

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202392628** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.12

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.24

(51) Int. Cl. *A61K 45/00* (2006.01)  
*A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*G01N 33/53* (2006.01)

---

(54) **СПОСОБ ВЫБОРА ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БИОМАРКЕР**

---

(31) 2021-051574

(32) 2021.03.25

(33) JP

(86) PCT/JP2022/013767

(87) WO 2022/202950 2022.09.29

(71) Заявитель:

**ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ  
КАЙСЯ; ИНТЕРНЭШНЛ  
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ХЕЛТ ЭНД  
УЭЛФЭР (JP)**

(72) Изобретатель:

**Тамура Юити (JP)**

(74) Представитель:

**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)**

---

(57) В изобретении биомаркер для прогнозирования ответа у субъекта на лечение, направленное на сигнальный путь IL-6, у субъекта, страдающего от легочной артериальной гипертензии, и способ выбора пациента.

**A1**

**202392628**

**202392628**

**A1**

## СПОСОБ ВЫБОРА ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И БИОМАРКЕР

5

### Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к биомаркеру для прогнозирования ответа пациента на лечение, направленное на сигнальный путь IL-6, у пациента с легочной артериальной гипертензией, и к способу отбора пациента.

10

### Предпосылки создания настоящего изобретения

Легочная артериальная гипертензия представляет собой некупируемое заболевание, признанное Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения, которым страдают тысячи пациентов в Японии. Легочная артериальная гипертензия представляет собой легочную гипертензию, которая характеризуется повышением давления в легочной артерии, прежде всего вследствие стеноза и окклюзии, вызванной сокращением, утолщением, тромбозом и т.п. в легочной артерии. При легочной артериальной гипертензии вследствие прогрессирования симптомов развивается сердечная недостаточность, приводящая к летальному исходу. Время выживания после постановки диагноза или начала развития заболевания обычно короткое, то есть прогноз является неблагоприятным.

15

Легочная гипертензия связана с причиной ее возникновения и клинически ее классифицируют на 1) идиопатическую легочную артериальную гипертензию, 2) наследственную легочную артериальную гипертензию, 3) легочную гипертензию, вызванную приемом лекарств/токсических веществ, и 4) легочную артериальную гипертензию, связанную с различными заболеваниями (заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, врожденный порок сердца и шистосомоз) (Руководство по лечению легочной гипертензии (пересмотренная версия 2017 г.). Однако подробный механизм возникновения стеноза или окклюзии легочной артерии пока не известен. В настоящее время лечение проводят в сочетании с симптоматической терапией, такой как лечение фармацевтическими препаратами, которые улучшают стеноз и окклюзию легочной артерии и расширяют кровеносные сосуды,

20

25

30

фармацевтическими препаратами, которые регулируют биологические жидкости организма, ингаляцию кислородом, трансплантацию легких и т.п., в зависимости от прогрессирования заболевания.

Недавно было опубликовано, что при легочной артериальной гипертензии повышение уровня воспалительных цитокинов в крови, включая интерлейкин-6 (IL-6), коррелирует с прогрессированием легочной артериальной гипертензии и неблагоприятным прогнозом (непатентная литература 1), при этом рецептор IL-6 характеризуется значительной экспрессией в гладкомышечных клетках легочной артерии, и значительное улучшение легочной артериальной гипертензии наблюдается при ингибировании действия IL-6 с использованием антител против рецептора IL-6 (непатентная литература 2) и т.п. Другими словами, было опубликовано, что при легочной артериальной гипертензии уровень IL-6 в крови повышается, и экспрессия рецепторов IL-6 в пораженных органах также повышается, и что при легочной артериальной гипертензии лечение ингибиторами сигнального пути IL-6 является эффективным.

Рецепторы IL-6 в крови и/или рецепторы IL-6 в органах пациентов представляют собой прямые мишени для лечения ингибитором сигнального пути IL-6, таким как антитело против IL-6 или антитело против рецептора IL-6. Другими словами, как описано выше, установлено, что легочную артериальную гипертензию можно лечить при ингибировании действия IL-6, а содержание IL-6 у пациентов с легочной артериальной гипертензией представляет собой индикатор ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

IL-6, который также называют стимулятором В-клеток 2 (BSF2), интерфероном  $\beta 2$  или т.п., представляет собой цитокин, который связывается с рецептором IL-6 на клеточной мембране с образованием комплекса IL-6/рецептор IL-6, а затем связывается с gp130, тем самым передавая сигнал биологической активности IL-6 в клетку (непатентная литература 3).

В последние годы в области медицины широко применяются усилия, направленные на так называемую персонализированную медицину, которая обеспечивает оптимальное лечение, пригодное для отдельных пациентов. Также требуется перед применением лечения из пациентов с легочной артериальной гипертензией соответствующим образом отобрать пациентов, у которых

проявляется ответная реакция на лечение, направленное на сигнальный путь IL-6.

Список литературы

Непатентная литература

5 [Непатентная литература 1] Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension, Yuichi Tamura и др., J. Clin. Invest., т. 128, No. 5, 1956-1970 (2018)

[Непатентная литература 2] Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension, Takahiro Hashimoto-Kataoka и др., PNAS, E2677-E2686 (2015)

10 [Непатентная литература 3] Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130, Tetsuya Taga и др., Cell, т. 58, с. 573-581 (1989)

Краткое описание настоящего изобретения

15 Авторами настоящего изобретения был установлен биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 и биомаркер для прогнозирования ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 и/или для выбора субъекта, у которого предположительно будет проявляться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

20 Кроме того, авторами настоящего изобретения был установлен способ выбора нового биомаркера и способ выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 и/или для выбора субъекта, который предположительно будет характеризоваться ответной реакцией на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

25 На основе этих результатов предложены следующие изобретения.

[1-1] Способ выбора нового биомаркера, включающий:

(а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного сходства, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, полученном от группы субъектов, и

30 (b) кластеризация группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в пункте (а).

[1-2] Способ выбора по п. [1-1], дополнительно включающий (с) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а), способно распознавать субъект с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в п. (б).

[1-3] Способ выбора по п. [1-2], включающий в п. (с):

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений для кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), с результатом кластеризации в (b), при этом приобретает чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения для кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных в п. (d), и

(f) определение способности вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

[1-4] Способ выбора по любому из п.п. [1-1] - [1-3], где векторное подобие представляет собой косинусный коэффициент.

[1-5] Способ выбора по любому из п.п. [1-1] - [1-4], где вещество-кандидат биомаркера выбирают на основе векторного подобия, равного приблизительно 0,6 или более.

[1-6] Способ выбора по любому из п.п. [1-1] - [1-5], где группу субъектов кластеризуют с использованием метода К-медоидов.

[1-7] Способ выбора по любому из п.п. [1-1] - [1-6], где группу субъектов кластеризуют на три кластера.

[1-8] Способ выбора по любому из п.п. [1-2] - [1-7], где достоверность обозначают с использованием AUC ROC-кривой, полученной на основе чувствительности и специфичности.

[1-9] Способ выбора по п. [1-8], где определяют, что вещество-кандидат биомаркера способно распознавать субъекта с высокой достоверностью, где AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

[1-10] Способ выбора по любому из п.п [1-1] - [1-9], который представляет собой компьютеризированный способ.

[2-1] Устройство для выбора нового биомаркера, содержащее:

(а) блок выборки, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, полученном от группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

[2-2] Устройство выбора по п. [2-1], дополнительно содержащее (с) блок выборки, который выбирает вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а) способно распознавать субъект с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в п. (б).

[2-3] Устройство выбора по п. [2-2], в котором блок выбора (с) содержит:

(d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), с результатом кластеризации в п. (b), при этом приобретает чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) блок сбора данных, надежность которого определяется чувствительностью и специфичностью, полученными в пункте (d), и

(f) блок определения, который определяет способность вещества-кандидата биомаркера распознавать субъект с высокой достоверностью.

[2-4] Устройство выбора по любому из п.п [2-1] - [2-3], где векторное подобие представляет собой косинусное подобие.

[2-5] Устройство выбора по любому из п.п. [2-1] - [2-4], где вещество-кандидат биомаркера выбирают на основе векторного подобия, равного приблизительно 0,6 или более.

[2-6] Устройство выбора по любому из п.п. [2-1] - [2-5], где группу субъектов кластеризуют методом К-медоидов.

[2-7] Устройство выбора по любому из п.п. [2-1] - [2-6], где группу субъектов кластеризуют на три кластера.

[2-8] Устройство выбора по любому из п.п. [2-2] - [2-7], где надежность указана с использованием AUC ROC-кривой, полученной на основе чувствительности и специфичности.

5 [2-9] Устройство выбора по [2-8], где определено, что вещество-кандидат биомаркера способно распознавать субъект с высокой достоверностью, где AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

[3-1] Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания ПЛ-6 у субъекта, включающий:

10 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, полученном от группы субъектов, и

(b) кластеризация группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

15 [3-2] Способ выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, включающий:

(а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, полученном от группы субъектов, и

20 (b) кластеризация группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

[3-3] Способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, включающий:

25 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, полученном от группы субъектов, и

(b) кластеризация группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

30 [3-4] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-3], дополнительно включающий (с) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а), способно распознавать субъект с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в п. (б).

[3-5] Способ выбора по п.п. [3-4], включающий, в п. (с):

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), с результатом кластеризации в п. (b), при этом  
5 приобретает чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных в п. (d), и

10 (f) определение способности вещества-кандидата биомаркера распознавать субъект с высокой достоверностью.

[3-6] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-5], где субъект страдает от легочной артериальной гипертензии (РАН).

15 [3-7] Способ отбора по любому из п.п. [3-1] - [3-6], где образец представляет собой цельную кровь, плазму или сыворотку.

[3-8] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-7], где векторное подобие представляет собой косинусный коэффициент.

20 [3-9] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-8], где вещество-кандидат биомаркера выбирают на основе векторного подобия, равного приблизительно 0,6 или более.

[3-10] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-9], где группу субъектов кластеризуют с использованием метода К-медоидов.

[3-11] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-10], где группу субъектов кластеризуют в три кластера.

25 [3-12] Способ выбора по любому из п.п. [3-4] - [3-11], где достоверность указана с использованием AUC ROC-кривой, полученной на основе чувствительности и специфичности.

30 [3-13] Способ выбора по п. [3-12], где определяют, что вещество-кандидат биомаркера способно распознавать субъект с высокой достоверностью, при этом AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

[3-14] Способ выбора по любому из п.п. [3-1] - [3-13], который представляет собой компьютеризированный способ.

[3-15] Способ выбора по любому из п.п. [3-2] - [3-14], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [3-16] Способ выбора по п. [3-15], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[4-1] Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, содержащее:

10 (а) блок выборки, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, собранном у группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

15 [4-2] Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, содержащее:

20 (а) блок выборки, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, собранном у группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

25 [4-3] Устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого, предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, содержащее:

(а) блок выборки, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, собранном у группы субъектов, и

30 (b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а).

[4-4] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-3], дополнительно содержащее (с) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера,

выбранное в п. (а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, где вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в п. (b).

[4-5] Устройство выбора по п. [4-4], в котором блок выбора (с) содержит:

5 (d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (а), с результатом кластеризации в п. (b), при этом приобретает чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения  
10 для кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) блок сбора данных, достоверность которого определяется чувствительностью и специфичностью, полученными в п. (d), и

(f) блок определения, который определяет способность вещество-кандидат биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

15 [4-6] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-5], где субъект страдает от РАН.

[4-7] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-6], где образцом является цельная кровь, плазма или сыворотка.

20 [4-8] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-7], где векторное подобие представляет собой косинусный коэффициент.

[4-9] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-8], где вещество-кандидат биомаркера выбирают на основе векторного подобия, равного приблизительно 0,6 или более.

25 [4-10] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-9], где группу субъектов кластеризуют методом К-медоидов.

[4-11] Устройство выбора по любому из п.п. [4-1] - [4-10], где группу субъектов кластеризуют в три кластера.

30 [4-12] Устройство выбора по любому из п.п. [4-4] - [4-11], где достоверность указывают с использованием AUC ROC-кривой, полученной на основе чувствительности и специфичности.

[4-13] Устройство выбора по п. [4-12], где определяют способность вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью, при этом AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

[4-14] Устройство выбора по любому из п.п. [4-2] - [4-13], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [4-15] Устройство выбора по [4-14], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[5-1] Применение биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбраны из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[5-2] Применение биомаркера по п. [5-1], где биомаркер содержит IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и/или IL-4.

[5-3] Применение биомаркера по [5-1] или [5-2], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

15 [5-4] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-1] - [5-3], где субъект страдает от РАН.

[5-5] Применение биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

25 [5-6] Применение биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит комбинацию IL-6 и одного или нескольких цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/МИГ, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[5-7] Применение биомаркера по [5-6], где биомаркер содержит комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

30 [5-8] Применение биомаркера по [5-6], где биомаркер содержит IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[5-9] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-5] - [5-8], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[5-10] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-5] - [5-8], где субъект страдает от РАН.

5 [5-11] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-5] - [5-10], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[5-12] Применение биомаркера по п. [5-11], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

10 [5-13] Применение биомаркера для выбора субъекта, который предположительно будет характеризоваться ответной реакцией на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4, /MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6,  
15 CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[5-14] Применение биомаркера для выбора субъекта, который предположительно будет характеризоваться ответной реакцией на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей  
20 CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[5-15] Применение биомаркера по п. [5-14], где биомаркер содержит комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

25 [5-16] Применение биомаркера по п. [5-14], где биомаркер содержит IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[5-17] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-13] - [5-16], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

30 [5-18] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-13] - [5-17], где субъект страдает от РАН.

[5-19] Применение биомаркера по любому из п.п. [5-13] - [5-18], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее

функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [5-20] Применение биомаркера по п. [5-19], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[6-1] Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1.  $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

10 [6-2] Биомаркер по п. [6-1], содержащий IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и/или IL-4.

[6-3] Биомаркер по п. [6-1] или [6-2], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[6-4] Биомаркер по любому из п.п. [6-1] - [6-3], где субъект страдает от РАН.

15 [7-1] Комбинация биомаркеров для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, причем комбинация включает два или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL. -1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

20 [7-2] Комбинация биомаркеров по п. [7-1], включающая IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[7-3] Комбинация биомаркеров по п. [7-1] или [7-2], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[7-4] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [7-1] - [7-3], где субъект страдает от РАН.

25 [8-1] Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

30 [8-2] Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей

CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

5 [8-3] Биомаркер по п. [8-2], включающий комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[8-4] Биомаркер по п. [8-2], содержащий IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[8-5] Биомаркер по любому из п.п. [8-1] - [8-4], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

10 [8-6] Биомаркер по любому из п.п. [8-1] - [8-5], где субъект страдает от РАН.

[8-7] Биомаркер по любому из п.п. [8-1] - [8-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

15 [8-8] Биомаркер по п. [8-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [9-1] Комбинация биомаркеров для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем комбинация включает два или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

25 [9-2] Комбинация биомаркеров для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, комбинация, содержащая IL-6 и один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[9-3] Комбинация биомаркеров по п. [9-2], содержащая IL-6 и один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

30 [9-4] Комбинация биомаркеров по п. [9-2], включающая IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[9-5] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [9-1] - [9-4], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[9-6] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [9-1] - [9-5], где субъект страдает от РАН.

[9-7] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [9-1] - [9-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[9-8] Комбинация биомаркеров по п. [9-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[10-1] Биомаркер для выбора субъекта, который предположительно будет характеризоваться ответной реакцией на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер содержит один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[10-2] Биомаркер для выбора субъекта, который предположительно будет характеризоваться ответной реакцией на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, причем биомаркер включает комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[10-3] Биомаркер по п. [10-2], включающий комбинацию IL-6 и одного или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[10-4] Биомаркер по п. [10-2], содержащий IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[10-5] Биомаркер по любому из п.п. [10-1] - [10-4], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[10-6] Биомаркер по любому из п.п. [10-1] - [10-5], где субъект страдает от РАН.

[10-7] Биомаркер по любому из п.п. [10-1] - [10-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[10-8] Биомаркер по п. [10-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [11-1] Комбинация биомаркеров для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, где комбинация включает два или более цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4 /MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

10 [11-2] Комбинация биомаркеров для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, где комбинация включает IL-6 и один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и  
15 IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

[11-3] Комбинация биомаркеров по п. [11-2], содержащая IL-6 и один или несколько цитокинов, которые выбирают из группы, включающей IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

20 [11-4] Комбинация биомаркеров по п. [11-2], включающая IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[11-5] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [11-1] - [11-4], где цитокин получают из крови, плазмы или сыворотки субъекта.

[11-6] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [11-1] - [11-5], где субъект страдает от РАН.

25 [11-7] Комбинация биомаркеров по любому из п.п. [11-1] - [11-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

30 [11-8] Комбинация биомаркеров по п. [11-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[12-1] Способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, включающий

измерение содержания биомаркера по п.п. [6-1] или [6-2] в образце, полученном у субъекта.

[12-2] Способ по п. [12-1], где образец представляет собой кровь, плазму или сыворотку.

5 [12-3] Способ по п. [12-1] или [12-2], где субъект страдает от РАН.

[12-4] Способ прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий:

измерение содержания биомаркера по п.п. [8-1]-[8-4] в образце, полученном у субъекта,

10 определение наличия у субъекта ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 на основании содержания биомаркера.

[12-5] Способ по п. [12-4], где образец представляет собой кровь, плазму или сыворотку.

[12-6] Способ по п. [12-4] или [12-5], где субъект страдает от РАН.

15 [12-7] Способ по любому из п.п. [12-4] - [12-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[12-8] Способ по п. [12-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [12-9] Способ выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий:

25 измерение содержания биомаркера по п.п. [10-1]-[10-4] в образце, полученном у субъекта,

определение наличия у субъекта ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 на основании содержания биомаркера.

[12-10] Способ по п. [12-9], дополнительно включающий выбор субъекта, у которого, как установлено, предположительно наблюдается ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

30 [12-11] Способ по п. [12-9] или [12-10], где образец представляет собой кровь, плазму или сыворотку.

[12-12] Способ выбора по любому из п.п. [12-9] - [12-11], где субъект страдает от РАН.

[12-13] Способ по любому из п.п. [12-9] до [12-12], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[12-14] Способ по п. [12-13], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[13-1] Набор, используемый для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, включающий средства для измерения биомаркера по п.п. [6-1] или [6-2].

[13-2] Набор, используемый для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий средства для измерения биомаркера по любому из п.п. [8-1] - [8-4].

[13-3] Набор, используемый для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий средства для измерения биомаркера по любому из п.п. [10-1]-[10-4].

[13-4] Набор по любому из п.п. [13-1] - [13-3], содержащий средства для измерения биомаркера в крови, плазме или сыворотке, полученной у субъекта.

[13-5] Набор по любому из п.п. [13-1] - [13-4], где субъект страдает от РАН.

[13-6] Набор по любому из п.п. [13-1] - [13-5], содержащий антитело, которое специфически связывается с биомаркером.

[13-7] Набор по любому из п.п. [13-1] - [13-6], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[13-8] Набор по п. [13-7], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[14-1] Лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6, где лекарственное средство вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная

реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, с использованием способа выбора по любому из п.п. [12-9] - [12-14].

5 [14-2] Лекарственный препарат по п. [14-1], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[14-3] Лекарственный препарат по п. [14-2], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

10 [14-4] Лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6.

[14-5] Лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6, где лекарственный препарат вводят субъекту, страдающему от РАН и у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг/мл) или более.

15 [14-6] Лекарственный препарат по п.п. [14-4] или [14-5], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [14-7] Лекарственный препарат по п. [14-6], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[14-8] Лекарственный препарат по п.п. [14-3] или [14-7], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 2.

30 [14-9] Лекарственный препарат по п. [14-8], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[14-10] Лекарственный препарат по п. [14-9], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сатрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [15-1] Способ лечения РАН, включающий введение субъекту, выбранному с использованием способа выбора по любому из п.п. [12-9] - [12-14] в качестве субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение, направленное на связанную с IL-6 клеточную сигнальную систему, терапевтически эффективного количества ингибитора сигнального пути IL-6.

10 [15-2] Способ лечения по п. [15-1], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[15-3] Способ лечения по п. [15-2], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

15 [15-4] Способ лечения РАН, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора сигнального пути IL-6 субъекту, страдающему от РАН и нуждающемуся в лечении.

20 [15-5] Способ лечения РАН, включающий введение ингибитора сигнального пути IL-6 субъекту, страдающему от РАН и нуждающемуся в лечении, у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг/мл) или более.

[15-6] Способ лечения по п.п. [15-4] или [15-5], где ингибитор сигнального пути IL-6 представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

25 [15-7] Способ лечения по п. [15-6], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

30 [15-8] Способ лечения по п.п. [15-3] или [15-7], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 1, и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в

аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 2.

5 [15-9] Способ лечения по п. [15-8], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

[15-10] Способ лечения по п. [15-9], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сатрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

10 [16-1] Ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН, который вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 с использованием способа выбора по любому из п.п. [12-9] - [12-14].

15 [16-2] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п. [16-1], который представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [16-3] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п. [16-2], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[16-4] Ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН.

[16-5] Ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН у субъекта, страдающего от РАН, у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг/мл) или более.

25 [16-6] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п.п. [16-4] или [16-5], который представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

30 [16-7] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п. [16-6], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[16-8] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п.п. [16-3] или [16-7], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в

аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 1, и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 2.

5 [16-9] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п. [16-8], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

10 [16-10] Ингибитор сигнального пути IL-6 по п. [16-9], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сатрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

15 [17-1] Применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН, где лекарственный препарат вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 с использованием способа выбора по любому из п.п. [12-9]-[12-14].

[17-2] Применение по п. [17-1], где ингибитор сигнального пути представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

20 [17-3] Применение по п. [17-2], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

[17-4] Применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН.

25 [17-5] Применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН, где лекарственный препарат вводят субъекту, страдающему от РАН, у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг/мл) или более.

30 [17-6] Применение по п.п. [17-4] или [17-5], где ингибитор сигнального пути представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент.

[17-7] Применение по п. [17-6], где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5 [17-8] Применение по п. [17-3] или [17-7], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 1, и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи SEQ ID NO: 2.

10 [17-9] Применение по п. [17-8], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

15 [17-10] Применение по п. [17-9], где антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой сатрализумаб или его антигенсвязывающий фрагмент.

[18-1] Способ измерения содержания биомаркера, включающий измерение содержания биомаркера по любому из п.п. [6-1]–[6-4], [8-1]–[8-8] и [10-1]–[10-8] в образце, полученном у субъекта.

20 [18-2] Способ измерения по п. [18-1], где содержание биомаркера измеряют с использованием антитела, которое специфически связывается с биомаркером.

#### Полезные эффекты настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагается способ выбора нового биомаркера.

25 В настоящем изобретении предлагается устройство для выбора нового биомаркера.

В настоящем изобретении предлагается способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

30 В настоящем изобретении предлагается способ выбора биомаркера для прогнозирования ответной реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

5 В настоящем изобретении предлагается устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

10 В настоящем изобретении предлагается применение биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

В настоящем изобретении предлагается применение биомаркера для прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

15 В настоящем изобретении предлагается применение биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

20 В настоящем изобретении предлагается биомаркер для прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

25 В настоящем изобретении предлагается комбинация биомаркеров для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

В настоящем изобретении предлагается комбинация биомаркеров для прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

30 В настоящем изобретении предлагается комбинация биомаркеров для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

В настоящем изобретении предлагается способ прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

5 В настоящем изобретении предлагается способ отбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается набор, используемый для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

10 В настоящем изобретении предлагается набор, используемый для прогнозирования ответной реакции у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В настоящем изобретении предлагается набор, используемый для отбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

15 В настоящем изобретении предлагается лекарственный препарат для лечения РАН.

В настоящем изобретении предлагается способ лечения РАН.

В настоящем изобретении предлагается ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН.

20 В настоящем изобретении предлагается применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного средства для лечения РАН.

В настоящем изобретении предлагается способ измерения содержания биомаркера.

#### Краткое описание фигур

25 [Фиг. 1] На фиг. 1 показаны 49 цитокинов, измеренные в сыворотке, полученной из 145 образцов в примере 1.

[Фиг. 2] На фиг. 2 показано косинусное подобие, рассчитанное для IL-6 и каждого из цитокинов, кроме IL-6 (45 цитокинов) в примере 2.

30 [Фиг. 3] На фиг. 3 показана гистограмма, полученная с использованием косинусного подобия, полученного для IL-6 и каждого из цитокинов, отличающихся от IL-6, в примере 2.

[Фиг. 4] На фиг. 4 показан сетевой граф, полученный на основе косинусного сходства, полученного для IL-6 и каждого из цитокинов, отличающихся от IL-6, включенных в IL-6-подобную группу, в примере 2.

5 [Фиг. 5] На фиг. 5 показаны сводные результаты кластеризации данных о содержании цитокинов в 145 образцах, включенных в IL-6-подобную группу, в трех кластерах методом k-медоидов в примере 2.

10 [Фиг. 6А-В] На фиг. 6А-В показаны результаты графического отображения каждого цитокина, расположенного относительно близко к IL-6 на сетевом графе на фиг. 4, относительно результатов кластеризации данных о содержании в 145 образцах цитокинов, включенных в IL-6-подобные группы в трех кластерах методом k-медоидов в примере 2.

15 [Фиг. 7А-В] На фиг. 7А-В показаны результаты графического отображения каждого цитокина, расположенного относительно близко к IL-1 $\beta$  на сетевом графе фиг. 4, относительно результатов кластеризации данных о содержании в 145 образцах цитокинов, включенных в IL-6-подобную группу, в трех кластерах методом k-медоидов в примере 2.

20 [Фиг. 8] На фиг 8 показаны чувствительность и специфичность, рассчитанные при сравнении результата распознавания субъекта с пороговым значением-кандидатом содержания IL-6 и каждого порогового значения-кандидата с результатом кластеризации методом k-медоидов в примере 3.

[Фиг. 9] На фиг. 9 показаны чувствительность и специфичность, рассчитанные при сравнении результата распознавания субъекта с пороговым значением-кандидатом содержания IL-1 $\beta$  и каждого порогового значения-кандидата с результатом кластеризации методом k-медоидов в примере 3.

25 [Фиг. 10] На фиг. 10 показана достоверность (AUC) каждого цитокина, включенного в IL-6-подобную группу, полученную в примере 3.

#### Определение терминов

##### [Биомаркер]

30 Используемый в настоящем документе термин «биомаркер» относится, если не указано иное, к веществу, полученному от субъекта, и/или к данным, полученным от субъекта, которые отражают состояние субъекта или его изменение и могут быть индикатором состояния субъекта.

##### [Ответная реакция]

Использованный в данном документе термин «ответная реакция», если не указано иное, является синонимом термина «терапевтическая чувствительность» и не ограничивается перечисленным при условии, что он представляет собой состояние, при котором достигается любой благоприятный результат последовательно или временно в ходе лечения заболевания у пациента. Примеры «благоприятного результата» включают подавление или улучшение системного симптома у субъекта, подавление или улучшение патологических симптомов, подавление или улучшение данных испытаний, отражающих патологическое состояние, и/или улучшение прогноза для субъекта.

[Заболевание, связанное с IL-6]

В настоящем документе термин «заболевание, связанное с интерлейкином-6 (IL-6)» охватывает, если не указано иное, заболевание, при котором по меньшей мере часть прямых или косвенных причин возникновения или развития заболевания связана с IL-6. Примеры заболеваний, связанных с IL-6, включают ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Кастлемана, системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, болезнь Крона, лимфому, язвенный колит, анемию, васкулит, болезнь Кавасаки, болезнь Стилла, амилоидоз, рассеянный склероз, трансплантацию, возрастную дегенерацию желтого пятна, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), IgA-нефропатию, остеоартрит, астму, диабетическую нефропатию, реакцию «трансплантат против хозяина» (GVHD), эндометриоз, гепатит (NASH), инфаркт миокарда, артроз, сепсис, остеопатию, диабет, множественную миелому, рак предстательной железы, рак почки, В-клеточную неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак легких, рак пищевода, колоректальный рак, раковую кахексию, раковую нейроинвазию, миопический ангиогенез хориоидеи, идиопатическую хориоидальную неоваскуляризацию, увеит, хронический тиреоидит, гиперчувствительность замедленного типа, контактный дерматит, атопический дерматит, мезотелиому, множественный миозит, дерматомиозит, панувеит, фронтальный увеит, промежуточный увеит, склерит, кератит, отит, неврит зрительного нерва, диабетический ретинит, пролиферативный ретинит, сухость глаз,

послеоперационное воспаление, оптикомиелит, тяжелую псевдопаралитическую миастению и легочную гипертензию.

[Ингибитор связанного с IL-6 сигнального пути]

5 Сигналы биологической активности IL-6 передаются через IL-6, который связывается с рецептором IL-6 на клеточной мембране с образованием комплекса IL-6/рецептор IL-6, затем связывающегося с gp130. Таким образом, если не указано иное, «ингибитор сигнального пути IL-6», используемый в настоящем документе, может представлять собой любую молекулу, способную 10 нейтрализовать, блокировать, ингибировать, подавлять, снижать функцию или активность IL-6, рецептора IL-6 и/или gp130 или препятствовать по меньшей мере части указанной функции. Например, ингибитор сигнального пути IL-6 может представлять собой антитело, фрагмент антитела, связывающий полипептид, пептид или не-пептидную молекулу.

15 В одном варианте осуществления настоящего изобретения ингибитор сигнального пути IL-6 может представлять собой антитело против IL-6, антитело против рецептора IL-6 и/или антитело против gp130 или соединение-антагонист IL-6.

20 В одном варианте ингибитор сигнального пути IL-6 предпочтительно представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как антитело против IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент, или антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент и более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

25 В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных участка (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области 30 легкой цепи SEQ ID NO: 2.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В одном варианте примеры антитела против рецептора IL-6 включают сатрализумаб, тоцилизумаб и/или сарилумаб, но сатрализумаб и/или тоцилизумаб являются предпочтительными, а сатрализумаб является более предпочтительным.

Антитело может представлять собой химерное антитело, гуманизированное антитело, антитело человека или антитело, полученное из библиотеки, или фрагмент антитела. Антигенсвязывающий фрагмент включает фрагмент антитела, в котором отсутствует часть полноразмерного антитела, но при этом сохраняется антигенсвязывающая способность. Их примеры включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и Fv. Кроме того, конкретные примеры антител с низкой молекулярной массой включают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv, диатело и sc(Fv)<sub>2</sub>.

Антитело можно получить в виде поликлонального антитела или моноклонального антитела с использованием способов, известных в данной области техники. Происхождение антитела конкретно не ограничено, но предпочтительные примеры включают антитело, полученное от млекопитающего, и более предпочтительно антитело, полученное от человека. Примеры моноклональных антител, полученных от млекопитающего, включают антитела, продуцируемые гибридомой, и антитела, продуцируемые хозяином, который был трансформирован вектором экспрессии, содержащим ген антитела, методом генной инженерии.

Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может представлять собой конъюгированное антитело, которое конъюгировано с любой молекулой, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ), радиоактивным материалом, токсином или терапевтическим препаратом.

Антитело включает не только двухвалентное антитело, представленное IgG, но также одновалентное антитело или поливалентное антитело, представленное IgM. Поливалентное антитело по настоящему изобретению включает поливалентное антитело, содержащее все те же самые антигенсвязывающие сайты, или поливалентное антитело, содержащее частично или все различные антигенсвязывающие сайты.

Антитело может представлять собой биспецифическое антитело.

Биспецифическое антитело относится к антителу, содержащему вариабельную область, которая распознает различные эпитопы в одной и той же молекуле антитела, причем эпитопы могут присутствовать в различных молекулах или  
5 могут присутствовать в одной и той же молекуле.

Биспецифическое антитело можно получить известными методами. Например, биспецифическое антитело можно получить при объединении двух типов антител, распознающие антигены которых отличаются друг от друга. Антитела, подлежащие объединению, могут представлять собой 1/2 молекулы  
10 антитела, которая содержит Н-цепь и L-цепь соответственно, или могут представлять собой 1/4 молекулы антитела, которая состоит только из Н-цепи. В другом варианте, гибридомы, продуцирующие различные моноклональные антитела, можно соединять для создания слитых клеток, продуцирующих биспецифические антитела. Кроме того, биспецифическое антитело можно  
15 получить методами генной инженерии.

= = Способ выбора нового биомаркера = =

Способ выбора биомаркера согласно настоящим вариантам осуществления представляет собой

способ выбора нового биомаркера, включающий:

20 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

25 (в) кластеризацию группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а).

В одном варианте способ выбора нового биомаркера представляет собой способ выбора, дополнительно включающий (в) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), способно распознавать  
30 субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в (b).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения способ выбора нового биомаркера представляет собой

способ выбора, включающий в п.(с)

(d) сравнение результата выбора субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом выбора в п.(b), при этом обеспечивается чувствительность и специфичность выбора с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных в п. (d), и

(f) определение способности вещества-кандидата биомаркера отбирать субъекта с высокой достоверностью.

[Группа субъектов]

«Субъект» в способе выбора нового биомаркера не ограничен при условии, что он представляет собой организм, в котором эталонный биомаркер присутствует *in vivo* на постоянной или временной основе. Например, субъектом может являться млекопитающее или животное, отличающееся от млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой человека или животного, отличающегося от человека, а виды животных, отличающиеся от человека, могут представлять собой, например, обезьяну, собаку, кошку, лошадь, КРС, свинью, овцу, козу, кролика, морскую свинку, хомяка, мышь и/или крысу. Субъект не ограничен его применением, таким как домашнее животное, одомашненное животное, лабораторное животное и т.п., но предпочтительно является млекопитающим и более предпочтительно человеком.

Группа субъектов представляет собой группу, включающую ряд субъектов, которых можно кластеризовать в п.(b), и представляет собой группу, включающую по меньшей мере двух или более субъектов. Например, при кластеризации группы субъектов в три кластера группа субъектов включает по меньшей мере три субъекта.

Группа субъектов может представлять собой группу субъектов, выбранную на основе состояния субъекта, группу случайно выбранных субъектов или группу, включающую всех субъектов, доступных при осуществлении способа выбора нового биомаркера. Группу субъектов могут определить соответствующим образом специалисты в данной области на основании типа

биомаркера, который предполагается выбрать с помощью способа выбора нового биомаркера.

В данном контексте состояние субъекта может представлять собой любое состояние субъекта, например, состояние, связанное или несвязанное с конкретным состоянием.

Если состояние субъекта является состоянием, связанным с конкретным заболеванием, состояние субъекта не ограничивается перечисленным при условии, что состояние по меньшей мере частично связано с конкретным заболеванием. Примеры состояния, связанного с конкретным заболеванием, включают состояние, при котором субъект предположительно страдает от конкретного заболевания, состояние, при котором субъект страдает или не страдает от любого подтипа конкретного заболевания, состояние, при котором у субъекта, страдающего от конкретного заболевания, наблюдается ответная реакция на конкретное лечение, состояние прогрессирования конкретного заболевания, от которого страдает субъект, и/или состояние улучшения симптома конкретного заболевания, от которого страдает субъект.

Если состояние субъекта является состоянием, не связанным с конкретным заболеванием, примеры состояния субъекта включают физиологические характеристики, генетические характеристики, такие как пол или раса, возраст и/или географические условия, такие как место жительства и сфера деятельности, которые не связаны с каким-либо заболеванием.

[Эталонный биомаркер]

В одном варианте осуществления эталонный биомаркер в способе выбора нового биомаркера может представлять собой вещество, о связи которого с состоянием субъекта неизвестно, или может представлять собой вещество, которое уже известно, что оно отражает исследуемое состояние, т.е. вещество, которое, как известно, можно использовать в качестве индикатора состояния субъекта.

В одном варианте, если эталонный биомаркер представляет собой вещество, связь которого с состоянием субъекта неизвестна, способ выбора нового биомаркера можно использовать для выбора нового биомаркера для прогнозирования содержания эталонного биомаркера у субъекта или т.п.

В другом варианте, если эталонный биомаркер представляет собой вещество, о котором уже известно, что его можно использовать в качестве индикатора состояния субъекта, можно использовать способ выбора нового биомаркера, например, для получения биомаркера для прогнозирования содержания эталонного биомаркера у субъекта и/или для получения нового биомаркера, который может указывать, в комбинации с эталонным биомаркером или вместо него, на состояние субъекта, для которого известно, что эталонный биомаркер можно использовать в качестве индикатора.

В этом случае, способ выбора нового биомаркера можно использовать, например, для получения нового маркера, который является более эффективным индикатором, чем эталонный биомаркер, для получения нового биомаркера, который позволяет проводить более расширенные и/или более достоверные исследования, для понимания состояния субъекта при использовании такого биомаркера в комбинации с эталонным биомаркером и/или для получения нового биомаркера, который является более экономичным, удобным и/или универсальным, чем эталонный биомаркер.

[Стадия (а)]

Способ выбора нового биомаркера включает (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов.

В данном контексте образец представляет собой биологический образец, взятый у группы субъектов, и не ограничен при условии, что такой образец представляет собой образец, в котором можно измерить содержание эталонного биомаркера и вещества-кандидата биомаркера. Например, образец может представлять собой образец твердой ткани, полученный с использованием биопсии или во время лечения, или может представлять собой кровь (цельную кровь), плазму или сыворотку.

Эталонный биомаркер и вещество-кандидат биомаркера можно получить из одной и той же ткани или получить из различных тканей одного и того же индивидуума.

Содержание эталонного биомаркера и вещества-кандидата биомаркера в образце можно измерить обычным в данной области способом в зависимости от того, каким веществом является биомаркер.

Например, если эталонный биомаркер и вещество-кандидат биомаркера представляют собой цитокины, их содержание можно измерить способом, описанным в главе [Измерение биомаркера в образце] в разделе «Способ измерения биомаркера».

В данном контексте содержание эталонного биомаркера и вещества-кандидата биомаркера может представлять собой абсолютное значение, относительную концентрацию, массу на единицу объема, необработанные данные, измеренные для определения абсолютной концентрации и т.п.

В одном варианте, если плазма или сыворотка используются в качестве образца для измерения, предпочтительно, чтобы содержание представляло собой массу на единицу объема образца, например, на 1 мл или 1 мкл.

В одном варианте осуществления векторное подобие не ограничивается той степенью, в которой оно обычно используется в данной области техники для указания подобия характеристик эталонного биомаркера и вещества-кандидата биомаркера на основании содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера. Например, векторное подобие может представлять собой косинусное подобие, представленное следующей формулой, или может представлять собой евклидовое расстояние.

$$\frac{\vec{x} \cdot \vec{y}}{|\vec{x}| |\vec{y}|} = \frac{x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2} \sqrt{y_1^2 + y_2^2 + \dots + y_n^2}}$$

В приведенной выше формуле,  $x$  представляет собой содержание эталонного биомаркера, а  $y$  представляет собой содержание вещества-кандидата биомаркера (или наоборот),  $n$  означает количество субъектов, составляющих группу субъектов.

Косинусное подобие соответствует  $\cos \Theta$ , когда угол между вектором  $x$  и вектором  $y$  принимается за  $\Theta$ . Чем ближе косинусное сходство к 1, тем ближе вектор  $x$  и вектор  $y$  к одному и тому же направлению. Векторное подобие

указывает на подобие характеристик эталонного биомаркера и каждого из веществ-кандидатов биомаркера.

В одном варианте значения содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера, используемого для получения векторного подобия, можно предварительно обработать обычным способом, известным в данной области техники.

Способ такой обработки могут соответствующим образом определить специалисты в данной области техники при рассмотрении количества субъектов, составляющих группу субъектов (количества измеренных значений), статуса распределения данных содержания, цели выполнения способа выбора, и т.п. обычным способом, известным в данной области техники.

Например, обработку можно осуществлять при исключении величины, детектированной как аномальная величина с использованием известного в данной области техники способа обнаружения аномалий в области анализа данных или при осуществлении процесса для исключения чрезвычайно низких и/или чрезвычайно высоких значений при исключении более высоких или низких значений, соответствующих любому набору соотношений или чисел.

В более конкретном варианте обработку можно выполнять при обработке всех значений содержания, равных или менее чувствительности измерения, таких как 0 (ноль), чтобы исключить чрезвычайно низкие значения.

В одном варианте, например, значения выше 30, выше 20, выше 10 или выше 5 можно принимать как 30-е, 20-е, 10-е и 5-е сверху, соответственно, чтобы исключить чрезвычайно высокие значения.

Поскольку векторное подобие, например, в случае косинусного подобия, чем ближе оно к 1, тем ближе вектор  $x$  и вектор  $y$  располагаются в одном и том же направлении, как описано выше. Другими словами, когда косинусное подобие равно 1, эталонный биомаркер и вещество-кандидат биомаркера характеризуются одинаковыми характеристиками, и чем ближе косинусное подобие к 1, они характеризуются более высокими характеристиками.

Векторное подобие, которое будет служить основой для выбора вещества-кандидата биомаркера, могут соответствующим образом установить специалисты в данной области техники с использованием известного в данной области метода с учетом цели осуществления способа выбора нового биомаркера

и последующей стадии. Однако предпочтительно, учитывая получения нового эффективного биомаркера, который может предсказать содержание эталонного биомаркера, векторное подобие устанавливается равным приблизительно 0,5 или более, приблизительно 0,6 или более, приблизительно 0,6 или более, приблизительно 0,7 или более, приблизительно 0,8 или более, приблизительно 0,9 или более, и более предпочтительно устанавливается равным приблизительно 0,6 или более.

[Стадия (b)]

Способ выбора нового биомаркера включает (b) кластеризацию группы субъектов на основе содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п. (a).

В одном варианте кластеризация предпочтительно представляет собой классификацию данных о содержании всех веществ-кандидатов биомаркеров, выбранных в п.(a), с помощью машинного обучения без учителя.

В одном варианте этого случая кластеризация может представлять собой, например, кластеризацию с помощью метода иерархической кластеризации или метода неиерархической кластеризации, такого как метод k-средних или метод k-медоидов, и не ограничивается до такой степени, что возможна требуемая кластеризация. Однако предпочтительно, чтобы кластеризация представляла собой кластеризацию методом неиерархической кластеризации, более предпочтительно кластеризации методом k-медоидов.

Количество кластеров группы субъектов могут определить специалисты в данной области техники в соответствии с общепринятым в данной области способом и его можно сгруппировать в два кластера, три кластера или четыре кластера.

В одном варианте, если кластеризация выполняется, например, с использованием метода k-средних или метода k-медоидов, количество кластеров необходимо устанавливать в ходе выполнения.

[Стадия (c)]

В одном варианте предпочтительно, чтобы способ выбора нового биомаркера дополнительно включал п.(c) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(a), способно распознавать

субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации в п.(б).

В одном варианте способ выбора нового биомаркера может представлять собой способ выбора, включающий в п.(с):

5 (d) сравнение результата выбора субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений для кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом кластеризации в п.(б), тем самым обеспечиваются чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения для кандидата вещества-  
10 кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных в п.(d), и

(f) определение способности вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

15 В одном варианте достоверность предпочтительно обозначается площадью под кривой (AUC) (под кривой операционных характеристик приемника (ROC), полученной на основе чувствительности и специфичности.

В одном варианте в п.(f) определяют способность кандидата-биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью, предпочтительно, если AUC  
20 составляет приблизительно 0,7 или более, приблизительно 0,8 или более или приблизительно 0,9 или более, и более предпочтительно, если AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

В одном варианте способ выбора нового биомаркера может представлять собой компьютеризованный способ.

25 В данном документе будет описан вариант осуществления по п.(с), включающий пункты (d)-(f), например, при условии, что группа субъектов кластеризована в три кластера на основании содержания вещества-кандидата биомаркера по п.(б).

Из трех кластеров, полученных при кластеризации, кластер,  
30 характеризующийся высоким содержанием вещества-кандидата биомаркера (включая один или два кластера), можно устанавливать как кластер «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера», а другой кластер можно устанавливать как кластер «субъекта, характеризующегося

низким содержанием эталонного биомаркера», что является «результатом кластеризации по п.(b)».

5 В п.(d) «чувствительность» и «специфичность» «вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a)» можно определить, например, следующим образом.

Во-первых, для содержания определенного вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a), устанавливаются серию любых пороговых значений-кандидатов, и для каждого субъекта распознают субъекта в качестве «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера», содержание которого превышает или равно пороговому значению-кандидату (или превышает пороговое значение-кандидат), или «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера», содержание которого составляет величину меньше порогового значения-кандидата (или снижено до порогового значения-кандидата или равно ему). Затем, при сравнении результата распознавания «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера» и «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера» с использованием каждого порогового значения-кандидата, с результатами кластеризации «субъекта, с высоким содержанием эталонного биомаркера», и «субъекта с низким содержанием эталонного биомаркера» (результат кластеризации по п.(b)), чувствительность и специфичность распознавания «субъекта с высоким содержанием эталонного биомаркера» и «субъекта с низким содержанием эталонного биомаркера», можно получить в случае, если используется каждое пороговое значение-кандидат.

25 Более конкретно, при сравнении результата распознавания «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера» по определенному пороговому значению-кандидату, с результатом кластеризации «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера» (результат кластеризации по п.(b)), можно оценить вероятность (чувствительность) того, что «субъекта, характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера», можно правильно распознавать по пороговому значению-кандидату. Кроме того, при сравнении результата распознавания «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера» по определенному пороговому значению-кандидату, с результатом

кластеризации «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера» (результат кластеризации по п.(b)), можно оценить вероятность (специфичность) того, что «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера», можно правильно распознавать по пороговому значению-кандидату.

Этот способ повторяют для обеспечения чувствительности и специфичности, соответствующих каждой серии любых пороговых значений-кандидатов.

В п.(e) достоверность обеспечивается на основании чувствительности и специфичности, полученных по п.(d). Достоверность можно указывать, например, по площади под кривой (AUC) (под кривой ROC), построенной на основе чувствительности и специфичности.

Другими словами, полученная таким образом AUC указывает на достоверность результата распознавания с использованием вещества-кандидата биомаркера для распознавания субъекта по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

По п.(f) определяют способность вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью. Такое определение предпочтительно основано на достоверности, определённой по значению AUC, как описано выше. Затем, если AUC составляет приблизительно 0,7 или более, приблизительно 0,8 или более или приблизительно 0,9 или более, более предпочтительно, когда AUC составляет приблизительно 0,8 или более, определяют способность кандидата-биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

С помощью описанного выше способа выбора нового биомаркера можно выбрать новый биомаркер, который является эффективным для прогнозирования содержания эталонного биомаркера в образце, полученном от субъекта.

= = Устройство для выбора нового биомаркера = =

Устройство для выбора нового биомаркера согласно настоящему варианту осуществления представляет собой устройство для осуществления способа, описанного в разделе «Способ выбора нового биомаркера».

То есть устройство для выбора нового биомаркера согласно настоящим вариантам осуществления представляет собой

устройство для выбора нового биомаркера, содержащее:

(а) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата-биомаркера в образце,  
5 взятом у группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который осуществляет кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного по п.(а).

10 В одном варианте осуществления устройство для выбора нового биомаркера представляет собой

устройство выбора, дополнительно содержащее (с) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера, выбранное по п.(а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное по п.(а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью  
15 по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

В одном варианте устройство для выбора нового биомаркера представляет собой

устройство выбора, в котором блок выбора (с) содержит:

20 (d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом кластеризации в п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

25 (е) блок сбора данных, достоверность которых определяется чувствительностью и специфичностью, полученными по п.(d), и

(f) блок определения, который определяет способность вещества-кандидата биомаркера распознавать или не распознавать субъекта с высокой достоверностью.

30 В устройстве для выбора нового биомаркера каждый вариант осуществления и предпочтительный вариант осуществления «группы субъектов», «эталонного биомаркера» и т.п. и на стадиях (а)-(f) описаны в разделе «Способ выбора нового биомаркера».

= = Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 = =  
Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у  
субъекта согласно настоящему варианту осуществления представляет собой  
способ выбора, включающий:

5 (a) выбор вещества-кандидата биомаркера на основе векторного подобия,  
полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-  
кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

(b) кластеризация группы субъектов на основе содержания вещества-  
кандидата биомаркера, выбранного по п.(a).

10 В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования  
содержания IL-6 представляет собой способ выбора, дополнительно  
включающий (c) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного по п.(a), в  
качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера,  
выбранное по п.(a), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью  
15 по сравнению с результатом кластеризации по п.(б).

В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования  
содержания IL-6 представляет собой способ выбора, включающий в п.(c):

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием  
каждого из ряда любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата  
20 биомаркера, выбранного в п.(a), с результатом кластеризации по п.(b), тем  
самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с  
использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата  
биомаркера,

(e) обеспечение достоверности на основе чувствительности и  
25 специфичности, полученных в п.(d), и

(f) определение способности вещества-кандидата биомаркера распознавать  
или не распознавать субъекта с высокой достоверностью.

[Группа субъектов]

30 «Субъект» в способе выбора биомаркера для прогнозирования содержания  
IL-6 не ограничен при условии, что им является организм, в котором IL-6  
присутствует *in vivo* на постоянной или временной основе. Например, субъектом  
может являться млекопитающее или животное, отличающееся от  
млекопитающего. Млекопитающим может являться человек или животное,

отличающееся от человека, а виды животных, отличающиеся от человека, могут представлять собой, например, обезьяну, собаку, кошку, лошадь, КРС, свинью, овцу, козу, кролика, морскую свинку, хомяка, мышь и/или крысу. Субъект не ограничивается его применением, таким как домашнее животное, одомашненное животное или лабораторное животное, но предпочтительно является млекопитающим и более предпочтительно человеком.

Группа субъектов представляет собой группу, включающую ряд субъектов, способных кластеризоваться по п.(b), и представляет собой группу, включающую по меньшей мере двух или более субъектов. Например, при кластеризации группы субъектов в три кластера группа субъектов включает по меньшей мере три субъекта.

Группа субъектов может представлять собой группу субъектов, выбранную на основе состояния субъекта, группу случайно выбранных субъектов или группу, включающую всех субъектов, доступных при осуществлении способа выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6. Группу субъектов могут соответствующим образом определить специалисты в данной области техники на основе того, какой тип биомаркера предполагается выбрать с помощью способа выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6.

В данном контексте состояние субъекта может представлять собой любое состояние субъекта, например, может представлять собой состояние, связанное или несвязанное с конкретным заболеванием.

Если состояние субъекта является состоянием, связанным с конкретным заболеванием, при этом состояние субъекта не ограничивается при условии, что состояние по меньшей мере частично связано с конкретным заболеванием. Примеры состояния, связанного с конкретным заболеванием, включают состояние, при котором субъект предположительно страдает от конкретного заболевания, состояние, при котором пациент страдает или не страдает от конкретного заболевания, состояние, при котором пациент страдает от любого подтипа конкретного заболевания, состояние, при котором у субъекта, страдающего или не страдающего от конкретного заболевания, наблюдается ответная реакция на определенное лечение, состояние прогрессирования конкретного заболевания, от которого страдает субъект, и/или состояние улучшения симптома конкретного заболевания, от которого страдает субъект.

Если состояние субъекта является состоянием, не связанным с конкретным заболеванием, примеры состояния субъекта включают физиологические характеристики, генетические характеристики, такие как пол или раса, возраст и/или географические условия, такие как место жительства и сфера деятельности, которые не связаны с каким-либо заболеванием.

[Заболевание, связанное с IL-6]

В одном варианте группа субъектов в способе выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 предпочтительно представляет собой группу субъектов, которые предположительно страдают от заболевания, связанного с IL-6, или группу субъектов, страдающую от связанного с IL-6 заболевания. В данном контексте «заболевание, связанное с IL-6», описано в разделе «Определение терминов».

В одном варианте заболевание, связанное с IL-6, может представлять собой заболевание, при котором содержание IL-6 или присутствие или отсутствие IL-6 в образце изменяются в зависимости от того, связан ли субъект с заболеванием или нет, или заболеванием, при котором содержание IL-6 или наличие или отсутствие IL-6 в образце изменяется в зависимости от состояния каждого субъекта в группе субъектов, страдающих от заболевания, связанного с IL-6, и состояние группы субъектов можно классифицировать на подтипы на основании таких изменений.

В одном варианте предпочтительным примером заболевания, связанного с IL-6, является легочная гипертензия. Другими словами, группа субъектов предпочтительно представляет собой группу субъектов, страдающих от легочной гипертензии.

В данном контексте легочная гипертензия клинически классифицируется на легочную артериальную гипертензию (РАН, группа 1), легочную гипертензию с поражением левых отделов сердца (группа 2), легочную гипертензию с поражением легких и/или гипоксемию (группа 3), СТРН (группа 4), и легочную гипертензию с неуточненным многофакторным механизмом (группа 5) (Руководство по лечению легочной гипертензии (исправленная версия 2017 г.) (Guidelines for treatment Pulmonary Hypertension)).

В одном варианте легочная гипертензия более предпочтительно представляет собой легочную артериальную гипертензию (РАН). Другими

словами, группа субъектов предпочтительно представляет собой группу субъектов, страдающих от РАН.

Сообщалось, что при РАН повышается уровень IL-6 в крови, повышается экспрессия рецепторов IL-6 в пораженных органах, и что лечение ингибиторами 5 сигнального пути IL-6 является эффективным при РАН. То есть признано, что РАН можно лечить при ингибировании действия IL-6, а содержание IL-6 в крови у субъекта, страдающего от РАН, может являться индикатором ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Таким образом, в одном варианте, если группа субъектов в способе выбора 10 биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 представляет собой группу субъектов, страдающую от РАН, способ выбора можно использовать с целью получения биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 и/или с целью получения биомаркера, который может указывать на ответную реакцию субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 в комбинации с IL-6 или вместо 15 IL-6. В данном контексте «ингибитор сигнального пути IL-6» описан в разделе «Определение терминов».

[Стадия (а)]

Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 включает 20 выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов.

В данном контексте образец представляет собой биологический образец, 25 взятый у группы субъектов, и не ограничивается при условии, что этот образец представляет собой образец, в котором можно измерить содержание IL-6 и вещества-кандидата биомаркеров. Например, образец может представлять собой образец твердой ткани, полученный с использованием биопсии или в ходе 30 лечения, или может представлять собой кровь (цельную кровь), плазму или сыворотку, и предпочтительно представляет собой кровь (цельную кровь), плазму или сыворотку.

IL-6 и вещество-кандидат биомаркера можно получить из одной и той же 30 ткани или можно получить из различных тканей одного и того же индивидуума, но предпочтительно получить из одной и той же ткани одного и того же

индивидуума, то есть предпочтительно получить из крови (цельная кровь), плазмы или сыворотки у одного и того же индивидуума.

5 Содержание IL-6 и вещества-кандидата биомаркера в образце можно измерить известным в данной области техники способом. Например, содержащее можно измерить способом, описанным в разделе [Измерение биомаркера в образце] в подразделе «Способ измерения биомаркера».

10 В данном контексте содержание IL-6 и вещества-кандидата биомаркера может представлять собой абсолютное значение, относительную концентрацию, массу на единицу объема, необработанные данные, измеренные для определения абсолютной концентрации, и т.п.

В одном варианте, если плазма или сыворотка используются в качестве образца для измерения, предпочтительно, чтобы содержание представляло собой массу на единицу объема образца, например, на 1 мл или 1 мкл.

15 В одном варианте векторное подобие не ограничивается той степенью, в которой оно используется для указания подобия характеристик IL-6 и вещества-кандидата биомаркера на основании содержания IL-6 и вещества-кандидата биомаркера. Например, векторное подобие может представлять собой косинусное подобие, представленное следующей формулой, или может представлять собой евклидовое расстояние, но предпочтительно косинусное подобие.

$$\frac{\vec{x} \cdot \vec{y}}{|\vec{x}| |\vec{y}|} = \frac{x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2} \sqrt{y_1^2 + y_2^2 + \dots + y_n^2}}$$

25 В приведенной выше формуле,  $x$  означает содержание IL-6, а  $y$  представляет собой содержание вещества-кандидата биомаркера (или наоборот),  $n$  означает количество субъектов, составляющих группу субъектов.

30 Косинусное подобие соответствует  $\cos \Theta$ , если угол между вектором  $x$  и вектором  $y$  принимается за  $\Theta$ . Чем ближе косинусное подобие к 1, тем ближе вектор  $x$  и вектор  $y$  направлены в одном и том же направлении. Векторное подобие указывает на подобие характеристик эталонного биомаркера и каждого из веществ-кандидатов биомаркера.

В одном варианте значения содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера, используемого для получения векторного подобия, можно предварительно обработать обычным способом, известным в данной области техники.

5 В одном варианте обработку можно выполнять для исключения  
чрезвычайно низких значений и/или чрезвычайно высоких значений. Способ  
такой обработки может соответствующим образом определен специалистами в  
данной области техники при рассмотрении количества субъектов, составляющих  
10 группу субъектов (количества измеренных значений), статуса распределения  
данных содержания, цели выполнения способа выбора, и т.п. обычным  
способом, известным в данной области техники.

Например, обработку можно выполнять при исключении значения,  
детектированного как аномальное, с использованием любого известного способа  
детектирования аномалий в области анализа данных или в ходе выполнения  
15 процесса исключения чрезвычайно низких значений и/или чрезвычайно высоких  
значений при исключения более высоких и/или более низких значений,  
соответствующих предварительно определенному соотношению или числу.

В более конкретном варианте обработку можно выполнять при обработке  
всех измеренных значений содержания, указывающих, что они равны или менее  
20 чувствительности измерения, то есть равны нулю (0), чтобы исключить  
чрезвычайно низкие значения.

В одном варианте, например, значения можно принимать выше 30, выше  
20, выше 10 или выше 5 можно принимать как, 30-е, 20-е, 10-е и 5-е сверху  
соответственно, чтобы исключить чрезвычайно высокие значения.

25 Как описано выше, векторное подобие, например, в случае косинусного  
подобия, чем ближе к 1, тем ближе вектор  $x$  и вектор  $y$  расположены в одном и  
том же направлении, как описано выше. Другими словами, если косинусное  
подобие равно 1, ПЛ-6 и вещество-кандидат биомаркера характеризуются  
одинаковыми характеристиками, и чем ближе косинусное подобие к 1, тем более  
30 высоким сходством они характеризуются.

Векторное подобие, которое будет служить основанием для выбора  
вещества-кандидата биомаркера, могут соответствующим образом установить  
специалисты в данной области техники с использованием известного в данной

области способа с учетом цели осуществления способа выбора нового биомаркера и последующей стадии. Однако предпочтительно, с учетом получения нового эффективного биомаркера, который может предсказать содержание эталонного биомаркера, векторное подобие следует устанавливать равным приблизительно 0,5 или более, приблизительно 0,6 или более, приблизительно 0,6 или более, приблизительно 0,7 или более, приблизительно 0,8 или более, приблизительно 0,9 или более, и более предпочтительно устанавливать равным приблизительно 0,6 или более.

[Стадия (b)]

10 Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 включает (в) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а).

В одном варианте кластеризация предпочтительно представляет собой классификацию с помощью машинного обучения без учителя для данных о содержании всех веществ-кандидатов биомаркеров, выбранных в п.(а).

В одном варианте этого случая кластеризация может представлять собой, например, кластеризацию с помощью способа иерархической кластеризации или способа неиерархической кластеризации, такого как способ k-средних или способ k-медоидов, и не ограничивается до такой степени, что возможна требуемая кластеризация. Однако предпочтительно, чтобы кластеризация представляла собой кластеризацию способом неиерархической кластеризации, более предпочтительно кластеризацию методом k-медоидов.

Количество кластеров группы субъектов могут определить специалисты в данной области техники в соответствии с общепринятым в данной области способом и их можно сгруппировать в два кластера, три кластера или четыре кластера., предпочтительно в три кластера.

В одном варианте, если кластеризация выполняется, например, с использованием способа k-средних или способа k-медоидов, количество кластеров необходимо устанавливать в ходе выполнения.

30 [Стадия (c)]

В одном варианте предпочтительно, чтобы способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 дополнительно включал п.[c] выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), в качестве вещества-кандидата

биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

5 В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания П-б может представлять собой способ выбора, включающий в п.(с):

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом кластеризации по п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных в п. (d), и

15 (f) определение способности или неспособности вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

В одном варианте предпочтительно, чтобы достоверность обозначалась величиной AUC кривой ROC, полученной на основании чувствительности и специфичности.

20 В одном варианте по п.(f) определяют, что кандидат биомаркера способен распознавать субъекта с высокой достоверностью, предпочтительно, если AUC составляет приблизительно 0,7 или более, приблизительно 0,8 или более или приблизительно 0,9 или более, и более предпочтительно, если AUC составляет приблизительно 0,8 или более.

25 В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания П-б может представлять собой компьютеризированный способ.

В данном контексте будет описан вариант по п.(с), включающий пункты (d)-(f), например, при условии, что группа субъектов кластеризована в три кластера на основании содержания вещества-кандидата биомаркера по п.(b).

30 Из трех кластеров, полученных при кластеризации, кластер, характеризующийся высоким содержанием вещества-кандидата биомаркера (включая один или два кластера), можно установить как кластер «субъекта, характеризующегося высоким содержанием П-б», а другой кластер можно

установить как кластер «субъекта с низким содержанием ПЛ-б», что является «результатом кластеризации по п.(b)».

5 В п.(d) «чувствительность» и «специфичность» «вещества-кандидата биомаркера, выбранного по п.(a)» можно получить, например, следующим образом.

Во-первых, для содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a), устанавливаются серию любых пороговых значений-кандидатов, и для каждого субъекта распознают субъекта в качестве «субъекта, характеризующегося высоким содержанием ПЛ-б», содержание которого 10 превышает или равно пороговому значению-кандидату (или превышает пороговое значение-кандидата), или «субъекта, характеризующегося низким содержанием ПЛ-б», содержание которого составляет величину меньше порогового значения-кандидата (или снижено до порогового значения-кандидата или равно ему). Затем, при сравнении результата распознавания «субъекта, 15 характеризующегося высоким содержанием эталонного биомаркера» и «субъекта, характеризующегося низким содержанием эталонного биомаркера» с использованием каждого порогового значения-кандидата, с результатами кластеризации «субъекта, характеризующегося высоким содержанием ПЛ-б», и «субъекта с низким содержанием ПЛ-б» (результат кластеризации по п.(b)), 20 чувствительность и специфичность распознавания «субъекта с высоким содержанием ПЛ-б» и «субъекта, характеризующегося низким содержанием ПЛ-б» можно получить в случае, если используется каждое пороговое значение-кандидат.

Более конкретно, при сравнении результата распознавания «субъекта, 25 характеризующегося высоким содержанием ПЛ-б» по определенному пороговому значению-кандидату, с результатом кластеризации «субъекта, характеризующегося высоким содержанием ПЛ-б» (результат кластеризации по п.(b)), можно оценить вероятность (чувствительность) того, что «субъект, характеризующийся высоким содержанием ПЛ-б», можно правильно 30 распознавать по пороговому значению-кандидату. Кроме того, при сравнении результата распознавания «субъекта, характеризующегося низким содержанием ПЛ-б» по определенному пороговому значению-кандидату, с результатом кластеризации «субъекта, характеризующегося низким содержанием ПЛ-б»

(результат кластеризации по п.(b)), можно оценить вероятность (специфичность) того, что «субъекта, характеризующегося низким содержанием ПЛ-6» можно правильно распознавать по пороговому значению-кандидату.

Этот способ повторяют для обеспечения чувствительности и  
5 специфичности, соответствующих каждой серии любых пороговых значений-кандидатов.

В п.(e) достоверность достигается на основании чувствительности и  
специфичности, полученных по п.(d). Достоверность можно указывать,  
например, по площади под кривой (AUC) (под кривой ROC), построенной на  
10 основании чувствительности и специфичности.

Другими словами, полученная таким образом AUC указывает на  
достоверность результата распознавания с использованием вещества-кандидата  
биомаркера для распознавания субъекта по сравнению с результатом  
кластеризации по п.(b).

По п.(f) определяют способность или неспособность вещества-кандидата  
15 биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью. Это определение  
предпочтительно основано на достоверности, определённой по значению AUC,  
как описано выше. Затем, если AUC составляет приблизительно 0,7 или более,  
приблизительно 0,8 или более или приблизительно 0,9 или более, более  
20 предпочтительно, если AUC составляет приблизительно 0,8 или более,  
определяют способность кандидата-биомаркера распознавать субъекта с  
высокой достоверностью.

С помощью описанного выше способа выбора биомаркера можно выбрать  
биомаркер, который является эффективным для прогнозирования содержания ПЛ-  
25 6 в образце, взятом у субъекта.

= = Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания  
ПЛ-6 = =

Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания ПЛ-6  
согласно настоящему варианту осуществления представляет собой устройство  
30 для осуществления способа, описанного в разделе «Способ выбора нового  
биомаркера для прогнозирования содержания ПЛ-6».

То есть устройство для выбора нового биомаркера для прогнозирования содержания П-6 согласно настоящему варианту осуществления представляет собой

устройство для выбора нового биомаркера, содержащее:

5 (а) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания для прогнозирования содержания П-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

10 (b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в (а).

В одном варианте устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания П-6 представляет собой

устройство выбора, дополнительно содержащее (с) блок выбора, который  
15 выбирает вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

В одном варианте устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания П-6 представляет собой

20 устройство выбора, в котором блок выбора (с) содержит:

(d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в (а), с результатом кластеризации по п. (b), тем самым обеспечивая чувствительность и  
25 специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(e) блок сбора данных, достоверность которого определяется чувствительностью и специфичностью, полученными в пункте (d), и

30 (f) блок определения, который определяет способность или неспособность вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

В устройстве для выбора биомаркера для прогнозирования содержания П-6 в каждом варианте и предпочтительном варианте термины «группа субъектов»,

«связанное с IL-6 заболевание» и т.п. и на стадиях (a)-(f) описаны в разделе «Способ выбора нового биомаркера для прогнозирования содержания IL-6».

= = Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

5           Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта по настоящему изобретению представляет собой способ выбора, включающий:

(a) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания

10           вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

(b) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в (a).

В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 представляет собой

15           способ выбора, дополнительно включающий (c) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в (a), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(a), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п. (b).

20           В одном варианте способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 представляет собой способ выбора, включающий в п.(c)

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a), с результатом кластеризации по п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

30           (e) обеспечение достоверности на основании чувствительности и специфичности, полученных по п.(d). и

(f) определение способности или неспособности вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

Таким образом, за исключением характеристик, указанных ниже, в способе выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, каждый вариант и предпочтительный вариант терминов «группа субъектов», «ПЛ-6-связанное заболевание» и т.п., и на 5 стадиях (a)-(f) описаны в разделе «Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания ПЛ-6».

Кроме того, «ингибитор сигнального пути ПЛ-6» описан в разделе «Определение терминов».

10 В одном варианте группа субъектов в способе выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 предпочтительно представляет собой группу субъектов, у которых предположительно наблюдается развитие заболевания, связанного с ПЛ-6, или группу субъектов, страдающих от заболевания, связанного с ПЛ-6.

15 Соответственно, в одном варианте, если группа субъектов представляет собой группу субъектов, у которых предположительно развивается заболевание, связанное с ПЛ-6, способ выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, можно использовать в качестве способа выбора биомаркера для прогнозирования того, что развивается 20 или не развивается у каждого субъекта, включенного в группу субъектов, заболевания, связанного с ПЛ-6.

В этом случае заболевание, связанное с ПЛ-6, предпочтительно представляет собой заболевание, при котором содержание ПЛ-6 или присутствие или отсутствие ПЛ-6 в образце изменяется в зависимости от того, страдает или не 25 страдает субъект от этого заболевания.

25 В другом варианте, если группа субъектов представляет собой группу субъектов, страдающих от заболевания, связанного с ПЛ-6, способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 можно использовать в качестве способа выбора биомаркера для прогнозирования того, является ли каждый субъект, 30 составляющий группу субъектов, страдающих от заболевания, связанного с ПЛ-6, индивидуумом, у которого наблюдается ответ на лечение, прежде всего веществом сигнального пути ПЛ-6.

В этом случае заболевание, связанное с IL-6, предпочтительно представляет собой заболевание, при котором содержание IL-6 или наличие или отсутствие IL-6 в образце изменяется в зависимости от реакции на лечение веществом сигнального пути IL-6 каждого субъекта в группе субъектов, страдающих от заболевания, связанного с IL-6.

В одном варианте группа субъектов в способе выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 предпочтительно представляет собой группу субъектов, страдающих РАН.

Сообщалось, что при РАН повышается уровень IL-6 в крови, а экспрессия рецепторов IL-6 в пораженных органах также повышается, и что лечение ингибиторами сигнального пути IL-6 является эффективным при РАН. То есть признано, что РАН можно лечить при ингибировании действия IL-6, и содержание IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, может являться индикатором реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Таким образом, способ выбора биомаркера согласно настоящему варианту можно использовать с целью получения биомаркера для прогнозирования реакции субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 и/или с целью получения биомаркера, который может указывать на реакцию субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 в комбинации с IL-6 или вместо IL-6.

= = Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, согласно настоящему варианту, представляет собой устройство для осуществления способа, описанного в разделе «Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Таким образом «устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6» можно использовать в качестве устройства для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

То есть устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, согласно настоящему варианту, представляет собой устройство выбора, содержащее:

5 (a) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a).

10 В одном варианте устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 представляет собой

устройство выбора, дополнительно содержащее (c) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(a), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера,  
15 выбранное в п.(a), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

В одном варианте устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 представляет собой

устройство выбора, в котором блок выбора (c) содержит:

20 (d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(a), с результатом кластеризации по п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата в биомаркер,  
25

(e) блок сбора данных, достоверность которых основана на чувствительности и специфичности, полученных по п.(d), и

(f) блок определения, который определяет способность вещества-кандидата биомаркера распознавать субъекта с высокой достоверностью.

30 В устройстве для выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 каждый вариант и предпочтительный вариант «группы субъектов», «заболевания, связанного с ПЛ-

б» и т.п., и на стадиях (а)-f) описаны в разделе «Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

= = Способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

При прогнозировании ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, можно выбрать субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Таким образом, в одном варианте «способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6» можно использовать в качестве способа выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

То есть способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого, предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, представляет собой

способ выбора, включающий:

(а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

(б) кластеризация группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а).

В одном варианте способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого, предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, представляет собой

способ выбора, дополнительно включающий (с) выбор вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п. (а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п. (б).

В одном варианте способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого, предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, представляет собой

способ выбора, включающий в п.(с)

(d) сравнение результата распознавания субъекта с использованием каждого из ряда любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом кластеризации по п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) обеспечение достоверности на основе чувствительности и специфичности, полученных по п.(d), и

(f) определение способности вещества-кандидата биомаркера распознавать или не распознавать субъекта с высокой достоверностью.

Таким образом, за исключением характеристик, указанных ниже, в способе выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, каждый вариант и предпочтительный вариант «группы субъектов» «заболевания, связанного с ПЛ-6» и т.п., а также на стадиях (а)-(f) описаны в разделе «Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6».

= = Устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого, предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6= =

Устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, согласно настоящему варианту осуществления представляет собой устройство для осуществления способа, описанного в разделе «Способ выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6».

При прогнозировании ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6 можно выбрать субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6.

Таким образом, в одном варианте «устройство для выбора биомаркера для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6» можно использовать в качестве устройства для выбора биомаркера для

выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

То есть устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, согласно настоящему варианту, представляет собой

устройство для выбора, включающее

(а) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

(b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а).

В одном варианте устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, представляет собой

устройство для выбора, дополнительно содержащее (с) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), в качестве вещества-кандидата биомаркера, если вещество-кандидат биомаркера, выбранное в п.(а), способно распознавать субъекта с высокой достоверностью по сравнению с результатом кластеризации по п.(b).

В одном варианте устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, представляет собой

устройство для выбора, в котором блок выбора по п.(с) содержит:

(d) блок сбора данных, который сравнивает результат распознавания субъекта с использованием каждого из серии любых пороговых значений-кандидатов вещества-кандидата биомаркера, выбранного в п.(а), с результатом кластеризации по п.(b), тем самым обеспечивая чувствительность и специфичность распознавания с использованием каждого порогового значения-кандидата вещества-кандидата биомаркера,

(е) блок сбора данных, достоверность которых определяется чувствительностью и специфичностью, полученными по п.(d), и

(f) блок определения, который определяет способность вещества-кандидата биомаркера распознавать или не распознавать субъекта с высокой достоверностью.

В устройстве для выбора биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, каждый вариант и предпочтительный вариант «группы субъектов», «заболевания, связанного с IL-6» и т.п., и стадии (a)-(f) описаны в разделах «Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6» или «Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа у субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

= = Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта = =

Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта согласно настоящему варианту содержит один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

Применение биомаркера согласно другому варианту представляет собой применение биомаркера, содержащего один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

Что касается вышеуказанного «биомаркера» и «применения», в одном варианте биомаркер может содержать один или более цитокинов или комбинацию двух или более цитокинов, выбранных на основе любых характеристик, таких как достоверность прогнозирования, применение, экономичность и /или простота измерения.

Например, если прежде всего учитывать простоту измерения и/или экономичность, биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта предпочтительно содержит IL-1 $\beta$ /IL-1F2 или IL-4, и может содержать комбинацию IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

[Субъект]

Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, где «субъект» не ограничивается при условии, что он представляет собой организм, в котором

IL-6 и по меньшей мере один из биомаркеров, отличающихся от IL-6, присутствуют *in vivo*, на постоянной или временной основе. Например, субъектом может являться млекопитающим или животным, отличающимся от млекопитающего. Млекопитающее может представлять собой человека или животного, отличающегося от человека, а виды животных, отличающиеся от человека, могут представлять собой, например, обезьяну, собаку, кошку, лошадь, КРС, свинью, козу, кролика, морскую свинку, хомяка, мышь и/или крысу. Субъект не ограничивается применением, например, домашним животным, одомашненным животным или лабораторным животным, но предпочтительно является млекопитающим и более предпочтительно человеком.

То есть в одном варианте цитокин для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта предпочтительно представляет собой цитокин, полученный из организма человека.

Содержание IL-6 предпочтительно представляет собой содержание IL-6 в крови (цельная кровь), плазме или сыворотке субъекта, более предпочтительно содержание IL-6 в крови (цельная кровь), плазме или сыворотке субъекта-человека.

Кроме того, цитокин для прогнозирования содержания IL-6 предпочтительно представляет собой цитокин, содержащийся в крови (цельной крови), плазме или сыворотке субъекта, более предпочтительно цитокин, содержащийся в крови (цельной крови), плазме или сыворотке субъекта-человека.

Субъектом может являться субъектом, выбранным на основании состояния субъекта, или случайно выбранным субъектом, и специалисты в данной области техники могут соответствующим образом определить субъекта в такой степени, что по меньшей мере один из биомаркеров может служить индикатором для прогнозирования содержания IL-6.

В данном контексте состояние может представлять собой любое состояние субъекта, например, состояние, связанное с конкретным заболеванием, или состояние, несвязанное с конкретным заболеванием.

Если состояние является состоянием, связанным с конкретным заболеванием, состояние не ограничивается при условии, что оно по меньшей мере частично связано с конкретным заболеванием. Примеры состояния,

связанного с конкретным заболеванием, включают состояние, при котором у субъекта предполагается развитие конкретного заболевания, состояние, при котором субъект страдает или не страдает от конкретного заболевания, состояние, при котором субъект страдает или не страдает от любого подтипа конкретного заболевания, состояние, при котором у субъекта, страдающего или не страдающего от конкретного заболевания, развивается ответ на определенное лечение, состояние прогрессирования конкретного заболевания, от которого страдает субъект, и/или состояние улучшения симптома конкретного заболевания, от которого страдает субъект.

10 Если состояние субъекта является состоянием, не связанным с конкретным заболеванием, примеры состояния субъекта включают физиологические характеристики, генетические характеристики, такие как пол или раса, возраст и/или географические условия, такие как место жительства и сфера деятельности, которые не связаны с каким-либо заболеванием.

15 [Заболевание, связанное с ПЛ-6]

В одном варианте субъектом предпочтительно является субъект, у которого предполагается развитие заболевания, связанного с ПЛ-6, или субъект, страдающий от заболевания, связанного с ПЛ-6. В данном контексте «заболевание, связанное с ПЛ-6», описано в разделе «Определение терминов».

20 В одном варианте заболевание, связанное с ПЛ-6, может представлять собой заболевание, при котором содержание ПЛ-6 или присутствие или отсутствие ПЛ-6 в образце изменяются в зависимости от того, связан ли субъект с заболеванием или нет, или заболеванием, при котором содержание ПЛ-6 или наличие или отсутствие ПЛ-6 в образце изменяется на основании состояния субъекта в группе субъектов, страдающих от заболевания, связанного с ПЛ-6, и состояние субъекта можно классифицировать на подтипы на основании таких изменений.

В одном варианте предпочтительно, чтобы заболевание, связанное с ПЛ-6, представляло собой легочную гипертензию. Другими словами, субъект предпочтительно является субъектом, страдающим от легочной гипертензии.

30 В данном контексте, легочная гипертензия клинически классифицируется на легочную артериальную гипертензию (РАН, группа 1), легочную гипертензию с поражением левых отделов сердца (группа 2), легочную гипертензию с поражением легких и/или гипоксемией (группа 3), СТЕРН (группа 4), и

легочную гипертензию с неуточненным многофакторным механизмом (группа 5)  
(Руководство по лечению легочной гипертензии (пересмотренная версия 2017 г.)  
(Guidelines for Pulmonary Hypertension).

5 В одном варианте легочная гипертензия более предпочтительно  
представляет собой легочную артериальную гипертензию (РАН). Другими  
словами, субъект предпочтительно является субъектом, страдающим от РАН.

10 Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что  
CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF,  
CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 характеризуются свойствами, подобными  
IL-6, у пациента, страдающего от РАН, и могут служить индикатором ответа на  
лечение веществом сигнального пути IL-6.

15 Таким образом, у пациента, страдающего от РАН, содержание IL-6 можно  
прогнозировать по одному или более цитокинов, выбранных из группы,  
состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15,  
IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

20 Сообщалось, что при РАН повышается уровень IL-6 в крови, а экспрессия  
рецепторов IL-6 в пораженных органах также повышается, и что лечение  
ингибиторами сигнального пути IL-6 является эффективным при РАН. То есть  
признано, что РАН можно лечить при ингибировании действия IL-6, и  
содержание IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, может являться индикатором  
реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

25 Таким образом, в одном варианте, если субъект является субъектом,  
страдающим от РАН, биомаркер согласно настоящему варианту можно  
использовать с целью прогнозирования содержания IL-6 и/или с целью  
прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути  
IL-6 в комбинации с IL-6 или вместо IL-6.

= = Способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта = =

Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта можно  
использовать для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта.

30 Соответственно, способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта,  
согласно настоящему варианту, представляет собой способ, включающий  
измерение содержания биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для  
прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», в образце, взятом у субъекта.

В одном варианте способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта предпочтительно включает прогнозирование содержания IL-6 на основании содержания биомаркера.

5 Каждый вариант и предпочтительный вариант «измерения» в настоящем варианте описаны в разделе «Способ измерения биомаркера».

Кроме того, каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6» и т.п. описаны в разделе «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта».

10 В данном контексте, более конкретно, что касается по меньшей мере одного биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», который можно будет использовать с качестве индикатора характеристик IL-6 у субъекта, соответствующие данные можно получить после предварительного измерения содержания IL-6 и содержания биомаркера.

15 Относительно исследуемого субъекта, такой индикатор позволяет измерить содержание биомаркера и спрогнозировать соответствующее содержание IL-6.

20 Эталонное значение (пороговое значение) содержания биомаркера, которое могло бы быть эталонным значением для прогнозирования содержания IL-6, могут установить соответствующим образом специалисты в данной области техники, в зависимости от степени чувствительности и/или специфичности, при которых требуется прогнозировать ответную реакцию.

25 Например, другими словами, если субъект является субъектом, страдающим от РАН, способ согласно настоящему варианту представляет собой способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, порогового значения содержания в крови биомаркера, которым является IL-1 $\beta$ , могут соответствующим образом выбрать специалисты в данной области техники с учетом порогового значения, чувствительности и специфичности, как показано на фиг. 9, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует распознавать с использованием IL-1 $\beta$ . Например,  
30 чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы максимизировать чувствительность и/или специфичность или максимизировать сумму чувствительности и специфичности.

Более подробно, в одном варианте для содержания IL-1 $\beta$  в крови порог предпочтительно представляет собой порог, соответствующий случаю, когда и чувствительность и специфичность составляют высокие значения, например, предпочтительно порог, соответствующий случаю, когда сумма

5 чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6, и более предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Затем чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы либо

10 чувствительность, либо специфичность достигали относительно высоких значений, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует распознавать с помощью IL-1 $\beta$ .

Более конкретно, для содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке пороговая величина может составлять от приблизительно 3,0 до приблизительно 9,0 (пг/мл), от

15 приблизительно 3,5 до приблизительно 7,0 (пг/мл) или от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0 (пг/мл). В одном варианте, как указано на фиг. 9, для порогового содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке можно выбрать следующие значения: 4,49 (пг/мл), 4,50 (пг/мл), 5,04 (пг/мл), 5,13 (пг/мл), 5,59 (пг/мл) или 5,76 (пг/мл).

= = Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

20

В одном варианте «биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта» и IL-6 можно использовать в качестве биомаркеров для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

25 То есть биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 согласно настоящему варианту содержит один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-6, CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

30 Применение биомаркера согласно другому варианту представляет собой применение биомаркера, содержащего один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-6, CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 для

прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

5 Что касается вышеуказанных «биомаркера» и «применения», в одном варианте биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, согласно настоящему варианту, может содержать один или более цитокинов или комбинацию двух или более цитокинов, выбранных на основе любых характеристик, таких как надежность прогнозирования, применение, экономичность и/или простота измерения.

10 Например, если прежде всего учитывать простоту измерения и/или экономичность, биомаркер для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 предпочтительно включает IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 или IL-4, и может содержать комбинацию двух или трех указанных цитокинов. То есть биомаркер может содержать комбинацию IL-6 и IL-1 $\beta$ /IL-1F2, комбинацию IL-6 и IL-4, комбинацию IL-1 $\beta$ IL-1F2 и IL-4, или комбинацию  
15 IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

В настоящем изобретении, за исключением характеристик, указанных ниже, каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6» и т.п. описаны в разделе «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта».

20 Кроме того, «ингибитор сигнального пути IL-6» описан в разделе «Определение терминов» выше.

Поскольку биомаркер, согласно настоящему варианту, представляет собой биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, субъект находится в состоянии, при котором можно  
25 использовать лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В одном варианте такое состояние включает, например, состояние, при котором у субъекта предполагается развитие заболевания, при котором можно применять лечение ингибитором сигнального пути IL-6, или состояние, при котором субъект страдает от заболевания, при котором можно применять  
30 лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В одном варианте заболевание представляет собой РАН. Соответственно, биомаркер согласно настоящему варианту можно надлежащим образом

использовать в качестве биомаркера для прогнозирования реакции субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Сообщалось, что при РАН повышается уровень IL-6 в крови, и экспрессия рецепторов IL-6 в пораженных органах повышается, и что лечение ингибиторами сигнального пути IL-6 является эффективным при РАН. То есть признано, что РАН можно лечить при ингибировании действия IL-6, и содержание IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, может служить индикатором реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Кроме того авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 оказывают IL-6-аналогичное действие на пациента, страдающего от РАН, и могут служить индикатором ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Таким образом у субъекта, страдающего от РАН, ответную реакцию на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 можно прогнозировать с использованием биомаркера, включающего один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-6, CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

= = Способ прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

При прогнозировании ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 можно выбрать субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Соответственно, способ прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, согласно настоящему варианту, представляет собой способ, включающий измерение содержания биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение» ингибитором сигнального пути IL-6» в образце, взятом у субъекта.

В одном варианте способ прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 предпочтительно включает определение того, будет ли у субъекта развиваться или нет ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 на основании содержания биомаркера.

Каждый вариант и предпочтительный вариант «измерения» в настоящем варианте описаны в разделе «Способ измерения биомаркера».

Каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6», «ингибитора сигнального пути IL-6» и т.п. в настоящем варианте описаны в разделе «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

В данном контексте, более конкретно, что касается по меньшей мере одного биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6», который может служить индикатором ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, можно предварительно получить соответствующие данные, что позволяет установить соответствие между чувствительностью к ингибитору сигнального пути IL-6 и содержанием биомаркера.

Такие данные позволяют измерить, в отношении исследуемого субъекта, содержание биомаркера и спрогнозировать соответствующую чувствительность к нему.

Эталонное значение (пороговое значение) содержания биомаркера, которое могло служить эталонным значением наличия или отсутствия реакции, могут установить соответствующим образом специалисты в данной области техники, в зависимости от степени чувствительности и/или специфичности, с которой требуется спрогнозировать реакцию.

Например, если субъект является субъектом, страдающим от РАН, другими словами, способ согласно настоящему варианту представляет собой способ прогнозирования реакции субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, при этом пороговое значение содержания в крови биомаркера, которым является IL-6, могут соответствующим образом выбрать специалисты в данной области техники со ссылкой на пороговое значение, чувствительность и специфичность, как показано на фиг. 8, с учетом того, каким образом и в какой степени требуется распознавать группу субъектов с использованием IL-6. Например, чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы максимизировать чувствительность и/или специфичность или максимизировать сумму чувствительности и специфичности.

Прежде всего, в одном варианте для содержания IL-6 в крови пороговое значение предпочтительно представляет собой пороговое значение, соответствующее случаю, когда и чувствительность, и специфичность достигают относительно высоких значений, например, предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6, и более предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Затем чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы либо чувствительность, либо специфичность достигали относительно высоких значений, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбирать с помощью IL-6.

Более конкретно, для содержания IL-6 в сыворотке пороговое значение может составлять от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,0 (пг/мл), от приблизительно 1,5 до приблизительно 4,0 (пг/мл) или от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0 (пг/мл). В одном варианте, как показано на фиг. 8, пороговое значение содержания IL-6 в сыворотке можно выбрать из следующих значений: 2,12 (пг/мл), 2,29 (пг/мл), 2,43 (пг/мл), 2,54 (пг/мл), 2,73 (пг/мл) или 2,79 (пг/мл).

Кроме того, например, если субъект является субъектом, страдающим от РАН, другими словами, способ согласно настоящему варианту представляет собой способ прогнозирования реакции субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, пороговое значение содержания в крови биомаркера, которым является IL-1 $\beta$ , могут соответствующим образом выбрать специалисты в данной области техники со ссылкой на пороговое значение, чувствительность и специфичность, как показано на фиг. 9, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбирать с использованием IL-1 $\beta$ .

Например, чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы максимизировать чувствительность и/или специфичность или максимизировать сумму чувствительности и специфичности.

Прежде всего, в одном варианте для содержания IL-1 $\beta$  в крови пороговое значение предпочтительно представляет собой пороговое значение, соответствующее случаю, когда и чувствительность, и специфичность достигают

высоких значений, например, предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6, и более предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Затем чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы либо чувствительность, либо специфичность составляли относительно высокие значения, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбирать с помощью IL-1 $\beta$ .

10 Более конкретно, для содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке пороговое значение может составлять от приблизительно 3,0 до приблизительно 9,0 (пг/мл), от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,0 (пг/мл) или от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,0 (пг/мл). В одном варианте, как показано на фиг. 9, пороговое значение содержания IL-1 $\beta$  можно выбрать из следующих значений: 4,49  
15 (пг/мл), 4,50 (пг/мл), 5,04 (пг/мл), 5,13 (пг/мл), 5,59 (пг/мл) или 5,76 (пг/мл).

= = Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет наблюдаться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 = =

При прогнозировании ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 можно выбрать субъекта, у которого предположительно будет  
20 наблюдаться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Таким образом, в одном варианте «биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6» можно использовать в качестве биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

25 В отношении биомаркера для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6», «ингибитор сигнального пути IL-6» и т.п. описаны в разделе «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».  
30

Как описано выше, у пациента, страдающего от РАН, ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 можно прогнозировать с использованием одного или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-6,

CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 или любой комбинации цитокинов, перечисленных в качестве примеров выше.

5 Например, в случае, когда прежде всего рассматриваются простота измерения и/или экономичность, комбинация предпочтительно включает IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 или IL-4, и может включать комбинацию двух или трех цитокинов, указанных выше. То есть комбинация может представлять собой комбинацию IL-6 и IL-1 $\beta$ /IL-1F2, комбинацию IL-6 и IL-4, комбинацию IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4, или комбинацию IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

10 Затем на основе прогнозирования можно выбрать субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

= Способ выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 =

15 «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6», можно использовать для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

20 Соответственно, способ выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, согласно настоящему варианту представляет собой способ, включающий измерение содержания биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6», в образце, взятом у субъекта.

25 В одном варианте способ выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, предпочтительно дополнительно включает определение возможности того, что у субъекта будет развиваться или не развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, на основании содержания биомаркера.

30 В одном варианте более предпочтительно, чтобы способ выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, дополнительно включал выбор субъекта, у которого было

установлено, что у него предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В данном контексте каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6», «ингибитора сигнального пути IL-6» и т.п. в настоящем варианте описаны в разделе «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Кроме того, каждый вариант и предпочтительный вариант «измерения» в настоящем варианте являются аналогичными описанным в разделе «Способ измерения биомаркера».

Более конкретно, в данном контексте, в отношении по меньшей мере одного биомаркера, описанного в разделе «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6», и который будет служить индикатором возможности развития или отсутствия у субъекта ответа на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, можно заранее получить соответствующие данные, которые устанавливают соответствие между ответом на ингибитор сигнального пути IL-6 и содержанием биомаркера,

Такие данные позволяют, в отношении исследуемого субъекта, измерить содержание биомаркера и спрогнозировать соответствующую чувствительность к нему. Затем, на основании прогнозирования такой чувствительности, можно выбрать субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

Эталонное значение (пороговое значение) содержания биомаркера, которое может являться эталонным значением наличия или отсутствия ответной реакции, могут установить соответствующим образом специалисты в данной области техники, в зависимости от степени чувствительности и/или специфичности, при которой требуется спрогнозировать ответную реакцию.

Например, если субъект является субъектом, страдающим от РАН, другими словами, способ согласно настоящему варианту осуществления представляет собой способ выбора субъекта, страдающего от РАН, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, пороговое значение содержания в крови биомаркера, которым

является IL-6, могут соответствующим образом выбран специалистами в данной области со ссылкой на пороговое значение, чувствительность и специфичность, как показано на фиг. 8, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбрать с использованием IL-6. Например, чувствительность и специфичность можно выбрать таким способом, чтобы максимизировать чувствительность и/или специфичность или максимизировать сумму чувствительности и специфичности.

Прежде всего, в одном варианте для содержания IL-6 в крови пороговое значение предпочтительно представляет собой пороговое значение, соответствующее случаю, когда и чувствительность, и специфичность составляют относительно высокие значения, например, предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6, и более предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Чувствительность и специфичность затем можно выбрать таким образом, чтобы либо чувствительность, либо специфичность составляли относительно высокие значения, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбирать с помощью IL-6.

Более конкретно, для содержания IL-6 в сыворотке пороговое значение может составлять от приблизительно 1,0 до приблизительно 5,0 (пг/мл), от приблизительно 1,5 до приблизительно 4,0 (пг/мл) или от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0 (пг/мл). В одном варианте, как указано на фиг. 8, пороговое значение содержания IL-6 в сыворотке можно выбрать из следующих значений: 2,12 (пг/мл), 2,29 (пг/мл), 2,43 (пг/мл), 2,54 (пг/мл), 2,73 (пг/мл) или 2,79 (пг/мл).

Кроме того, например, если субъект является субъектом, страдающим от РАН, другими словами, способ согласно настоящему варианту представляет собой способ выбора субъекта, страдающего от РАН, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, пороговое значение содержания в крови биомаркера, которым является IL-1 $\beta$ , могут соответствующим образом выбрать специалисты в данной области техники со ссылкой на пороговое значение, чувствительность и специфичность, как показано на фиг. 9, с учетом того, каким образом или в

какой степени группу субъектов следует выбирать с использованием IL-1 $\beta$ . Например, чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы максимизировать чувствительность и/или специфичность или максимизировать сумму чувствительности и специфичности.

5           Прежде всего, в одном варианте для содержания IL-1 $\beta$  в крови пороговое значение предпочтительно представляет собой пороговое значение, соответствующее случаю, когда и чувствительность, и специфичность достигают высоких значений, например, предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности  
10           составляют от приблизительно 1,3 до приблизительно 1,6, и более предпочтительно пороговое значение, соответствующее случаю, когда сумма чувствительности и специфичности составляет от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Затем чувствительность и специфичность можно выбрать таким образом, чтобы либо чувствительность, либо специфичность составляли  
15           относительно высокие значения, с учетом того, каким образом и в какой степени группу субъектов следует выбирать с помощью IL-1 $\beta$ .

            Более конкретно, для содержания IL-1 $\beta$  в сыворотке пороговое значение может составлять от приблизительно 3,0 до приблизительно 9,0 (пг/мл), от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,0 (пг/мл) или от приблизительно 4,0 до  
20           приблизительно 6,0 (пг/мл). В одном варианте, как указано на фиг. 9, пороговое значение содержания IL-1 $\beta$  можно выбрать из следующих значений: 4,49 (пг/мл), 4,50 (пг/мл), 5,04 (пг/мл), 5,13 (пг/мл), 5,59 (пг/мл) или 5,76 (пг/мл).

= = Способ измерения биомаркера = =

            Способ измерения по настоящему варианту представляет собой способ  
25           измерения, включающий измерение содержания биомаркера, включающего один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из IL-6, CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1, в образце, взятом у субъекта.

            В одном варианте способ измерения может представлять собой способ  
30           измерения биомаркера, включающего один или более цитокинов или комбинацию двух или более цитокинов, выбранных на основании любой из характеристик, таких как достоверность прогнозирования, применение, экономичность и/или простота измерения.

Например, в случае, когда прежде всего рассматриваются простота измерения и/или экономичность, способ измерения предпочтительно является способом измерения биомаркера, включающего IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 или IL-4, и может представлять собой способ измерения комбинации двух или трех  
5 указанных цитокинов. То есть способ измерения может представлять собой способ измерения комбинации IL-6 и IL-1 $\beta$ /IL-1F2, комбинации IL-6 и IL-4, комбинации IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4, или комбинации IL-6, IL-1 $\beta$ /IL-1F2 и IL-4.

Что касается способа измерения биомаркера согласно настоящему варианту по меньшей мере один биомаркер описан в разделах «Биомаркер для  
10 прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта к лечению ингибитором сигнального пути IL-6» и/или «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6». Таким образом, с помощью способа измерения биомаркера, согласно настоящему  
15 варианту, можно собирать данные для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта" с целью прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 и/или с целью выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

20 [Субъект]

«Субъект» в способе измерения можно выбрать соответствующим образом в зависимости от цели, для которой собираются данные. Однако, за исключением характеристик, указанных ниже, каждый вариант и предпочтительный вариант описаны в разделах «Биомаркер для  
25 прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта к лечению ингибитором сигнального пути IL-6» и/или «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

[Измерение биомаркера в образце]

30 Образец представляет собой биологический образец, взятый у группы субъектов, и не ограничен при условии, что этот образец является образцом, в котором по меньшей мере один из биомаркеров присутствует в количестве, которое можно измерить. Например, образец может представлять собой образец

твёрдой ткани, полученный с использованием биопсии или во время лечения, или может представлять собой кровь (цельную кровь), плазму или сыворотку.

В одном варианте, когда субъектом является пациент-человек, страдающий от РАН, образец предпочтительно представляет собой кровь (цельную кровь), плазму или сыворотку, более предпочтительно плазму или сыворотку.

Предпочтительно, чтобы образец подвергали необходимой предварительной обработке перед его использованием. Например, если используемый образец представляет собой плазму или сыворотку, предпочтительно, чтобы цельную кровь обрабатывали при инкубации без передвижения или встряхивания или центрифугировали или т.п., затем плазму или сыворотку отделяли от других компонентов крови.

Содержание биомаркера, который представляет собой цитокин, в образце, взятом у субъекта, можно измерить с использованием обычного способа, используемого в данной области техники в качестве способа измерения цитокина, и содержание не ограничено при условии, что его можно измерить.

В одном варианте содержание цитокина предпочтительно измеряют с помощью способа, основанного на реакции антиген-антитело, например, с использованием антител, которые специфически связываются с каждым цитокином. Примеры способа, основанного на реакции антиген-антитело, включают метод вестерн-блоттинга, метод ELISA (ИФА), метод FCM (метод проточной цитометрии) и метод массива антител, которые могут соответствующим образом выбрать специалисты в данной области техники в соответствии с целью измерения.

В одном варианте в качестве способа визуализации и количественной оценки реакции антиген-антитело можно использовать стандартный способ, используемый в данной области техники. Например, в качестве способа визуализации можно использовать радиоизотопный метод, флуоресцентный метод, ферментативный метод и/или хемилюминесцентный метод. Кроме того, например, в качестве способа количественного определения можно использовать прямой способ или непрямой способ, или способ сенсibilизации с использованием комплекса биотин-авидин или меченого авидина.

В данном контексте содержание цитокина, который является биомаркером, может составлять любое значение биомаркера, выбранное из абсолютного

значения, относительной концентрации, массы на единицу объема, необработанных данных, измеренных для определения абсолютной концентрации и т.п.

В одном варианте, если плазму или сыворотку измеряют в образце, предпочтительно, чтобы содержание представляло собой массу на единицу объема образца, например 1 мл или 1 мкл.

= = Набор = =

Набор, согласно настоящему варианту, представляет собой набор, содержащий средства для осуществления способа измерения, описанного в разделе «Способ измерения биомаркера».

В одном варианте набор предпочтительно содержит средства для измерения по меньшей мере одного из биомаркеров, описанных в разделах «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта к лечению IL-6», и/или «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Такой набор можно использовать для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, для прогнозирования реакции субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 и/или для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

В наборе каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6», «ингибитора сигнального пути IL-6» и т.п. описаны в разделе «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6» и/или «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

В одном варианте набор предпочтительно содержит в качестве средства для осуществления способа измерения, описанного в «Способе измерения биомаркера», антитело, которое специфически связывается по меньшей мере с одним из биомаркеров, описанных в разделе «Биомаркер для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования ответа субъекта на лечение ингибитором сигнального пути IL-6» и/или «Биомаркер для выбора

субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6». То есть набор предпочтительно содержит антитело, которое специфически связывается по меньшей мере с одним цитокином, включенным в биомаркер, описанный в разделах «Биомаркер для прогнозирования содержания ИЛ-6 у субъекта», «Биомаркер для прогнозирования чувствительности субъекта к лечению ингибитором сигнального пути ИЛ-6» и/или «Биомаркер для выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6».

При использовании такого антитела содержание цитокина в образце можно измерить способом, основанным на реакции антиген-антитело, таким как способ вестерн-блоттинга, метод ELISA (иммуноферментный анализ, ИФА) или способ микромножества антител.

В одном варианте набор может содержать реагент для визуализации и количественной оценки реакции антиген-антитело, такой как радиоизотоп, флуоресцентный краситель, фермент, гранула (микроноситель) и/или хемилюминесцентный субстрат.

В одном варианте набор может содержать различные буферные вещества, необходимые для измерения биомаркера, или их концентрат.

В одном варианте набор может содержать стандартный образец биомаркера.

В одном варианте набор может содержать контейнер для хранения или обработки образца, взятого у субъекта.

= = Лекарственный препарат, способ лечения, ингибитор сигнального пути ИЛ-6 и применение ингибитора сигнального пути ИЛ-6 = =

Субъектом, выбранным с помощью «способа выбора субъекта, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6», является субъект, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6.

Соответственно, способ позволяет заранее исключить субъекта, у которого, вероятно, отсутствует эффект от лечения ингибитором сигнального пути ИЛ-6 или наблюдается незначительный эффект, и можно применять лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6 только к субъекту, у которого предположительно будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального

пути IL-6, то есть такое лечение является эффективным в персонализированной медицине.

5 Лекарственный препарат, согласно настоящему варианту, представляет собой лекарственный препарат, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6, который вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, при выборе способа, описанного в разделе «Способ выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

10 Способ лечения, согласно другому варианту, представляет собой способ лечения, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора сигнального пути IL-6 субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, с помощью способа выбора, описанного в разделе  
15 «Способ выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Используемый в данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству, при котором у субъекта, которому требуется введение, последовательно или временно достигается любой  
20 благоприятный результат. Примеры «благоприятного результата» включают подавление или улучшение системного симптома у субъекта, подавление или улучшение патологических симптомов, подавление или улучшение данных испытаний, отражающих патологическое состояние, и/или улучшение прогноза для субъекта.

25 Ингибитор сигнального пути IL-6, согласно другому варианту, представляет собой ингибитор сигнального пути IL-6, который вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 при выборе способа выбора, который описан в разделе «Способ выбора субъекта, у которого  
30 предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Применение в соответствии с другим вариантом представляет собой применение ингибитора сигнального пути IL-6 для получения лекарственного

препарата, который вводят субъекту, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 с использованием способа выбора, который описан в разделе «Способ выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

В каждом варианте вышеописанного «лекарственного препарата», «способа лечения», «ингибитора сигнального пути IL-6» и/или «применения ингибитора сигнального пути IL-6», каждый вариант и предпочтительный вариант «субъекта», «заболевания, связанного с IL-6», «ингибитора сигнального пути IL-6» и т.п. описаны в разделе «Способ выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

То есть предпочтительный вариант «лекарственного препарата» включает лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6, который вводят субъекту, страдающему от РАН, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, способом выбора, описанным в «Способе выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

РАН также можно лечить при ингибировании действия IL-6. Таким образом, ингибитор сигнального пути IL-6 проявляет эффективность при лечении РАН.

Другой вариант «лекарственного препарата» включает лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6.

Другой вариант «лекарственного препарата» включает лекарственный препарат для лечения РАН, содержащий ингибитор сигнального пути IL-6, вводимый субъекту, страдающему от РАН, у которого содержание IL-6 в сыворотке составляет 2,73 (пг/мл) или более.

Содержание IL-6 в сыворотке можно измерить, например, методом, описанным в разделе [Измерение биомаркера в образце] в статье «Способ измерения биомаркера».

В данном контексте «ингибитор сигнального пути IL-6» в лекарственном препарате описан в разделе [Ингибитор сигнального пути IL-6] в разделе

«Определение терминов», но предпочтительно им является антитело, проявляющее функцию ингибирования сигнального пути IL-6, и более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

5            В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности  
10 вариабельной области легкой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 2.

            В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

15            В одном варианте примеры антитела против рецептора IL-6 включают сатрализумаб, тоцилизумаб и/или сарилумаб, но сатрализумаб и/или тоцилизумаб являются предпочтительными, а сатрализумаб является более предпочтительным.

            В одном варианте лекарственный препарат может представлять собой  
20 лекарственный препарат, вводимый одновременно, последовательно или отдельно, и его можно использовать в комбинации с другими терапевтическими агентами, используемыми при лечении РАН, и его можно включить в единый состав с такими терапевтическими агентами.

            Лекарственный препарат также можно переработать в форму таблетки,  
25 гранулы, порошка, капсулы, эмульсии, суспензии, сиропа или препарата для инъекций, такого как стерильный раствор или суспензия, содержащие любой фармакологически приемлемый носитель, наполнитель, или стабилизатор.

            То есть предпочтительный вариант «способа лечения» включает способ  
30 лечения РАН, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора сигнального пути IL-6 субъекту, страдающему от РАН, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, направленное на клеточную сигнальную систему, связанную с IL-6, с помощью метода выбора, описанного в разделе

«Способ выбора субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Другой вариант «способа лечения» включает способ лечения РАН, включающий введение субъекту, страдающему от РАН и нуждающемуся в  
5 лечении, терапевтически эффективного количества ингибитора сигнального пути IL-6.

Другой вариант «способа лечения» включает способ лечения РАН, включающий введение ингибитора сигнального пути IL-6 субъекту, страдающему от РАН и нуждающемуся в лечении, у которого содержание IL-6 в  
10 сыворотке крови составляет 2,73 (пг) /мл или более.

Содержание IL-6 в сыворотке можно измерить, например, способом, описанным в разделе [Измерение биомаркера в образце] в статье «Способ измерения биомаркера».

В данном контексте «Ингибитор сигнального пути IL-6» в способе лечения  
15 описан в разделе [Ингибитор сигнального пути IL-6] в разделе «Определение терминов», но предпочтительно антитело, проявляющее функцию, ингибирующую сигнальный путь IL-6. и более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело,  
20 которое содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из три гипервариабельных участка (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 2.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело,  
25 которое содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В одном варианте примеры антитела против рецептора IL-6 включают  
30 сатрализумаб, тоцилизумаб и/или сарилумаб, но сатрализумаб и/или тоцилизумаб являются предпочтительными, а сатрализумаб является более предпочтительным.

В одном варианте в способе лечения терапевтически эффективное количество ингибитора сигнального пути IL-6 можно вводить одновременно, последовательно или отдельно и использовать в комбинации с другими терапевтическими агентами, используемыми при лечении РАН, и его можно перерабатывать в единый состав с такими терапевтическими агентами.

То есть предпочтительный вариант «ингибитора сигнального пути IL-6» включает ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН, при этом лекарственный препарат вводят субъекту, страдающему от РАН, выбранному в качестве субъекта, у которого будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6 с помощью способа выбора, описанного в «Способе выбора субъекта, у которого будет развиваться ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Другой вариант «ингибитора сигнального пути IL-6» включает ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН.

Другой вариант «Ингибитора сигнального пути IL-6» включает ингибитор сигнального пути IL-6 для применения при лечении РАН у субъекта, страдающего от РАН, у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг/мл) или более.

Содержание IL-6 в сыворотке можно измерить, например, способом, описанным в разделе [Измерение биомаркера в образце] в статье «Способ измерения биомаркера».

В данном контексте «ингибитор сигнального пути IL-6» описан в разделе [Ингибитор сигнального пути IL-6] в разделе «Определение терминов», но предпочтительно представляет собой антитело, обладающее функцией ингибирования сигнального пути IL-6, и более предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 2.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

5 В одном варианте примеры антитела против рецептора IL-6 включают сатрализумаб, тоцилизумаб и/или сарилумаб, но сатрализумаб и/или тоцилизумаб являются предпочтительными, а сатрализумаб является более предпочтительным.

10 В одном варианте ингибитор сигнального пути IL-6 можно вводить одновременно, последовательно или отдельно и использовать в комбинации с другими терапевтическими средствами, используемыми при лечении РАН, и можно перерабатывать в единый препарат с такими терапевтическими средствами.

15 Предпочтительный вариант «применения» включает применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН, где лекарственное средство вводят субъекту, страдающему от РАН, выбранному в качестве субъекта, у которого предположительно развивается ответ на лечение РАН ингибитором сигнального пути IL-6 при выборе способа, описанного в разделе «Способ выбора субъекта, у которого  
20 предположительно развивается ответ на лечение ингибитором сигнального пути IL-6».

Другой вариант «применения» включает применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН.

25 Другой вариант «применения» включает применение ингибитора сигнального пути IL-6 при получении лекарственного препарата для лечения РАН, где лекарственное средство вводят субъекту, страдающему от РАН, у которого содержание IL-6 в сыворотке крови составляет 2,73 (пг) /мл) или более.

30 Содержание IL-6 в сыворотке можно измерить, например, способом, описанным в разделе [Измерение биомаркера в образце] в статье «Способ измерения биомаркера».

В данном контексте применение «ингибитора сигнального пути IL-6» описано в разделе [Ингибитор сигнального пути IL-6] в разделе «Определение терминов», но предпочтительно ингибитор представляет собой антитело, проявляющее функцию, ингибирующую путь передачи сигнала IL-6. и более  
5 предпочтительно антитело против рецептора IL-6 или его антигенсвязывающий фрагмент.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит по меньшей мере одну из трех гипервариабельных областей (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области тяжелой  
10 цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 1 и/или по меньшей мере одну из три гипервариабельных участка (CDR) в аминокислотной последовательности вариабельной области легкой цепи, характеризующейся SEQ ID NO: 2.

В одном варианте примеры рецептора анти-IL-6 включают антитело, которое содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную  
15 последовательность SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

В одном варианте примеры антитела против рецептора IL-6 включают сатрализумаб, тоцилизумаб и/или сарилумаб, но сатрализумаб и/или тоцилизумаб являются предпочтительными, а сатрализумаб является более  
20 предпочтительным.

В одном варианте применение можно использовать при получении лекарственного препарата, вводимого одновременно, последовательно или отдельно и используемого в комбинации с другими терапевтическими агентами, используемыми при лечении РАН. В этом случае лекарственный препарат можно  
25 перерабатывать в единый состав с такими терапевтическими агентами.

[Примеры]

Затем варианты настоящего изобретения, реализованные на основе описанных выше результатов, подробно описаны со ссылкой на раздел Примеры. Объекты, признаки, преимущества и идеи настоящего изобретения  
30 представляются очевидными специалистам в данной области техники из приведенного в данном контексте описания, и специалисты в данной области техники могут легко воспроизвести настоящее изобретение с использованием приведенного в данном контексте описания. Описанные ниже варианты

настоящего изобретения и его конкретные примеры указывают на предпочтительные варианты настоящего изобретения и показаны для иллюстрации или описания, поэтому настоящее изобретение ими не ограничивается.

5 Специалистам в данной области техники представляется очевидным, что возможны различные изменения и модификации в пределах цели и объема настоящего изобретения, раскрытого в данном контексте, на основании приведенного в данном контексте описания.

[Пример 1] Измерение веществ-кандидатов биомаркеров

10 Сыворотки, взятые у 145 пациентов, являющихся пациентами, страдающими от легочной артериальной гипертензии в шести учреждениях (Международный университет здравоохранения и благосостояния, госпиталь Мита; госпиталь университета Тиба, госпиталь медицинской школы Ниппон, госпиталь университета Кёрин, госпиталь университета Кюсю, госпиталь  
15 университета Кобе), включенных в реестр пациентов с легочной гипертензией (JAPHR, [www.japnph.com/japnph](http://www.japnph.com/japnph)), у которых было проведено выборочное измерение в январе 2021 года в этом исследовании и дали согласие на отказ от участия в этом исследовании.

20 Для каждого из 145 образцов было измерено содержание 49 цитокинов (фиг. 1) с использованием контрактного анализа, проведенного на фирме Filgen, Inc., с использованием набора для магнитного анализа Luminex Human (R&D Systems, Inc.).

25 Из 49 цитокинов содержание IL-12 p70, LIF и лимфотоксин-альфа/TNF-бета не удалось измерить в связи с тем, что полученные величины находились ниже предела обнаружения, и результаты измерения были получены для 46 цитокинов, включая IL-6.

[Пример 2] Кластеризация веществ-кандидатов биомаркеров

= = Предварительная обработка данных измерений = =

30 Содержание каждого цитокина, измеренное, как указано в примере 1, принимали за 0 (ноль) в случае, если оно было равно или меньше чувствительности измерения (OOR), а значения выше 5 из 145 данных принимали как значения выше 5.

= = Получение косинусного подобия = =

Данные для каждого содержания цитокинов, отличающихся от IL-6, полученные, как описано выше, были сгруппированы для формирования векторов из 145 образцов, т.е. 145-мерных векторов. Считалось, что полученные таким образом векторы отражают свойства каждого цитокина.

5 Впоследствии косинусное подобие рассчитывали для IL-6 и каждого из цитокинов, кроме IL-6 (45 цитокинов), используя следующую формулу.

Результаты показаны на фиг. 2.

$$\frac{\vec{x} \cdot \vec{y}}{|\vec{x}| |\vec{y}|} = \frac{x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_n y_n}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2} \sqrt{y_1^2 + y_2^2 + \dots + y_n^2}}$$

10 В приведенной выше формуле  $x$  означает содержание IL-6,  $y$  означает другой цитокин, а  $n$  равен количеству данных (145 образцов).

Косинусное подобие соответствует  $\cos \Theta$ , когда угол между вектором  $x$  и вектором  $y$  принимается за  $\Theta$ . Можно сказать, что чем ближе косинусное подобие к 1, тем ближе вектор  $x$  (вектор содержания IL-6) и вектор  $y$  (вектор другого цитокина) к одному и тому же направлению. То есть векторное подобие указывает на подобие характеристик IL-6 и каждого из других цитокинов.

= = Классификация цитокинов на основе косинусного подобия = =

15 Гистограмма, созданная с использованием косинусного подобия для IL-6 и каждого из других цитокинов, полученных, как описано выше, показана на фиг.

20 3.

На основании данных, показанных на фиг. 3, цитокины можно разделить на группу цитокинов, независимую от IL-6 («независимые» на фиг. 2) с косинусным подобием приблизительно 0,5 или менее, и группы цитокинов, относящихся к IL-6. «Близко» и «Далеко» на фиг. 2) с косинусным подобием выше приблизительно 0,5.

Для группы цитокинов, характеризующихся подобием с IL-6, первый выбор кандидатов биомаркеров проводили при выборе цитокинов с косинусным подобием 0,6 или более («Близко» на фиг. 2) в качестве группы, подобной IL-6.

30 Цитокины, отличающиеся от IL-6, включенные в группу подобных IL-6, включают 19 цитокинов, то есть IL-1 $\alpha$ /IL-1F1, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, IL-4, IL-18/IL-1F4, IL-1RA/IL-1F3, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , GDF-15, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , G-CSF,

CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10/CRG-2, CCL27/STACK, лиганд из набора SCF/c-kit Ligand, SCGF/CLEC11a, CD25/IL-2R $\alpha$ , HGF и CCL11/Эотаксин.

На фиг. 4 показан сетевой граф, созданный на основе косинусного подобия IL-6 для каждого цитокина, входящего в группу IL-6-подобных. На фиг 4  
5 толщина стороны графа соответствует величине косинусного подобия.

= = Кластеризация методом k-медоидов = =

По содержанию цитокина, содержащегося в группе IL-6-подобия, 145 образцов были кластеризованы в три кластера методом k-медоидов.

При такой кластеризации образцы были кластеризованы в кластер 0,  
10 кластер 1 и кластер 2, как показано на фиг. 5. На фиг. 6 (А, В) и фиг. 7 (А, В) представлены графики, на которых указано распределение трех кластеров для каждого цитокина. На каждом графике шкала 0 (ноль) на горизонтальной оси указывает на кластер 0, шкала 1 указывает на кластер 1, а шкала 2 указывает на кластер 2.

15 На фиг. 6 (А, В) показаны результаты кластеризации цитокинов, расположенных относительно близко к IL-6 на сетевом графе фиг. 4. На фиг. 7 (А, В) показаны результаты кластеризации цитокинов, расположенных относительно близко к IL-1 $\beta$ , на сетевом графе на фиг. 4.

20 [Пример 3] Выбор кандидатов биомаркеров на основе достоверности (AUC).

Для каждого цитокина, включенного в IL-6-подобную группу, был установлен ряд любых пороговых значений-кандидатов (например, соответствующих значениям крайнего левого столбца на фиг. 8 и 9) для распознавания групп образцов кластеров 1 и 2 от группы видов кластера 0.

25 Для каждого цитокина рассчитывали чувствительность и специфичность на основании или отсутствия возможности отнести его к группе, включающей кластеры 1 и 2, или к группе кластера 0 в соответствии с описанным выше способом k-медоидов при выборе по каждому из пороговых значений.

30 В качестве примеров таких расчетов представлены соответствующая таблица пороговых значений, чувствительности и специфичности для IL-6 на фиг. 8 и соответствующая таблица пороговых значений, чувствительности и специфичности для IL-1 $\beta$  на фиг. 9.

Для каждого цитокина, включенного в IL-6-подобную группу, строили рабочую кривую приемника (ROC) с использованием чувствительности и специфичности, полученных таким же образом, как для получения площади под кривой (AUC).

5 AUC представляет собой индикатор для каждого цитокина, указывающий на достоверность функции классификации групп типов кластеров 1 и 2 в отличие от группы образцов кластера 0.

На фиг. 10 представлена AUC каждого цитокина, включенного в IL-6-подобную группу.

10 В основном, если AUC больше или равна примерно 0,8, считается, что цитокин можно использовать в качестве маркера.

Как указано выше, было установлено, что CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1 представляют собой цитокины, действие которых аналогичны IL-6. То  
15 есть они являются индикаторами действия IL-6 у пациентов.

Пороговое значение при использовании этих цитокинов в качестве маркеров для распознавания группы с высоким содержанием IL-6 и группы с низким содержанием IL-6 можно определить на основе чувствительности и специфичности.

20 Что касается фиг. 8 и 9, пороговую величину можно установить соответствующим образом, например, для IL-6 с учетом того, каким образом следует различать пациента от пороговой величины, соответствующей чувствительности и специфичности, при которой сумма является относительно  
25 высокой, от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Прежде всего, пороговая величина содержания IL-6 в сыворотке крови, при которой сумма чувствительности и специфичности близка приблизительно к 1,5, составила 2,12 (пг/мл), 2,29 (пг/мл), 2,43 (пг/мл), 2,54 (пг/мл), 2,73 (пг/мл) или 2,79 (пг/мл).

30 Пороговую величину можно соответствующим образом установить, например, для IL-1 $\beta$  с учетом того, как следует распознавать пациента от пороговой величины, соответствующей чувствительности и специфичности, при которой сумма является относительно высокой, от приблизительно 1,4 до приблизительно 1,6. Прежде всего, пороговая величина содержания IL-1 $\beta$  в

сыворотке крови, при которой сумма чувствительности и специфичности составляет приблизительно 1,5 и более, составила 4,49 (пг/мл), 4,50 (пг/мл), 5,04 (пг/мл), 5,13 (пг/мл), 5,59 (пг/мл) или 5,76 (пг/мл).

5 Как описано в предпосылках создания настоящего изобретения, сообщалось, что уровень ИЛ-6 в крови повышается и экспрессия рецепторов ИЛ-6 в пораженных органах также повышается при РАН, и что лечение, направленное на сигнальный путь ИЛ-6, является эффективным при легочной артериальной гипертензии. Уровень ИЛ-6 в крови пациентов и/или рецептора ИЛ-6 в органе являются непосредственной мишенью для лечения ингибитором сигнального пути ИЛ-6, таким как антитело против ИЛ-6 или антитело против рецептора ИЛ-6. То есть, как описано выше, признано, что легочную артериальную гипертензию можно лечить при ингибировании действия ИЛ-6, а содержание ИЛ-6 у пациента, страдающего от легочной артериальной гипертензии, будет показателем реакции на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6.

15 Таким образом ИЛ-6, CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-1F2, GDF-15, ИЛ-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и ИЛ-1 $\alpha$ /ИЛ-1F1 являются индикаторами для прогнозирования ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6 у пациента, страдающего от заболевания, связанного с ИЛ-6, прежде всего РАН.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биомаркер для прогнозирования содержания ИЛ-6 у субъекта, страдающего от легочной гипертензии (РАН), где биомаркер включает  
5 один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

10 2. Биомаркер для прогнозирования ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6 у субъекта, страдающего от РАН, где биомаркер включает  
один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

15 3. Биомаркер для выбора субъекта, страдающего от РАН, и который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6, где биомаркер включает  
один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из  
20 CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

25 4. Применение биомаркера для прогнозирования содержания ИЛ-6 у субъекта, страдающего от РАН, где биомаркер включает  
один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из  
CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/STACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

30 5. Применение биомаркера для прогнозирования ответной реакции у субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути ИЛ-6, где биомаркер включает

один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15, IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

5           6. Применение биомаркера для выбора субъекта, страдающего от РАН, и который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути IL-6,

              где биомаркер включает один или более цитокинов, выбранных из группы, состоящей из CXCL9/MIG, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL27/CTACK, IL-1 $\beta$ /IL-1F2, GDF-15,  
10       IL-4, G-CSF, IL-6, CXCL10/IP-10/CRG-2 и IL-1 $\alpha$ /IL-1F1.

              7. Способ прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, включающий измерение содержания биомаркера по п. 1 в образце, взятом у субъекта.

15           8. Способ прогнозирования ответной реакции у субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий измерение содержания биомаркера по п. 2 в образце, взятом у субъекта, и определение на основании содержания биомаркера возможности или  
20       отсутствия развития у субъекта ответной реакции на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

              9. Способ выбора субъекта, страдающего от РАН, который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути IL-6,  
25       включающий измерение содержания биомаркера по п. 3 в образце, взятом у субъекта, и определение на основании содержания биомаркера того, развивается или нет у субъекта ответная реакция на лечение ингибитором сигнального пути IL-6.

30           10. Набор, используемый для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, включающий средства для измерения биомаркера по п. 1.

11. Набор, используемый для прогнозирования ответной реакции у субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий средства для измерения биомаркера по п. 2.

5 12. Набор, используемый для выбора субъекта, страдающего от РАН, который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающий средства для измерения биомаркера по п. 3.

10 13. Лекарственный препарат для лечения РАН, включающий ингибитор сигнального пути IL-6, где лекарственный препарат вводят субъекту, страдающему от РАН, и субъект выбран в качестве субъекта, который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, способом выбора по п. 9.

15 14. Способ выбора нового биомаркера, включающий:

(а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, и

20 (б) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (а).

15 15. Способ выбора биомаркера для прогнозирования содержания IL-6 у субъекта, страдающего от РАН, включающий:

25 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

30 (б) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (а).

16. Способ выбора биомаркера для прогнозирования ответа у субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, включающий:

5 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

(б) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (а).

10

17. Способ выбора биомаркера для выбора субъекта, страдающего от РАН, который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути ПЛ-6, включающий:

15 (а) выбор вещества-кандидата биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

(б) кластеризацию группы субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (а).

20

18. Устройство для выбора нового биомаркера, включающее:

25 (а) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания эталонного биомаркера и содержания вещества-кандидата-биомаркера в образце, взятом у группы субъектов; и

(б) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного по подпункту (а).

30 19. Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования содержания ПЛ-6 у субъекта, страдающего от РАН, включающее:

(а) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания ПЛ-6

и содержания вещества-кандидата-биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

5 (b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного по подпункту (a).

20. Устройство для выбора биомаркера для прогнозирования ответа у субъекта, страдающего от РАН, на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающее:

10 (a) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

15 (b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (a).

20 21. Устройство для выбора биомаркера для выбора субъекта, страдающего от РАН, который с достаточной вероятностью ответит на лечение ингибитором сигнального пути IL-6, включающее:

(a) блок выбора, который выбирает вещество-кандидат биомаркера на основании векторного подобия, полученного с использованием содержания IL-6 и содержания вещества-кандидата биомаркера в образце, взятом у группы субъектов, страдающих от РАН; и

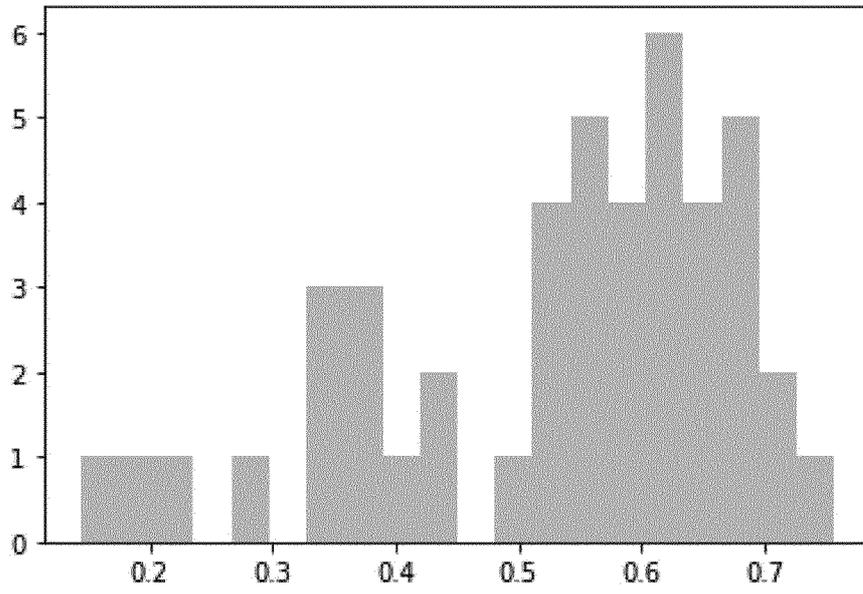
25 (b) блок кластеризации, который кластеризует группу субъектов на основании содержания вещества-кандидата биомаркера, выбранного в подпункте (a).

Item		
CCL2/JE/MCP-1	IL-2	CCL11/Эотаксин
CCL3/MIP-1 альфа	IL-3	FGF2 осн. /FGF2/bFGF
CCL4/MIP-1	IL-4	IL-7
CCL7/MCP-3/MARC	IL-6	IL-12 p70
CCL20/MIP-3 альфа	IL-8/CXCL8	IL-13
CCL27/CTACK	IL-10	IL-15
CD25/IL-2R альфа	IL-12/IL-23 p40	LIF
CXCL1/GRO альфа /KC/CINC-1	IL-17/IL-17A	M-CSF
CXCL9/MIG	IL-18/IL-1F4	MIF
CXCL10/IP-10/CRG-2	Лептин/OB	бэга -NGF
G-CSF	TNF-альфа	Пентраксин 3/TSG-14
GDF-15	VEGF	SCF/С-набор лиганд
GM-CSF	CCL5/RANTES	SCGF/CLEC11a
HGF	PDGF-BB	TRAIL/TNFSF10
IFN-альфа	CXCL12/SDF-1	Лимфотоксин-альфа/TNF-бэга
IFN-гамма		
IL-1 альфа /IL-1F1		
IL-1 бэга /IL-1F2		
IL-1ra/IL-1F3 IL-12/IL-23 p40		

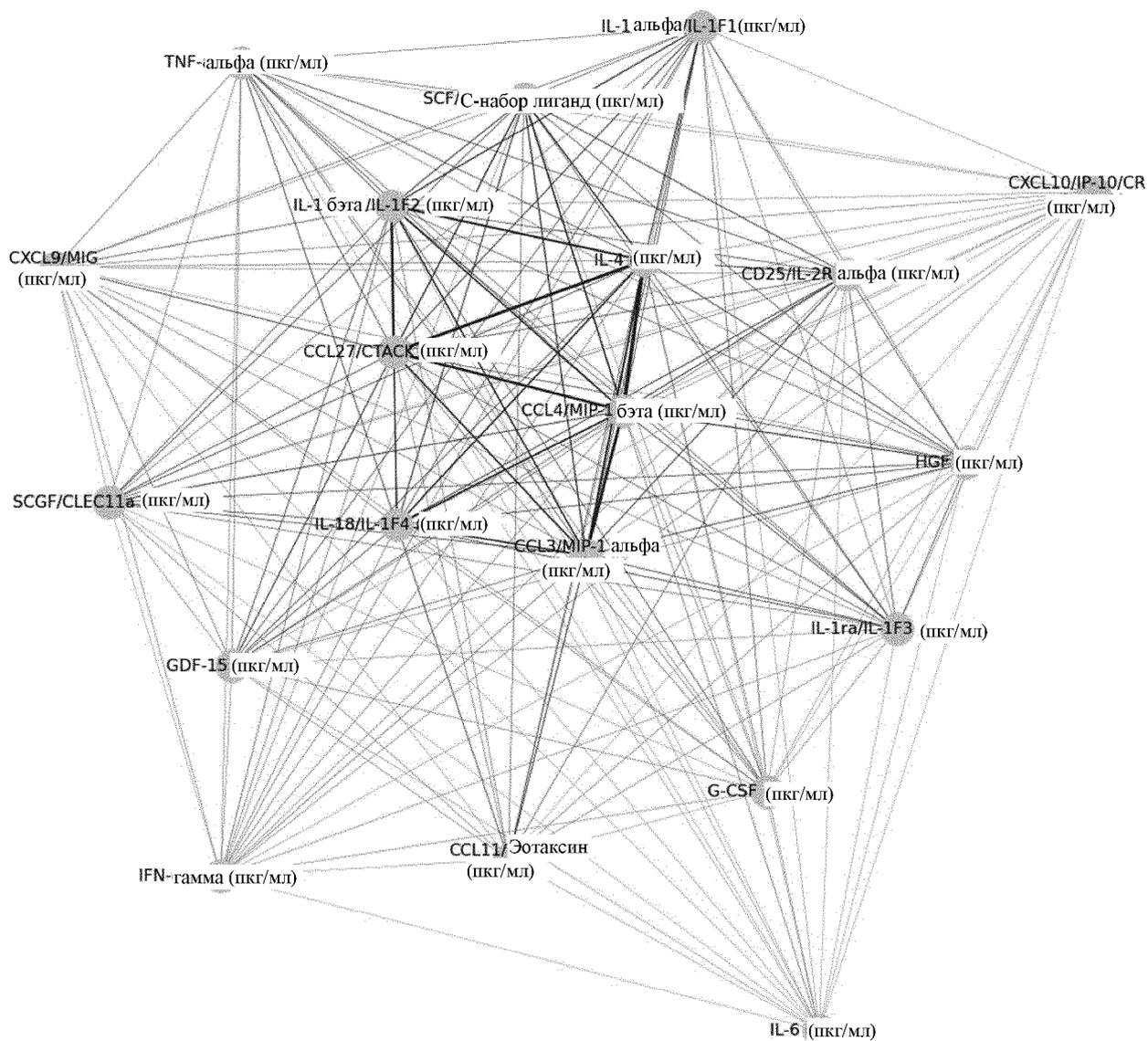
Фиг. 1

Независимые		Далеко		Близко	
ЦИТОКИН	cos подобия	ЦИТОКИН		ЦИТОКИН	
CXCL12/SDF-1 (пкг/мл)	0.34463968	CCL5/RANTES (пкг/мл)	0.52221124	CCL11/Эотаксин (пкг/мл)	0.636608496
PDGF-BB (пкг/мл)	0.487970812	IL-7 (пкг/мл)	0.579009437	SCF/C-набор лиганд (пкг/мл)	0.624729633
IFGF2 осн. /FGF2/bFGF (пкг/мл)	0.346978095	IL-13 (пкг/мл)	0.545297072	SCGF/CLEC11a (пкг/мл)	0.603035779
M-CSF(пкг/мл)	0.335958166	IL-15 (пкг/мл)	0.526455803	CCL3/MIP-1 альфа (пкг/мл)	0.669071657
MIF ((пкг/мл)	0.37240044	(Бэта-NGF (пкг/мл)	0.548195424	CCL4/MIP-1 бэта (пкг/мл)	0.67913487
CCL20/MIP-3 альфа (пкг/мл)	0.410246362	Пентраксин 3/TSG-14 (пкг/мл)	0.550548752	CCL27/STACK (пкг/мл)	0.675699213
GM-CSF(пкг/мл)	0.360182875	TRAIL/TNFSF10 (пкг/мл)	0.562323882	CD25/IL-2R альфа (пкг/мл)	0.643725003
IFN-альфа (пкг/мл)	0.278385336	CCL2/JE/MCP-1 (пкг/мл)	0.522741629	CXCL9/MIG (пкг/мл)	0.639344755
IL-2 (пкг/мл)	0.221258362	CCL7/MCP-3/MARC (пкг/мл)	0.538672666	CXCL10/IP-10/CRG-2 (пкг/мл)	0.613384962
IL-3 (пкг/мл)	0.195347851	CXCL1/GRO альфа /KC/CINC-1(пкг/мл)	0.584309066	G-CSF (пкг/мл)	0.756865805
IL-10(пкг/мл)	0.433572199	IL-8/CXCL8 (пкг/мл)	0.550298094	GDF-15(пкг/мл)	0.689232621
IL-12/IL-23 p40 (пкг/мл)	0.143496384	IL-17/IL-17A (пкг/мл)	0.589672096	HGF (пкг/мл)	0.631374049
(Лептин/ОВ (пкг/мл)	0.370399868			IFN-гамма (пкг/мл)	0.612531036
VEGF (пкг/мл)	0.430681527			IL-1 альфа /IL-1F1 (пкг/мл)	0.691889969
				IL- бэта /IL-1F2 (пкг/мл)	0.712110067
				IL-1ra/IL-1F3 (пкг/мл)	0.632887555
				IL-4 (пкг/мл)	0.708517337
				IL-6 (пкг/мл)	1
				IL-18/IL-1F4 (пкг/мл)	0.662243448
				TNF-альфа (пкг/мл)	0.629485209

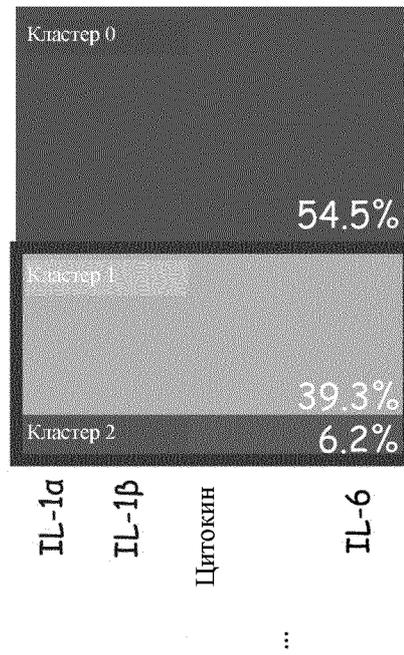
Фиг. 3



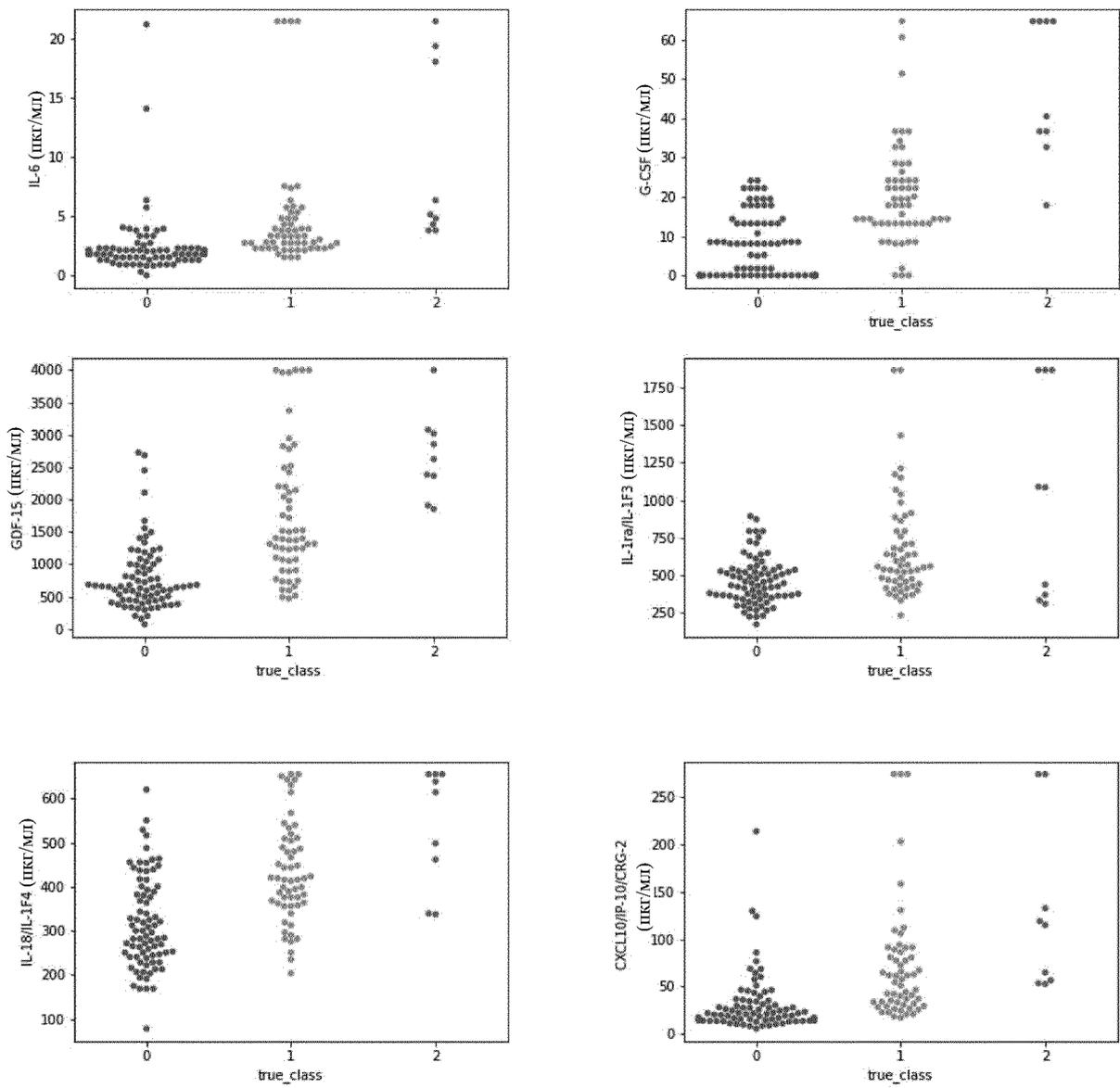
Фиг. 4



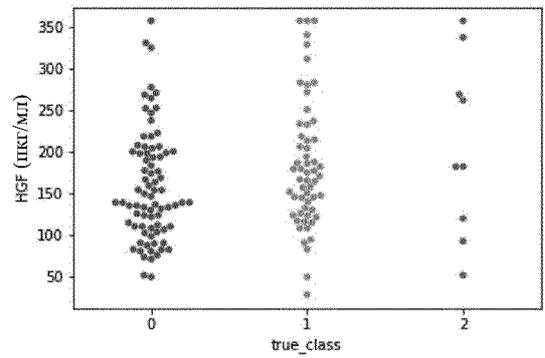
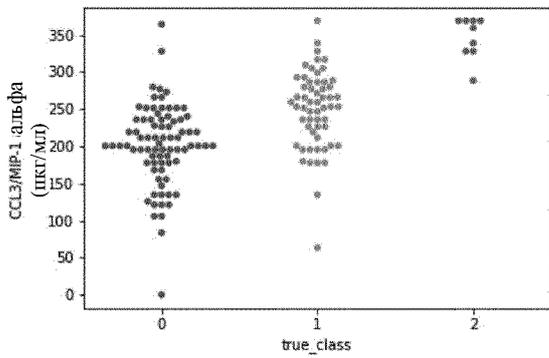
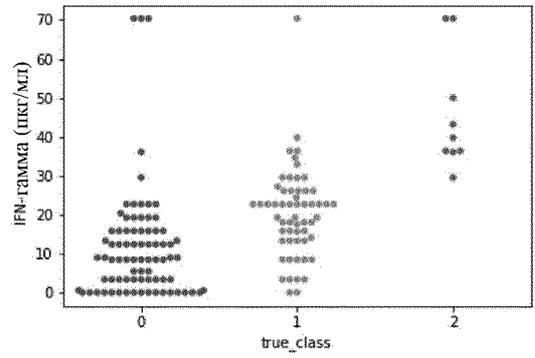
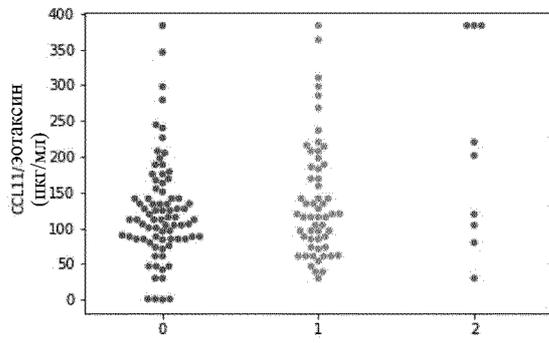
Фиг. 5



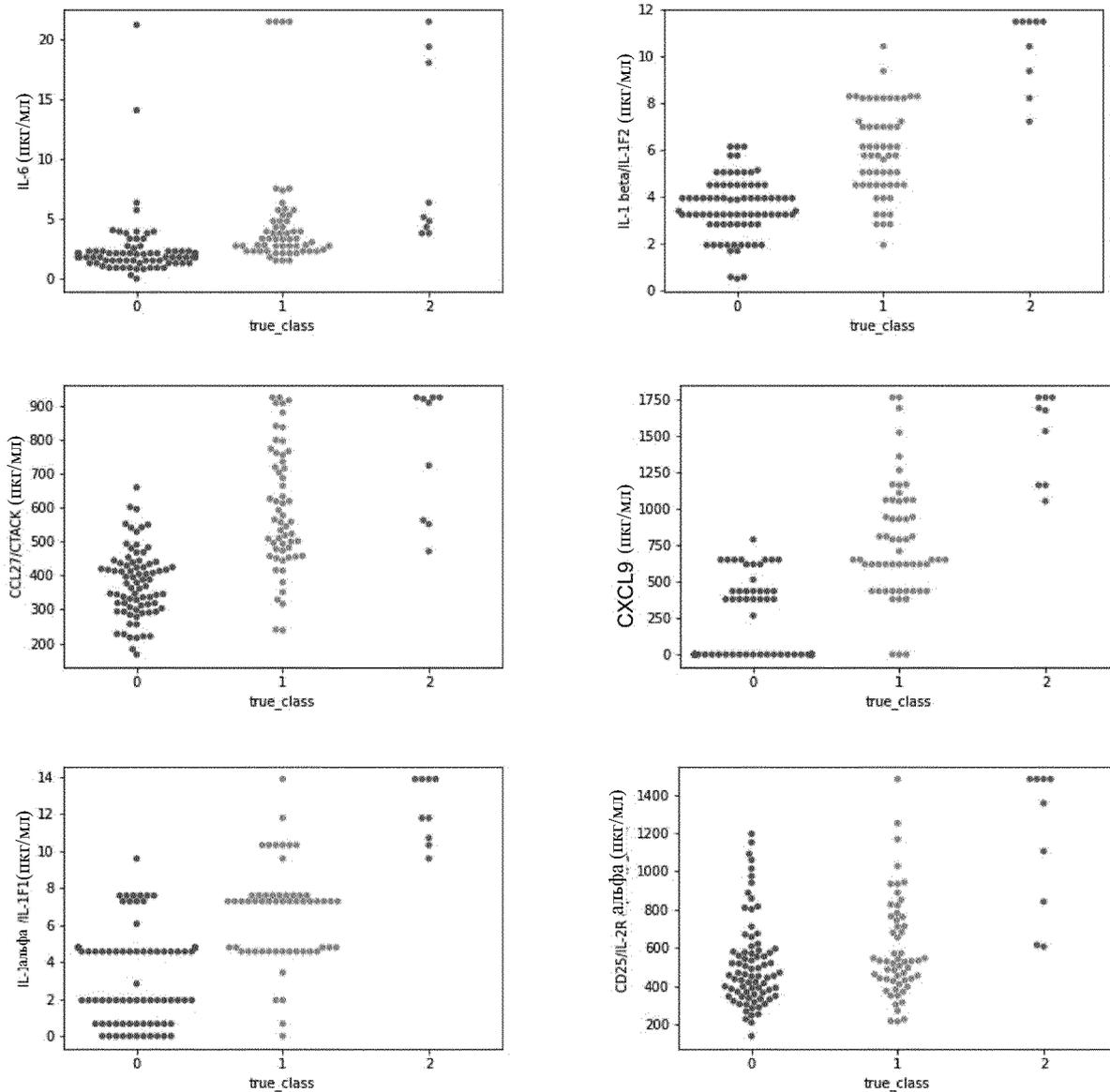
Фиг. 6А



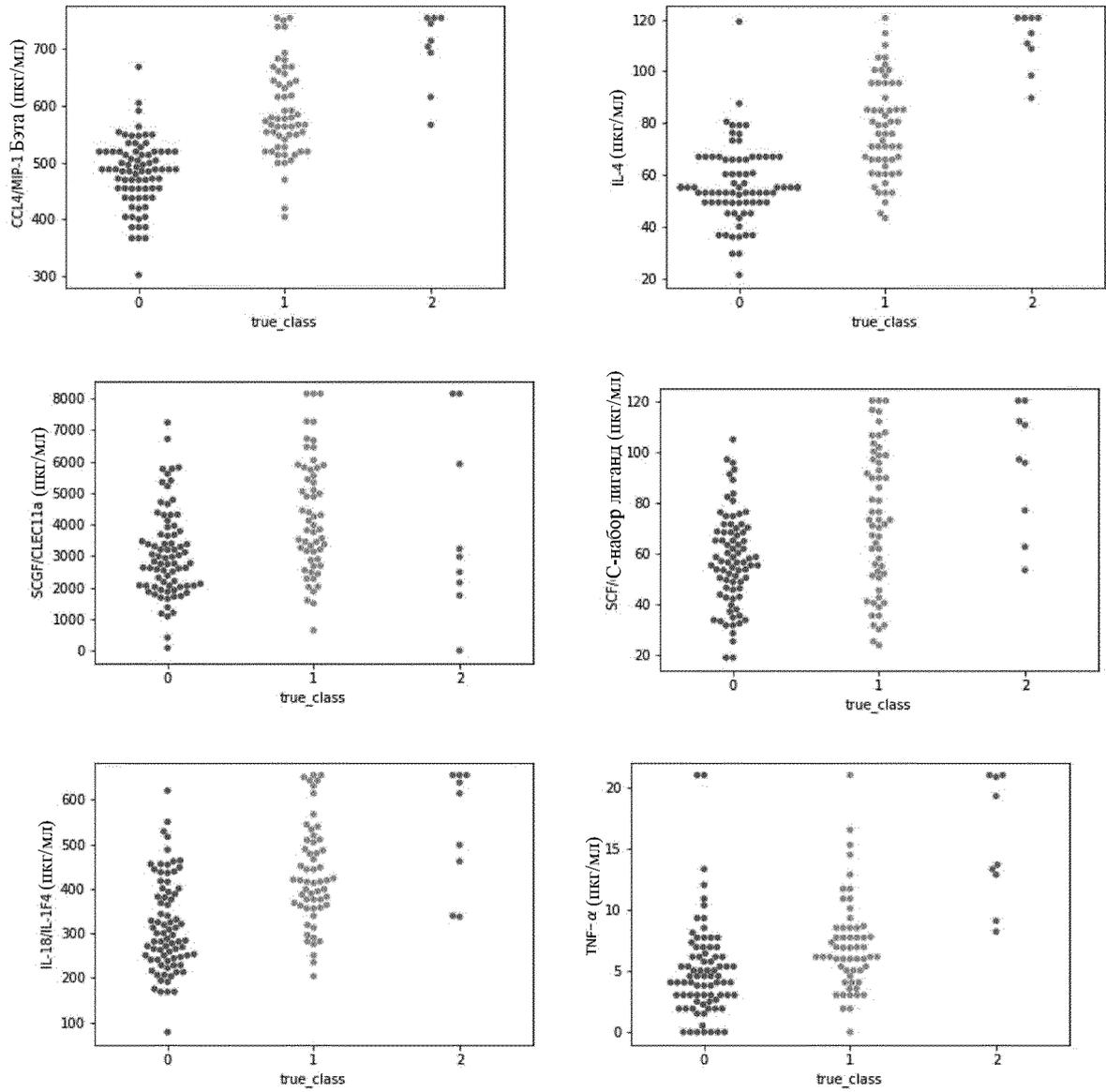
Фиг. 6В



Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 8

Чувствительность и специфичность для идентификации кластеров 1+2

Предельная величина 1+2	Чувствительность 1+2	Специфичность 1+2
22.43	1	0
21.43	1	0.075757576
21.16	0.987341772	0.075757576
18.01	0.987341772	0.106060606
14.05	0.974683544	0.106060606
7.51	0.974683544	0.136363636
7.36	0.974683544	0.151515152
6.33	0.962025316	0.166666667
5.82	0.962025316	0.196969697
5.72	0.949367089	0.227272727
5.31	0.949367089	0.257575758
5.13	0.949367089	0.272727273
4.8	0.949367089	0.333333333
4.3	0.949367089	0.378787879
4.04	0.936708861	0.378787879
3.93	0.898734177	0.424242424
3.79	0.873417722	0.5
3.33	0.835443038	0.545454545
3.29	0.835443038	0.590909091
3.03	0.835443038	0.606060606
2.79	0.835443038	0.651515152
2.73	0.810126582	0.757575758
2.54	0.797468354	0.757575758
2.43	0.797468354	0.772727273
2.29	0.708860759	0.878787879
2.12	0.556962025	0.939393939
1.82	0.506329114	0.939393939
1.79	0.341772152	0.954545455
1.52	0.240506329	1
1.3	0.151898734	1
1.05	0.139240506	1
0.91	0.050632911	1
0.81	0.025316456	1
0	0	1

Фиг. 9

Чувствительность и специфичность для идентификации кластеров 1+2

Предельная величина 1+2	Чувствительность 1+2	Специфичность 1+2
12.5	1	0
11.5	1	0.075757576
9.38	1	0.136363636
8.3	1	0.196969697
8.22	1	0.318181818
7.22	1	0.363636364
6.99	1	0.454545455
6.14	0.962025316	0.545454545
5.76	0.936708861	0.621212121
5.59	0.936708861	0.636363636
5.13	0.924050633	0.636363636
5.04	0.848101266	0.727272727
4.5	0.734177215	0.833333333
4.49	0.734177215	0.848484848
3.93	0.544303797	0.893939394
3.38	0.493670886	0.893939394
3.23	0.278481013	0.939393939
2.81	0.17721519	0.984848485
1.92	0.063291139	1
0.55	0.012658228	1
0.48	0	1

Фиг. 10

	AUC
CXCL9/MIG (пкг/мл)	0.906214039
CCL4/MIP-1 бэта (пкг/мл)	0.893843498
CCL27/STACK (пкг/мл)	0.879363253
IL-1 бэта /IL-1F2 (пкг/мл)	0.864211738
GDF-15 (пкг/мл)	0.852128884
IL-4 (пкг/мл)	0.847909474
G-CSF (пкг/мл)	0.8407173
<b>IL-6 (пкг/мл)</b>	<b>0.840141926</b>
CXCL10/IP-10/CRG-2 (пкг/мл)	0.82853855
IL-1 альфа /IL-1F1(пкг/мл)	0.828346759
CCL3/MIP-1 альфа (пкг/мл)	0.788741849
IFN-гамма (пкг/мл)	0.787591101
IL-18/IL-1F4 (пкг/мл)	0.787303414
TNF-альфа (пкг/мл)	0.72765631
IL-1ra/IL-1F3 (пкг/мл)	0.717491369
SCF/С-набор лиганд (пкг/мл)	0.690065209
SCGF/CLEC11a (пкг/мл)	0.67942079
CD25/IL-2R альфа (пкг/мл)	0.640678941
HGF (пкг/мл)	0.605197545
CCL11/Эотаксин (пкг/мл)	0.558879939