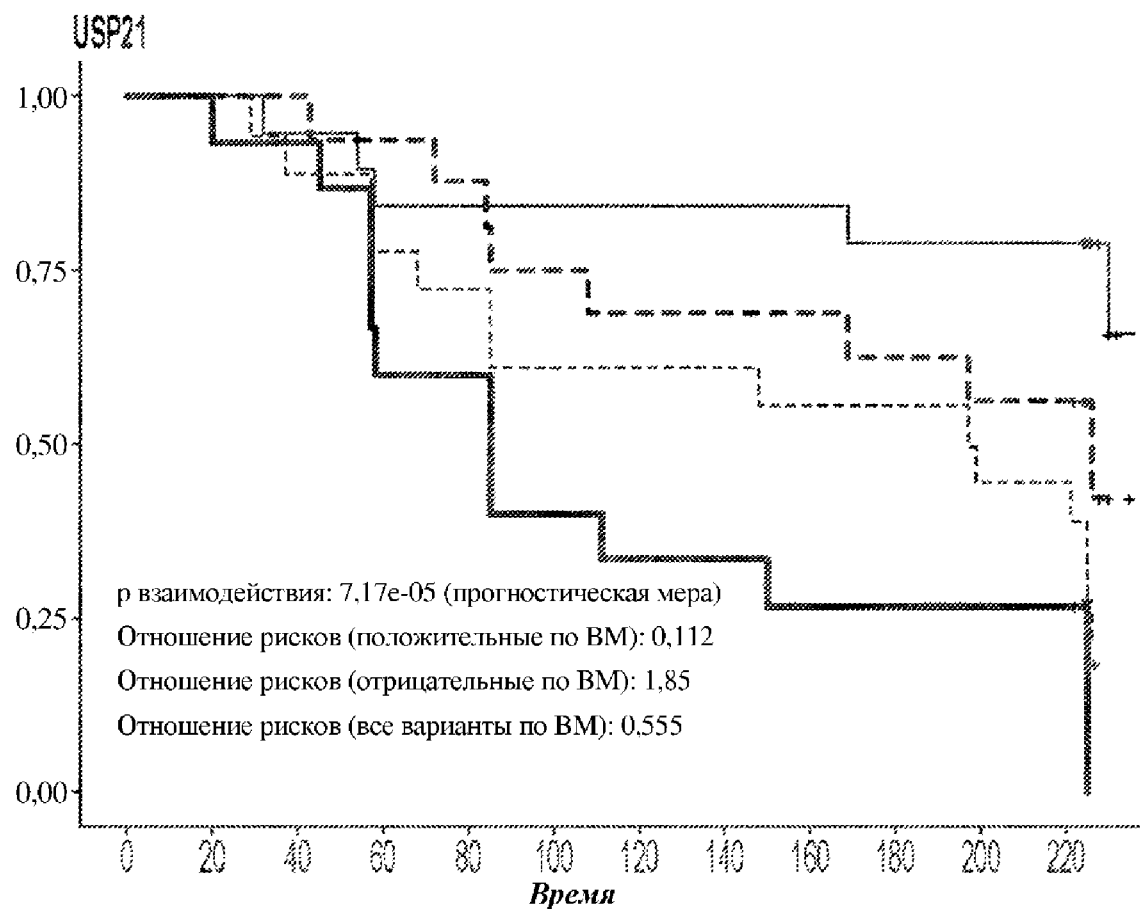


Строта

	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	20	20	18	15	14	13	13	13	12	11	9	9
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	17	17	16	15	15	14	14	14	14	14	14	14
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	14	14	14	13	12	10	9	9	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	17	17	16	11	11	8	7	7	6	6	6	6
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

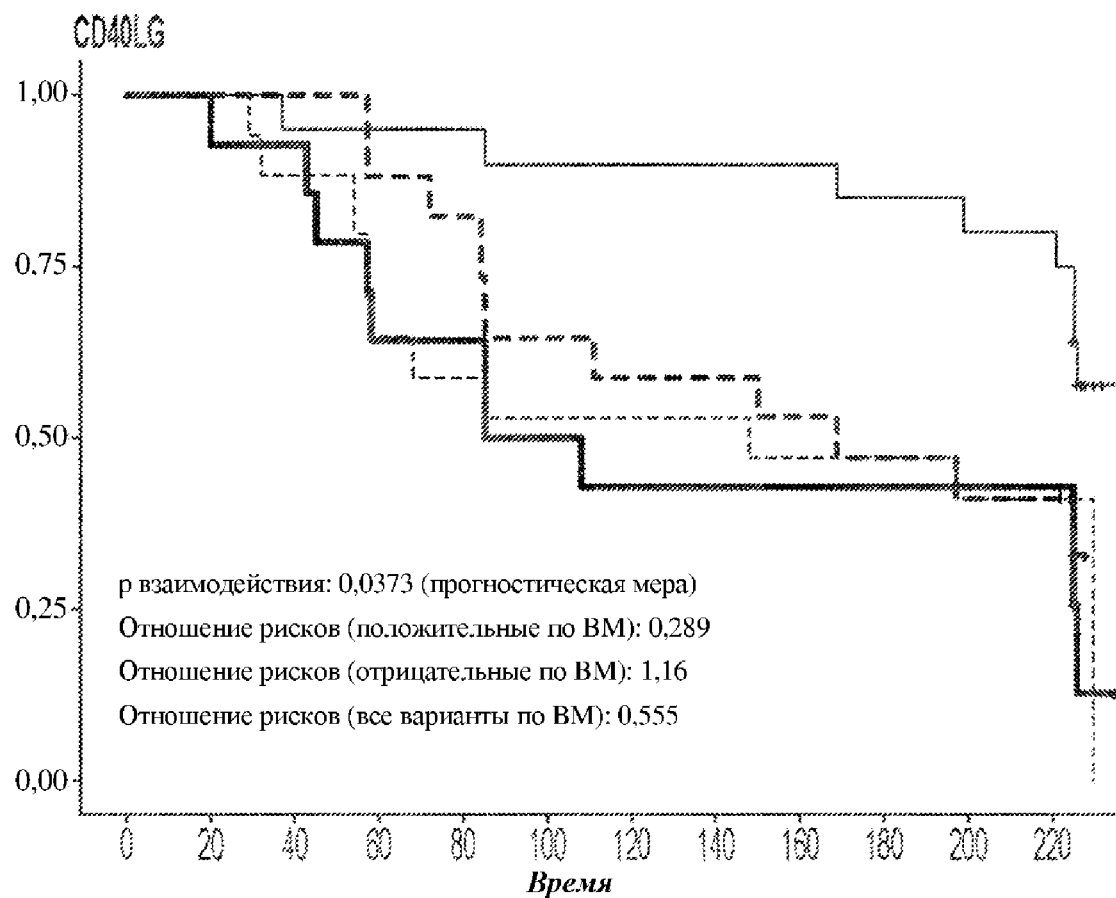
Время

Фиг. 15М



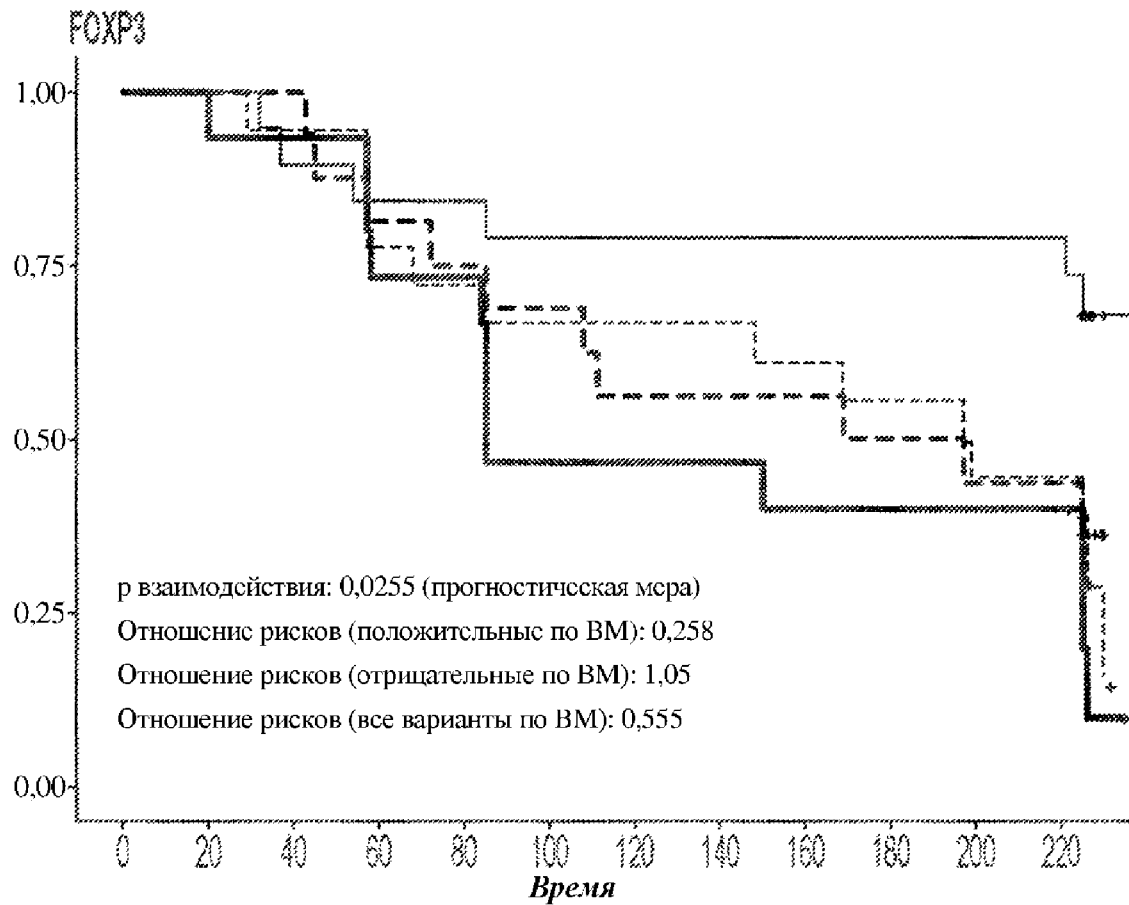
		Число с повышенным риском											
Страта		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	18	18	16	14	13	11	11	11	10	10	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	19	19	18	16	16	16	16	16	16	15	15	15	
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	16	16	16	15	14	12	11	11	11	10	9	9	
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	15	15	14	9	9	6	5	5	4	4	4	4	
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220

Фиг. 15N



		Число с повышенным риском											
Стратегия		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-		17	17	15	11	10	9	9	9	8	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+		20	20	19	19	19	18	18	18	18	17	16	16
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-		17	17	17	15	14	11	10	10	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+		14	14	13	9	9	7	6	6	6	6	6	6
		0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
		Время											

Фиг. 150

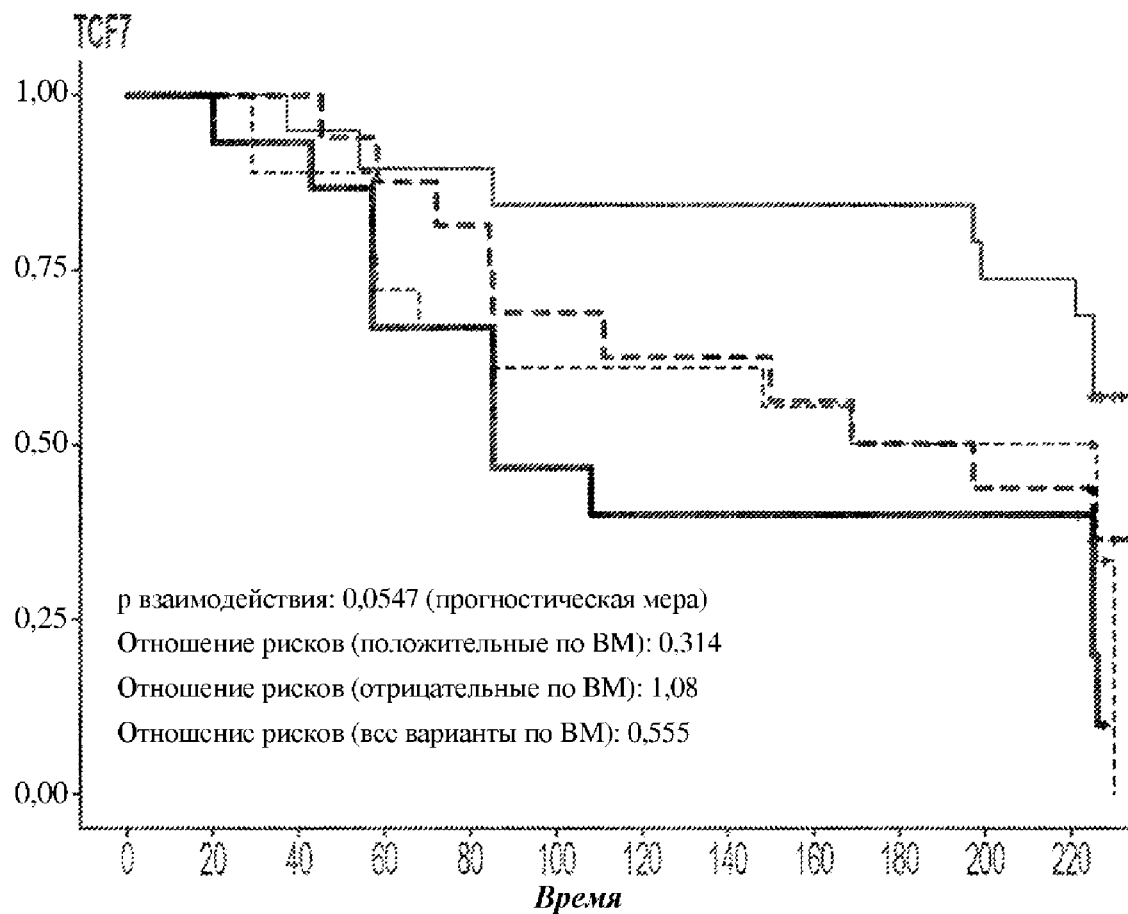


Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	18	18	17	14	13	12	12	12	11	10	8	8
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	19	19	17	16	16	15	15	15	15	15	15	15
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	16	16	16	13	12	11	9	9	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	15	15	14	11	11	7	7	7	6	6	6	6

0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220

Время

Фиг. 15Р



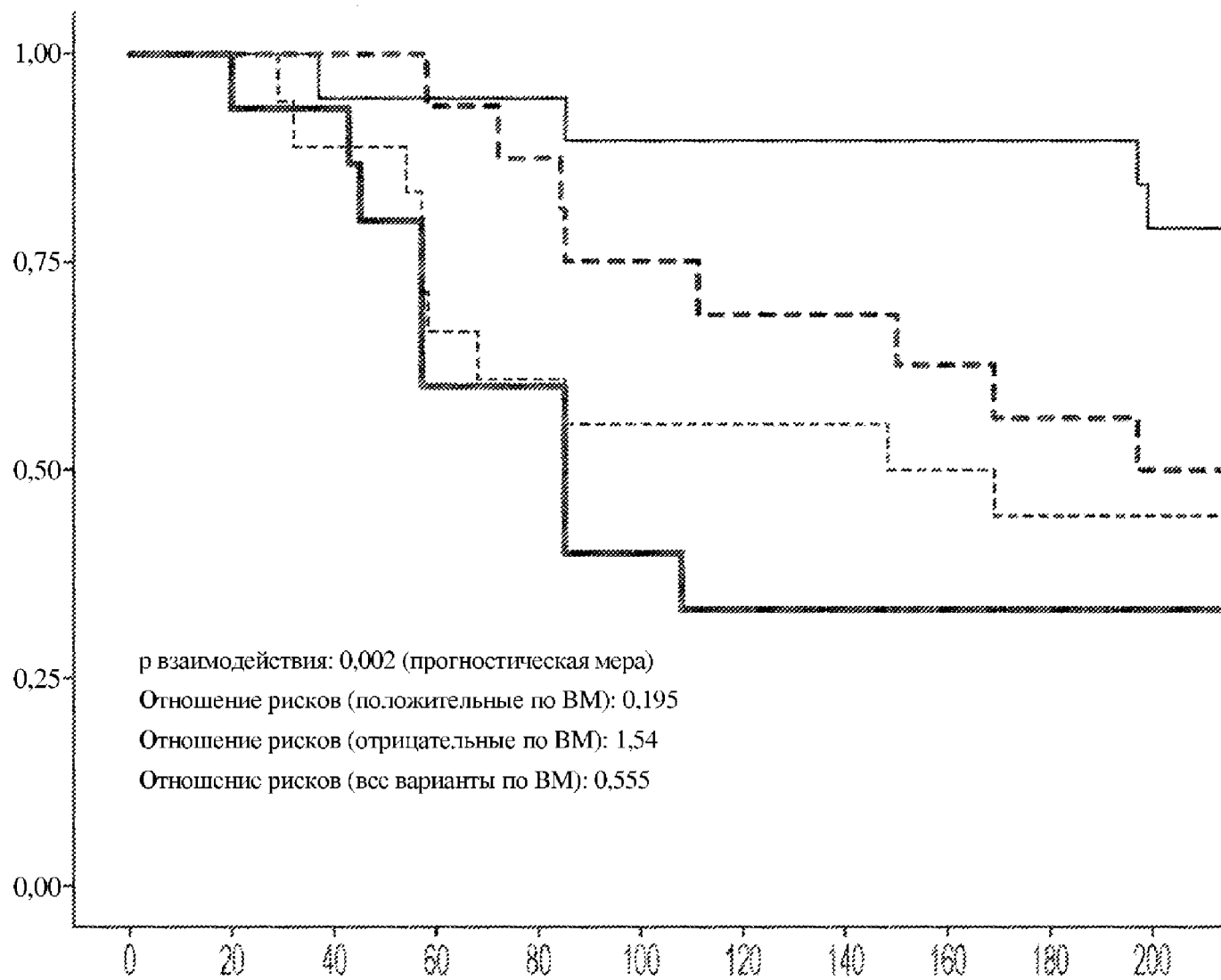
Стратегия	Число с повышенным риском											
	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx-	18	18	16	13	12	11	11	11	10	9	9	9
Лечение= обекселимаб, биомаркер= cDx+	19	19	18	17	17	16	16	16	16	16	14	14
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx-	16	16	16	14	13	11	10	10	9	8	7	7
Лечение=плацебо, биомаркер= cDx+	15	15	14	10	10	7	6	6	6	6	6	6

0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220

Время

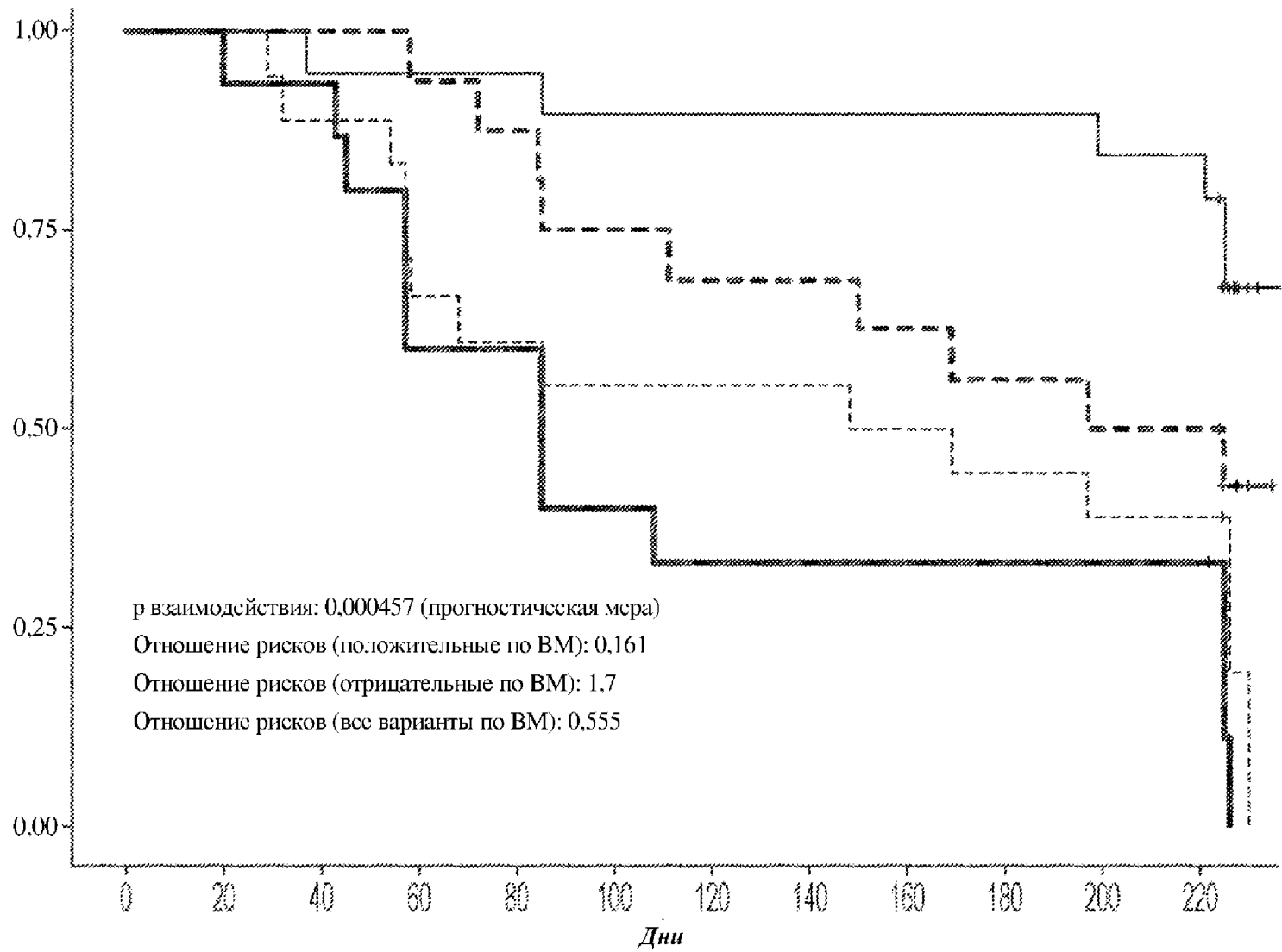
Фиг. 15Q

Кривые выживания, стратифицированные по биомаркерам IL7R+TCF7+CCR7+CD27 с отсечением: 120



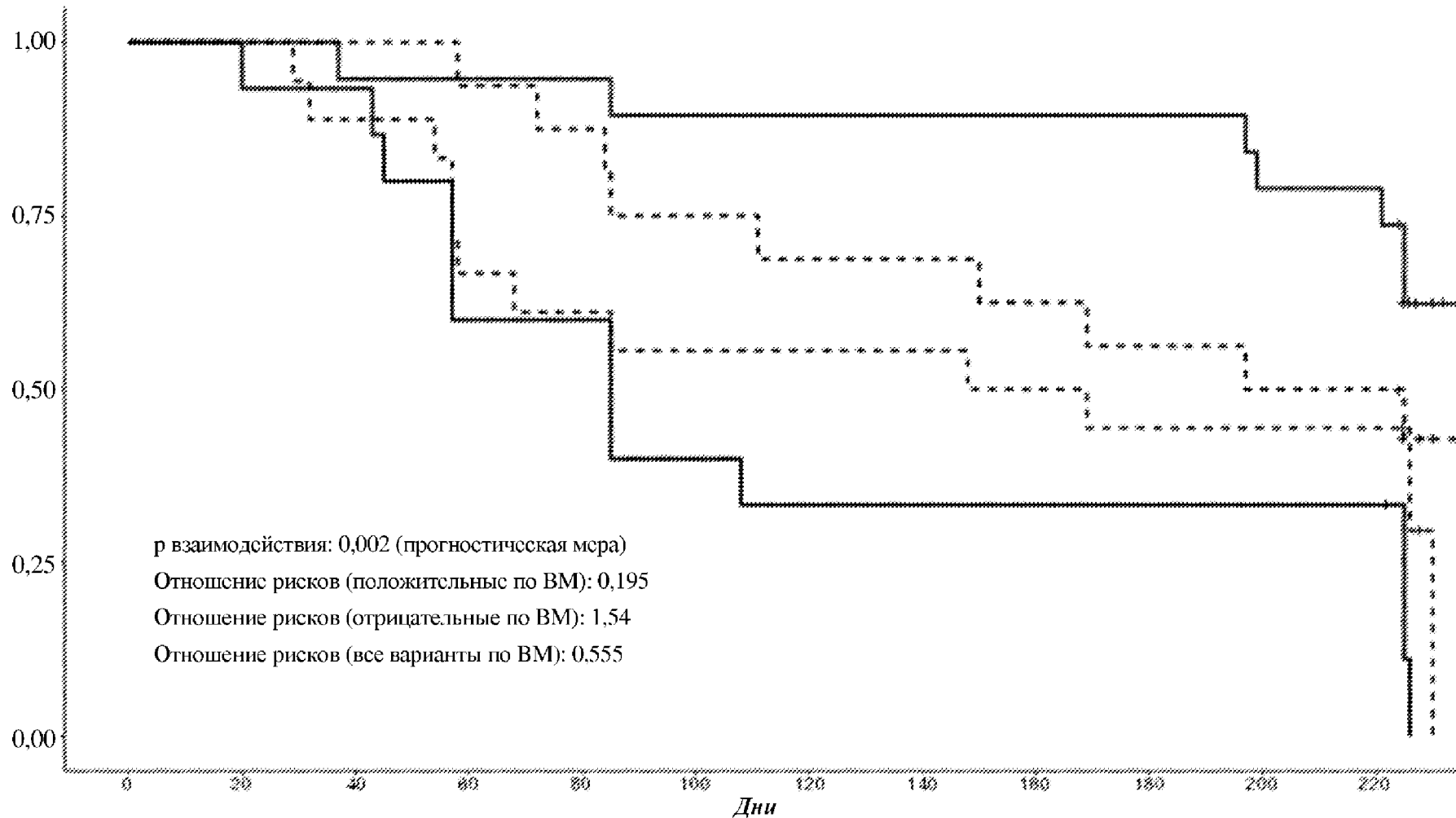
Фиг. 16А

Кривые выживания, стратифицированные по биомаркерам TCF7+CD27 с отсечением: 137



Фиг. 16В

Кривые выживания, стратифицированные по биомаркерам TCF7+CD27+CCR7+IL7R+CD28 с отсечением: 124



Фиг. 16С