

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393239** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.04.27

(51) Int. Cl. **G01N 33/68** (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.11

(54) **БИОМАРКЕРЫ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА**

(31) **62/657,193; 62/773,308**

(32) **2018.04.13; 2018.11.30**

(33) **US**

(62) **202092478; 2019.04.11**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

**Хауэлл Майкл Д., Лю Хао, Пратта
Майкл А. (US)**

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

(57) В данном изобретении предложены биомаркеры, которые позволяют прогнозировать реакцию субъекта на терапию, содержащую ингибитор JAK. Биомаркеры, композиции и способы, описанные в данном документе, полезны при выборе подходящих методов лечения для субъекта, имеющего подозреваемого в наличии или имеющего риск развития реакции трансплантат против хозяина.

A1

202393239

202393239

A1

БИОМАРКЕРЫ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/657193, поданной 13 апреля 2018 г. и предварительной заявке на патент США № 62/773308, поданной 30 ноября 2018 г. Содержание предыдущих заявок полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение в целом относится к биомаркерам и реакции «трансплантат против хозяина».

Уровень техники

Реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) возникает, когда иммунологически компетентные клетки, перенесенные в аллогенный реципиент, атакуют ткани реципиента. Кожные ткани, эпителий кишечника и печени часто являются мишенями и могут быть разрушены в ходе РТПХ. Данная реакция представляет собой особенно серьезную проблему при трансплантации иммунной ткани, например, при трансплантации костного мозга. РТПХ является второй ведущей причиной смерти после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. РТПХ также может возникнуть после других трансплантаций, таких как трансплантация сердца и печени.

Ингибиторы янус-киназы (JAK) были разработаны в качестве средств для лечения РТПХ. Однако, как и любое терапевтическое средство, ингибиторы JAK не могут быть одинаково эффективными у всех субъектов с РТПХ. Существует потребность в средствах идентификации тех субъектов с РТПХ, которые могут получить наибольшую пользу от лечения ингибитором JAK, а также в идентификации тех субъектов, которые проявляют терапевтический ответ на лечение ингибитором JAK.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данная заявка основана, по меньшей мере частично, на идентификации биомаркеров, которые позволяют прогнозировать ответную реакцию субъекта с РТПХ на терапию, содержащую ингибитор JAK и биомаркеры, которые идентифицируют субъекта, который подвергся терапевтической реакции на ингибитор JAK. Уровень определенных белков (например, белков, приведенных в Таблице 1 и Таблице 2) до лечения идентифицируется как полезный прогностический фактор реакции на терапию, содержащую ингибитор JAK. Кроме того, изменение уровня определенных белков (например, белков, приведенных в таблице 13) во время курса лечения идентифицируется как полезный идентификатор реакции на терапию, включающую ингибитор JAK. Таким образом, биомаркеры и композиции, описанные в данном документе, полезны, например, для идентификации, стратификации и/или выбора пациента или подгруппы пациентов, у которых есть подозрение на наличие или риск развития РТПХ, которые могут принести пользу или получили пользу, от лечения ингибитором JAK. Кроме того, способы, описанные в данном документе, полезны, например, при выборе подходящих способов

лечения (например, терапии, содержащей ингибитор JAK) для субъекта, страдающего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ.

В данном изобретении описан способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ посредством применения в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, MCP-3, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, CALCA, ANCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, REG3A, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU и TGM2 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 и DRAXIN в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, выше, чем в контроле.

В некоторых вариантах осуществления ранее было определено, что субъект-человек имеет (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, REG3A, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2 и IL-18R1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 и CR2 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, выше, чем в контроле.

В некоторых вариантах осуществления ранее было определено, что субъект-человек имеет (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2 или 3 белков), выбранного

из группы, состоящей из PON3, LEP и MBL2 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, выше, чем в контроле.

В некоторых вариантах осуществления ранее было определено, что субъект-человек имеет (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1 или 2 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3 и LEP в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, выше, чем в контроле.

В данном изобретении также описан способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, посредством: предоставления биологического образца, полученного от субъекта-человека; измерения в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, MCP-3, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, CALCA, ANCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, REG3A, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU и TGM2 и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 и DRAXIN, и введение терапии, содержащей ингибитор JAK, субъекту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, REG3A, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2 и IL-18R1 и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 и CR2 и введение терапии, содержащей ингибитор JAK, субъекту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в

биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере 1, 2 или 3 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP и MBL2 и введение терапии, содержащей ингибитор JAK, субъекту-человеку.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 белков), выбранного из группы, состоящей из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере 1 или 2 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3 и LEP и введение терапии, содержащей ингибитор JAK, субъекту-человеку.

В данном изобретении также описан способ прогнозирования реакции человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, на терапию, содержащую ингибитор JAK, посредством: предоставления биологического образца, полученного от субъекта перед терапией, содержащей ингибитор JAK, и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6, DRAXIN, IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, MCP-3, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, CALCA, ANCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, REG3A, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU и TGM2 в биологическом образце, причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, MCP-3, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, CALCA, ANCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, REG3A, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU или TGM2, и/или повышенная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R,

HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 или DRAXIN позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2, CR2, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, REG3A, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAN1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2 и IL-18R1 в биологическом образце, причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, REG3A, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAN1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2 или IL-18R1, и/или повышенная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 или CR2 позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 в биологическом образце, причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16) из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 или ALDH1A1, и/или повышенная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2 или 3) из PON3, LEP или MBL2 позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 в биологическом образце, причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) из MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5 или SPINK1, и/или повышенная концентрация, по сравнению с контролем, по меньшей мере

одного (например, по меньшей мере, 1, 2 или 3) из PON3 или LEP позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, контроль представляет собой значение предварительно установленного порогового значения.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, контроль представляет собой концентрацию белка в образце или образцах, полученных от одного или более субъектов, которые не ответили на лечение ингибитором JAK.

В данном изобретении также представлен способ измерения количества белка в образце посредством: предоставления биологического образца, полученного от субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6, DRAXIN, IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, MCP-3, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, CALCA, AHCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, REG3A, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU и TGM2, в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение концентрации по меньшей мере одного белка, (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков) выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2, CR2, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, REG3A, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2 и IL-18R1 в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение концентрации по меньшей мере одного белка, (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19 белков) выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления способ включает измерение концентрации по меньшей мере одного белка, (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 белков) выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MCP-3, HAOX1, CA5A, CALCA, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 в биологическом образце.

В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов

измеряют концентрации не более чем 50, 40, 30, 20, 15, 10 или 5 белков.

В данном изобретении также описан способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, путем: измерения в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека, до введения терапии, содержащей ингибитор JAK, концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, CKAP4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPP, FASLG, GRN, MATN3, TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNBP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PIgR и SMOС2; введение

пациенту терапии, содержащей ингибитор JAK, и измерение во втором биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения терапии, содержащей ингибитор JAK, пониженной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPPА, FASLG, GRN, и MATN3, и/или повышенной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R,

NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PIgR и SMOC2.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека, до введения терапии, содержащей ингибитор JAK, концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID и RELT; введение пациенту терапии, содержащей ингибитор JAK; и измерение во втором биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения терапии, содержащей ингибитор JAK, пониженной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38,

CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID и RELT, и/или повышенной концентрация, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2 и GPNMB.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека, до введения терапии, содержащей ингибитор JAK, концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9 и HAVCR2; введение субъекту-человеку терапии, содержащей ингибитор JAK; и измерение во втором биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения терапии, содержащей ингибитор JAK, пониженной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9 и HAVCR2, и/или повышенной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14 и KIM1.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека, до введения терапии, содержащей ингибитор JAK, концентрации по меньшей мере одного белка (например, по

меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа и CNTNAP2; введение субъекту-человеку терапии, содержащей ингибитор JAK; и измерение во втором биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения терапии, содержащей ингибитор JAK, пониженной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа и CNTNAP2, и/или повышенной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3 и CCL25.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение в первом биологическом образце, полученном от субъекта-человека, до введения терапии, содержащей ингибитор JAK, концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17 и ITGB2; введение субъекту-человеку терапии, содержащей ингибитор JAK; и измерение во втором биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения терапии, содержащей ингибитор JAK, пониженной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17 и ITGB2, и/или повышенной концентрации, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере, одного белка (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4 или 5 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7 и NCAM1.

В данном изобретении также описан способ идентификации терапевтического ответа субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, на терапию, содержащую ингибитор JAK, посредством: предоставления первого биологического образца, полученного от субъекта-человека перед введением терапии, содержащей ингибитор JAK; измерения концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1,

ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPP, FASLG, GRN, MATN3, TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PIgR и SMOC2 в первом биологическом образце; предоставление второго биологического образца, полученного от субъекта после введения терапии, содержащей ингибитор JAK; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4,

SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPP, FASLG, GRN, MATN3, TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PIgR и SMOС2 во втором биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация во втором биологическом образце, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5,

PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPPА, FASLG, GRN, и/или MATN3, и/или повышенная концентрации во втором биологическом образце, по сравнению с первым биологическим образцом, по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PiGR, и/или SMOC2 указывает на то, что субъект-человек подвергся терапевтическому ответу на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1,

PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID и RELT в первом биологическом образце; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID и RELT во втором биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2,

SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID и RELT, и/или повышенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2 и GPNMB указывает на то, что субъект-человек подвергся терапевтическому ответу на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9 и HAVCR2 в первом биологическом образце; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9 и HAVCR2 во втором биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE,

hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9 и HAVCR2, и/или повышенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, TNPO, hK14 и KIM1 указывает на то, что субъект-человек подвергся терапевтическому ответу на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа и CNTNAP2 в первом биологическом образце; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа и CNTNAP2 во втором биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или 17) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа и CNTNAP2, и/или повышенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3 и CCL25 указывает на то, что субъект-человек подвергся терапевтическому ответу на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способ включает: измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17 и ITGB2 в первом биологическом образце; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 белков), выбранного из группы, состоящей из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17 и ITGB2 во втором биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17 и ITGB2, и/или

повышенная концентрация во втором биологическом образце по сравнению с первым биологическим образцом по меньшей мере одного (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7 и NCAM1 указывает на то, что субъект-человек подвергся терапевтическому ответу на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В данном изобретении также описан способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, путем введения субъекту-человеку терапии, содержащей ингибитор JAK, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1 и DDAH1, в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже контрольной, и/или (ii) исходную концентрацию по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, SCF, GH, SRC и CR2, в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая выше контроля.

В данном изобретении также описан способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, путем: предоставления биологического образца, полученного от субъекта-человека; измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1 и DDAH1 и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, SCF, GH, SRC и CR2; и введение пациенту терапии, содержащей ингибитор JAK.

В данном изобретении также описан способ прогнозирования реакции человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, на терапию, содержащую ингибитор JAK, путем: предоставления биологического образца, полученного от субъекта перед терапией, содержащей ингибитор JAK; и измерения концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, SCF, GH, SRC, CR2, MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1 и DDAH1 в биологическом образце, при этом уменьшенная концентрация, по сравнению с контролем, MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1, и/или DDAH1, и/или повышенная концентрация, по сравнению с контролем, PON3, SCF, GH, SRC и/или CR2 позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, контроль представляет собой значение предварительно установленного порогового значения.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, контроль представляет собой концентрацию белка в образце или образцах, полученных от одного или более субъектов, которые не ответили на лечение ингибитором JAK.

В данном изобретении также описан способ измерения количества белка в образце путем: предоставления биологического образца, полученного от субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ; и измерение концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, SCF, GH, SRC, CR2, MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1 и DDAN1 в биологическом образце.

В некоторых вариантах любого из способов, описанных в данном документе измеряют концентрации не более чем 20 белков.

В некоторых вариантах любого из способов, описанных в данном документе измеряют концентрации не более чем 10 белков.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов биологический образец представляет собой кровь, сыворотку, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, слезную жидкость или пот. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой кровь, сыворотку или плазму.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов концентрацию белка измеряют иммунологическим методом. Иммунологический метод может представлять собой, например твердофазный иммуноферментный анализ, иммуноферментный анализ, радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ, латексный турбидиметрический иммуноанализ, латексный фотометрический иммуноанализ, иммуно-хроматографический анализ или вестерн блоттинг.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов концентрацию белка измеряют масс-спектрометрией.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, ингибитор JAK представляет собой итацитиниб.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, ингибитор JAK представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'- диметил -1H,1'H-4,4'- бипиразол-1-ил)азетидин -1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H- имидазо[4,5-д] тиено[3,2-б]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления любого из способов, описанных в данном документе, субъекту-человеку вводят второй терапевтический агент в комбинации с ингибитором JAK. Второй терапевтический агент может представлять собой кортикостероид (например, метилпреднизолон или преднизон), метотрексат, циклоспорин, микофенолятмофетил, такролимус, сиролимус, эверолимус, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб, циклофосфамид, ибрутиниб, иматиниб, инфликсимаб, этанерцепт, тоцилизумаб, алемтузумаб, базиликсимаб, даклизумаб, ритуксимаб, денилейкин дифтитокс, пентостатин, циклоспорин, талидомид, галофугинон, гидроксихлорохин или мезенхимальные стволовые клетки. Ингибитор JAK и второй терапевтический агент можно

вводить одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов РТПХ представляет собой острую РТПХ.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных в данном документе способов РТПХ представляет собой хроническую РТПХ.

Термин «исходная концентрация» белка относится к концентрации белка у субъекта до начала лечения ингибитором JAK.

Термин «пониженная концентрация» означает концентрацию анализируемого белка, которая ниже, чем концентрация этого белка в контроле или в предыдущем образце. Например, концентрация анализируемого белка может быть по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз ниже, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% ниже, чем концентрация этого белка в контроле.

Термин «повышенная концентрация» означает концентрацию анализируемого белка, которая выше, чем концентрация этого белка в контроле или в предыдущем образце. Например, концентрация анализируемого белка может быть по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз выше, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% выше, чем концентрация этого белка в контроле.

Термин «ответ на терапию» означает, что субъект, которому вводят терапию, показывает положительный ответ на предоставленную терапию ингибитором JAK.

Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается средним специалистом в данной области, к которой относится данное изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описываются в данном документе, могут применяться на практике или при испытании настоящего изобретения, иллюстративные способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упоминаемые в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте. В случае противоречия настоящая заявка, включающая определения, будет иметь преимущественную силу. Материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не имеют ограничительного характера.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и из формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложены способы и композиции для лечения субъекта, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, с помощью ингибитора JAK. В данном изобретении предложены прогностические биомаркеры (например, уровни экспрессии белка) для идентификации субъектов, имеющих,

подозреваемых в наличии или подверженных риску развития РТПХ, для которых введение терапии, содержащей ингибитор JAK, вероятно, будет эффективным.

Реакция трансплантат против хозяина

РТПХ возникает, когда донорские Т-клетки отвечают на генетически определенные белки (включая, помимо прочего, лейкоцитарные антигены человека) на клетках-хозяевах. Острая РТПХ обычно определяется до 100 суток после трансплантации, тогда как хроническая РТПХ возникает после этого времени.

Клинические проявления острой РТПХ проявляются на коже, желудочно-кишечном тракте и печени. Кожа является наиболее часто поражаемым органом при острой РТПХ и, как правило, первым вовлеченным органом, часто совпадающим с приживлением донорских клеток. Характерная макулопапулезная сыпь вызывает зуд и может распространяться по всему телу. В тяжелых случаях на коже могут появиться пузыри и изъязвления. Другие признаки включают дискератоз, экзоцитоз лимфоцитов, сателлитные лимфоциты, прилегающие к дискератотическим эпидермальным кератиноцитам, и периваскулярную лимфоцитарную инфильтрацию в дерме. Поражение желудочно-кишечного тракта при острой РТПХ обычно проявляется диареей, но может также включать рвоту, анорексию и/или боль в животе. Гистологическими признаками заболевания печени, вызванного РТПХ, являются эндотелиит, лимфоцитарная инфильтрация портальных зон, перихолангит и разрушение желчных протоков.

Хроническая РТПХ является основной причиной поздней безрецидивной смерти после трансплантации гемопоэтических клеток. Ее проявления могут быть прогрессирующими (например, острая РТПХ, переходящая в хроническую РТПХ), вялотекущей (острая РТПХ, которая полностью проходит, но позже сменяется хронической РТПХ) или может возникать *de novo*. Пожилой возраст реципиента и наличие в анамнезе острой РТПХ являются наибольшими факторами риска хронической РТПХ. Клинические признаки хронической РТПХ часто сначала появляются на слизистой оболочке щеки.

Способы прогнозирования реакции на терапию, содержащую ингибитор JAK

В примерах было идентифицировано несколько белков, уровни экспрессии которых полезны для прогнозирования реакции (например, улучшения показателей заболевания и/или разрешения заболевания) субъекта, имеющего РТПХ, на терапию, содержащую ингибитор JAK. Эти белки приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1: Биомаркеры, демонстрирующие пониженную экспрессию у субъектов с РТПХ, которые отвечают на лечение ингибитором JAK, по сравнению с контрольными субъектами, которые не отвечают

Белок
IL8
HAOX1
ENPP7
ACE2
SULT2A1
MCP-3

Белок
CES1
MFGE8
PLXNB1
TNFRSF10A
CCL15
TNFRSF10A
SEMA4C
PREB
NFATC3
CCL19
DLL1
ENTPD2
IL-4RA
EPHA2
FOSB
CXCL10
VAMP5
ALDH3A1
MVK
IL12RB1
CALCA
AHCY
PRSS2
LILRB4
DDAH1
IL-1ra
NECTIN2
PDCD1
CD74
PD-L1
REG3A
CA5A
N2DL-2
CDCP1
U-PAR
SIGLEC7
ANGPTL4
ALDH1A1
SPINK1
HTRA2
PRDX6
IL-1RT2
IGFBP-1
HNMT
TRAIL-R2

Белок
CXADR
CTSL1
IFN-гамма-R1
IL-18R1
KRT19
KYNU
TGM2

Таблица 2: Биомаркеры, демонстрирующие повышенную экспрессию у субъектов с РТПХ, которые отвечают на лечение ингибитором JAK, по сравнению с контрольными субъектами, которые не отвечают

Белок
PON3
CNTN1
IGFBP3
LEP
Notch 3
TN-R
HSD11B1
FAM19A5
NCAN
F11
GDF-8
CCL28
GALNT10
BCAN
TIMP4
CRISP2
CD207
WNT9A
MBL2
EN-RAGE
TWEAK
CR2
MFAP5
KIT
GH
PFKM
CDSN
CRH
GCP5
KLK6
DRAXIN

Сниженная концентрация белка по сравнению с контролем одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) белков, приведенных в таблице 1 является индикатором/прогностическим признаком того, что субъект, который имеет, подозревается в наличии или имеет риск развития РТПХ, будет отвечать на терапию, содержащую ингибитор JAK. Например, низкие концентрации (по сравнению с контролем) белка CXCL10 в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения терапией, содержащей ингибитор JAK, позволяют прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

Повышенная концентрация белка по сравнению с контролем одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5) белков, приведенных в таблице 2 является индикатором/прогностическим признаком того, что субъект, который имеет, подозревается в наличии или имеет риск развития РТПХ, будет отвечать на терапию, содержащую ингибитор JAK. Например, повышенные концентрации (по сравнению с контролем) белка PON3 в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения терапией, содержащей ингибитор JAK, позволяют прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

Пониженная концентрация по сравнению с контролем одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) белков, приведенных в таблице 1 в сочетании с повышенной концентрацией по сравнению с контролем из одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5) белков, приведенных в таблице 2, указывает/прогностически указывает на то, что у субъекта есть подозрение на наличие, или он находится в группе риска развития РТПХ, будет реагировать на терапию, содержащую ингибитор JAK. Например, низкие концентрации (по сравнению с контролем) белка CXCL10 и повышенные концентрации (по сравнению с контролем) белка PON3 в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения терапией, содержащей ингибитор JAK, позволяют прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK. В другом примере низкие концентрации (по сравнению с контролем) белков MCP-3, CA5A, IL8, CXCL10, IL6, CCL19, CTSL1, ACE2, ALDH1A1, TNFRSF6B, KYNU, FOSB, ALDH3A1 и DDAN1 и повышенные концентрации (по сравнению с контролем) белков PON3, SCF, GN, SRC и CR2 в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения терапией, содержащей ингибитор JAK, позволяют прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления РТПХ представляет собой острую РТПХ. В других вариантах осуществления РТПХ представляет собой хроническую РТПХ.

Контроли

Как описано выше, способы по данному изобретению могут включать измерение концентрации одного или более белков (например, одного или более белков, приведенных в таблице 1 и/или таблице 2) в биологическом образце от субъекта, имеющего подозрение на наличие или риск развития РТПХ, причем концентрация одного или более белков по сравнению с контролем позволяет прогнозировать ответ субъекта на терапию, содержащую

ингибитор JAK. В определенных вариантах осуществления, когда концентрация белка из таблицы 1 в биологическом образце от субъекта, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, ниже, чем в контроле, субъект идентифицируется как имеющий вероятный ответ на терапию, содержащую ингибитор JAK. В других вариантах осуществления, когда концентрация белка из таблицы 2 в биологическом образце от субъекта, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития РТПХ, выше, чем в контроле, субъект идентифицируется как имеющий вероятный ответ на терапию, содержащую ингибитор JAK. В этом контексте термин «контроль» включает образец (из того же типа ткани), полученный от субъекта, который, как известно, не отвечает на терапию, содержащую ингибитор JAK. Термин «контроль» также включает образец (из того же типа ткани), полученный в прошлом от субъекта, который, как известно, не отвечает на терапию, содержащую ингибитор JAK, и используемый в качестве эталона для будущих сравнений с тестируемыми образцами, взятыми от субъектов для которых следует прогнозировать терапевтическую чувствительность. «Контрольный» уровень экспрессии/концентрация для конкретного белка в конкретном типе клеток или ткани может быть предварительно установлен путем анализа экспрессии белка у одного или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 или более) субъекта того же вида, которые не ответили на лечение ингибитором JAK. Это заранее установленное эталонное значение (которое может быть средним или медианным уровнем экспрессии/концентрацией, полученным от нескольких субъектов, которые не ответили на терапию) затем можно использовать для «контрольной» концентрации/уровня экспрессии белка при сравнении с тестовым образцом. В таком сравнении предполагается, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK, если уровень экспрессии анализируемого белка ниже (таблица 1) или выше (таблица 2), чем предварительно установленный эталон.

«Контрольная» концентрация для конкретного белка в конкретном типе клеток или ткани может быть альтернативно предварительно установлена путем анализа экспрессии белка у одного или более субъектов, которые ответили на лечение ингибитором JAK. Это заранее установленное эталонное значение (которое может быть средним или медианным уровнем экспрессии, полученным от нескольких субъектов, которые не ответили на терапию) затем можно использовать как «контрольный» уровень экспрессии белка при сравнении с тестовым образцом. В таком сравнении прогнозируется, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK, если концентрация анализируемого белка такая же или сопоставима с (например, по меньшей мере 85%, но менее, чем 100%), предварительно установленного эталонного значения.

В некоторых вариантах осуществления «контроль» представляет собой предварительно установленное пороговое значение. Предварительно установленное пороговое значение обычно представляет собой концентрацию белка выше или ниже, которая считается прогностической реакцией субъекта на интересующую терапию. Таким образом, в соответствии со способами и композициями, описанными в данном документе, эталонная концентрация белка (например, белка из таблицы 1 или таблицы 2) определяется

как пороговое значение, выше или ниже которого можно предсказать реакцию на терапию, содержащую ингибитор JAK. Пороговые значения, определенные для использования в описанных в данном документе способах, можно сравнить, например, с опубликованными диапазонами концентраций, но можно индивидуализировать в зависимости от используемой методологии и популяции пациентов.

В некоторых вариантах осуществления концентрация анализируемого белка снижена по сравнению с концентрацией этого белка в контроле. Например, концентрация анализируемого белка может быть по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз ниже, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% ниже, чем концентрация этого белка в контроле.

В некоторых вариантах осуществления концентрация анализируемого белка повышена по сравнению с концентрацией этого белка в контроле. Например, концентрация анализируемого белка может быть по меньшей мере в 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 50, 75 или 100 раз выше, по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1500%, 2000%, 2500%, 3000%, 3500%, 4000%, 4500% или 5000% выше, чем концентрация этого белка в контроле.

Способы определения терапевтического ответа на терапию, содержащую ингибитор JAK

В примерах было идентифицировано несколько белков, уровни экспрессии которых у субъектов, которые отвечают на лечение ингибитором JAK, изменяются во время курса лечения и, следовательно, полезны для определения терапевтического ответа (например, улучшения показателей заболевания и/или разрешения заболевания) у субъекта, имеющего РТПХ, на терапию, содержащую JAK. Эти белки приведены в таблице 13.

Пониженная концентрация белка в биологическом образце, полученном от субъекта после лечения ингибитором JAK, по сравнению с базовым уровнем экспрессии в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения ингибитором JAK, одного или более (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R-альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A

PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы В PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPPА, FASLG, GRN и/или MATN3 указывает на то, что субъект подвергся терапевтическому ответу на ингибитор JAK.

Повышенная концентрация белка в биологическом образце, полученном от субъекта после лечения ингибитором JAK, по сравнению с исходным уровнем экспрессии в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения ингибитором JAK, одного или более (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, CCL11, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PiGr и/или SMOС2 указывает на то, что субъект подвергся терапевтическому ответу на ингибитор JAK.

Пониженная концентрация белка в биологическом образце, полученном от субъекта после лечения ингибитором JAK, по сравнению с исходным уровнем экспрессии в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения ингибитором JAK, одного или более (например, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из INPPL1, LAT2, CLEC7A, PPP1R9B, NEMO, SH2B3, BCR, CD5, DNAJB1, CCL17, ITGB2, BANK1, TPSAB1, YES1, LAMP3, GM-CSF-R-альфа, CNTNAP2, ZBTB16, CD163, TXLNA, MEPE, BACH1, MAX, NFKBIE, hOSCAR, LAT, PTPRJ, SIRT2, SIRPB1, AXIN1, EIF4G1, PTX3, TRIM5, IDUA, NCF2, SELP, ARHGEF12, CASP-3, CD27, MAP4K5, DAPP1, PRDX5, TLT-2, PARK7, IL2-RA, FOXO1, ST1A1, GRAP2, NBN, CD93, FCGR2A, DCTN1, IRF9, HAVCR2, CD84, STX8, LY9, ZBTB16, CD200R1, TOP2B, THY 1, PRKRA, ITGB1BP2, CD48, CD244, HCLS1, MPO, SIT1, ICAM3, SOST, DDX58, TNF-R2, TRAF2, SMAD1, LAIR-

2, PIK3AP1, VSIG4, SIGLEC10, CD6, SKAP1, FCRL5, CD177, KLRD1, ERBB2IP, MILR1, MIF, SNAP23, NUB1, TIGAR, STAMPB, DSC2, LAIR1, FKBP1B, RASSF2, FATC1, CBL, фрагмента Fc рецептора II-b IgG, GLO1, PVALB, SCAMP3, SLAMF8, STX16, TNF-R1, DFFA, PPP1R2, ANG-1, CCL5, MAP2K6, CRKL, CD38, CXCL5, PILRA, IRAK1, CA13, STX6, PRTN3, IL-5R- альфа, ESM-1, EGLN1, CLEC1B, TYMP, SNAP29, субъединицы A PDGF, TNFRSF11A, gal-8, GCNT1, STK4, TNC, THBS4, CLEC4D, SIGLEC6, WASF1, WAS, COMT, RETN, SH2D1A, RNASE3, PAR-1, CD69, SIGLEC1, FR-гамма, ADAM 8, AZU1, AREG, SDC4, DCTN2, BID, RELT, CLEC5A, APEX1, PSP-D, FGR, SELE, SELL, MESDC2, IQGAP2, CRTAM, LILRB2, TANK, CPXM1, ARSB, SLAMF1, PEBP1, STIP1, субъединицы B PDGF, SCARF1, DEFA1, EPHB4, ARHGAP1, CLM-1, DAB2, LYN, CASP-8, APBB1IP, ANXA11, ICAM1, PRKCQ, VCAM1, HDGF, CD2AP, TNFRSF6B, CLEC1A, TNFRSF14, TACC3, MMP-1, NRP1, ZBTB17, NADK, PLXNA4, MMP-9, NCR1, AMIGO2, FES, CD79B, TNXB, TXNDC5, TRANCE, ARG1, PCDH17, LRMP, C1QTNF1, CLM-6, СКАР4, APP, PGLYRP1, LILRA5, CLEC10A, NMNAT1, IL-6RA, ATG4A, TIMP1, COCH, DKN1A, CD1C, DECR1, DAG1, IGFBP-2, RET, GSAP, PILRB, CLEC6A, PECAM-1, PXN, ADGRG1, DPP7, TDRKH, Siglec-9, CD40-L, VEGFC, LYVE1, FADD, FCRL1, EGF, HGF, GZMH, CLEC4G, LY75, PRDX3, COL4A1, CEACAM8, SEMA7A, NUDT5, FCRL6, PAPPА, FASLG, GRN и/или MATN3 в сочетании с повышенной концентрацией белка в биологическом образце, полученном от субъекта после лечения ингибитором JAK, по сравнению с исходным уровнем экспрессии в биологическом образце, полученном от субъекта до лечения ингибитором JAK, одного или более (например, по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) из TMPRSS15, CCL11, FAM3B, MMP7, NCAM1, Gal-3, CCL25, THPO, hK14, KIM1, Flt3L, PLIN1, SPON2, Gal-4, FABP4, DNER, GAL, CPM, VWC2, PPY, PAM, PVR, SERPINA5, ST3GAL1, CST5, CES2, CNDP1, CX3CL1, HO-1, PRELP, ADM, VSIG2, FABP2, CEACAM5, SLITRK2, MCP-1, NTRK3, CLUL1, CXCL16, SCF, TMPRSS5, REG4, hK11, SCGB3A1, DKKL1, NEP, CPA2, Ep-CAM, THBS2, GPNMB, ITGB5, GT, APLP1, TACSTD2, NINJ1, REN, GCG, SERPINA9, KAZALD1, SERPINA12, PODXL, AMN, IGF1R, LTBP2, ANGPTL3, SCARA5, B4GAT1, ROBO2, PDGFC, CA12, DDC, EDIL3, XPNPEP2, PRTG, NQO2, AMBP, ERBB2, IL6, MCP-1, VEGFD, GDF-2, MUC-16, KLK10, FAM3C, uPA, AGR2, METRNL, RTN4R, IGF2R, NTRK2, ITGB6, SCARF2, SCGB3A2, RGMB, EZR, PROC, FURIN, PIgR и/или SMOC2 указывает на то, что субъект подвергся терапевтическому ответу на ингибитор JAK.

В некоторых вариантах осуществления РТПХ представляет собой острую РТПХ. В других вариантах осуществления РТПХ представляет собой хроническую РТПХ.

Биологические образцы

Подходящие биологические образцы для описанных в данном документе способов включают любую биологическую жидкость, клетку, ткань или их фракцию, которая содержит представляющие интерес белки. Биологический образец может быть, например, образцом, полученным от человека, или может быть получен от такого субъекта. Например, биологический образец может представлять собой биологическую жидкость, такую как

кровь, сыворотка, плазма, моча, спинномозговая жидкость, слюна, слезная жидкость или пот, или такой образец, абсорбированный на подложке (например, стекле, полимере или бумаге).

Биологический образец может быть получен от субъекта, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития РТПХ. В определенных вариантах осуществления субъект имеет острую РТПХ. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет хроническую РТПХ.

Способы получения и/или хранения образцов, которые сохраняют активность или целостность молекул (например, белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, биологический образец может дополнительно контактировать с одним или более дополнительными агентами, такими как буферы и/или ингибиторы, включая один или более ингибиторов нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые сохраняют или минимизируют изменения в молекулах в образце.

Определение уровней экспрессии/концентрации биомаркеров

Присутствие или уровень экспрессии (количество) гена можно определить путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии белка гена.

В одном варианте осуществления экспрессия гена может быть определена путем обнаружения и/или измерения экспрессии или концентрации белка, кодируемого геном. Методы определения экспрессии/концентрации белка хорошо известны в данной области техники. Обычно используемый метод включает использование антител, специфичных для интересующего целевого белка. Например, методы определения экспрессии белка включают, помимо прочего, вестерн-блоттинг или дот-блот-анализ, иммуногистохимию (например, количественную иммуногистохимию), иммуноцитохимию, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноферментный анализ пятен (ELISPOT; Coligan, JE, et al., Eds. (1995) *Current Protocols in Immunology*. Wiley, New York), радиоиммуноанализ, хемилюминесцентный иммуноанализ, электрохемилюминесцентный иммуноанализ, латексный турбидиметрический иммуноанализ, латекс-фотометрический иммуноанализ, иммунохроматографический анализ и анализ матрицы антител (см., например, публикации США № 20030013208 и 2004171068, описания каждой из которых включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме).

В одном примере присутствие или количество экспрессии белка гена (например, гена, приведенного в таблице 1, таблице 2 или таблице 13) можно определить с помощью метода вестерн-блоттинга. Например, лизат может быть приготовлен из биологического образца, или сам биологический образец может быть приведен в контакт с буфером Лэммли и подвергнут электрофорезу в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE). Белки с SDS-PAGE-разделением, разделенные по размеру, затем могут быть перенесены на фильтрующую мембрану (например, нитроцеллюлозу) и подвергнуты методам иммуноблоттинга с использованием детектируемого меченого антитела, специфичного к представляющему интерес белку. Наличие или количество связанного детектируемого меченого антитела указывает на присутствие или количество белка в

биологическом образце.

В другом примере иммуноанализ можно использовать для обнаружения и/или измерения экспрессии белка гена (например, гена, приведенного в таблице 1, таблице 2 или таблице 13). Как указано выше, для целей обнаружения иммуноанализ можно проводить с антителом, которое несет детектирующий фрагмент (например, флуоресцентный агент или фермент). Белки из биологического образца могут быть конъюгированы непосредственно с твердофазным матриксом (например, многолуночным аналитическим планшетом, нитроцеллюлозой, агарозой, сефарозой, кодируемыми частицами или магнитными гранулами) или могут быть конъюгированы с первым членом специфической связывающей пары (например, биотином или стрептавидином), которая прикрепляется к твердофазной матрице при связывании со вторым членом специфической связывающей пары (например, стрептавидином или биотином). Такое прикрепление к твердофазной матрице позволяет очищать белки от других мешающих или нерелевантных компонентов биологического образца до контакта с детектирующим антителом, а также позволяет проводить последующую промывку несвязанного антитела. Здесь и далее, наличие или количество связанного детектируемого меченного антитела указывает на присутствие или количество белка в биологическом образце.

Нет конкретных ограничений в отношении формы антитела, и данное описание включает поликлональные антитела, а также моноклональные антитела. Антисыворотка, полученная при иммунизации животных, таких как кролики, белком или его фрагментом (т.е. белком или его иммунологическим фрагментом из таблицы 1, таблицы 2 или таблицы 13), а также поликлональные и моноклональные антитела всех классов, человеческие антитела, и гуманизированные антитела, полученные путем генетической рекомбинации, также включены. Антитела или фрагменты антител, специфичные для белка, кодируемого одним или более биомаркерами, также могут быть получены методами *in vitro*, такими как фаговый дисплей. Более того, антитело может быть фрагментом антитела или модифицированным антителом при условии, что оно связывается с белком, кодируемым биомаркером по изобретению. Например, Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv (scFv) в котором Fv H-цепи и Fv L-цепи подходящим образом связаны линкером (Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5879-5883, (1988)) могут быть представлены в виде фрагментов антител.

Антитела могут быть конъюгированы с различными молекулами, такими как флуоресцентные вещества, радиоактивные вещества и люминесцентные вещества. Способы присоединения таких фрагментов к антителу уже разработаны и общеприняты в данной области техники (см., например, US 5057313 и 5156840).

Примеры методов, которые определяют антигенсвязывающую активность антител, включают, например, измерение оптической плотности, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноферментный анализ (EIA), радиоиммуноанализ (РИА) и/или иммунофлуоресценцию. Например, при использовании ИФА белок, кодируемый биомаркером по изобретению, добавляется в планшет, покрытый антителами по данному

изобретению, а затем добавляются образец антитела, например, супернатанты культур клеток, продуцирующих антитела, или очищенные антитела. Затем добавляется вторичное антитело, распознающее первичное антитело, которое мечено щелочной фосфатазой и подобными ферментами, планшет инкубируется и промывается, и измеряется оптическая плотность для оценки антигенсвязывающей активности после добавления ферментного субстрата, такого как р-нитрофенилфосфат. В качестве белка может использоваться фрагмент белка, например, фрагмент, содержащий С-конец, или фрагмент, содержащий N-конец. Для оценки активности антитела по данному изобретению можно использовать VIAcore (GE Healthcare).

При использовании этих методов происходит контакт антитела и образца, предположительно содержащего представляющий интерес белок, и белок, кодируемый биомаркером по изобретению, выявляется или анализируется путем обнаружения или анализа иммунного комплекса, образованного между вышеупомянутым антителом и белком.

Методы количественного анализа на основе масс-спектрометрии, например, без ограничения, подходы на основе мониторинга множественных реакций (MRM) в сочетании с внутренними стандартами, мечеными стабильными изотопами, являются альтернативой иммуноанализам для количественного измерения белков. Эти подходы не требуют использования антител (см., например, Addona et al., *Nat. Biotechnol.*, 27:633-641, 2009; Kuzyk et al., *Mol. Cell Proteomics*, 8:1860-1877, 2009; Paulovich et al., *Proteomics Clin. Appl.*, 2:1386-1402, 2008). Кроме того, MRM предлагает превосходные возможности мультиплексирования, позволяя одновременно количественно определять множество белков. Основная теория этих методов хорошо известна и широко используется для анализа метаболизма лекарственных средств и фармакокинетики малых молекул.

В некоторых вариантах осуществления может быть оценена и/или измерена концентрация двух белков, трех белков, четырех белков, пяти белков, шести белков, семи белков, восьми белков, девяти белков, 10 белков, 11 белков, 12 белков, 13 белков или 14 белков, или по меньшей мере два белка, по меньшей мере три белка, по меньшей мере четыре белка, по меньшей мере пять белков, по меньшей мере шесть белков, по меньшей мере семь белков, по меньшей мере восемь белков, по меньшей мере девять белков, по меньшей мере 10 белков, по меньшей мере 11 белков, по меньшей мере 12 белков, по меньшей мере 13 белков или по меньшей мере 14 белков из таблицы 1.

В некоторых вариантах осуществления может быть оценена и/или измерена концентрация двух белков, трех белков, четырех белков или пяти белков, или по меньшей мере двух белков, по меньшей мере трех белков, по меньшей мере четырех белков или по меньшей мере пяти белков из таблицы 2.

В некоторых вариантах осуществления может быть оценена и/или измерена концентрация двух белков, трех белков, четырех белков, пяти белков, шести белков, семи белков, восьми белков, девяти белков, 10 белков, 11 белков, 12 белков, 13 белков, 14 белков, 15 белков, 16 белков, 17 белков, 18 белков, 19 белков или 20 белков, или по меньшей мере

два белка, по меньшей мере три белка, по меньшей мере четыре белка, по меньшей мере пять белков, по меньшей мере шесть белков, по меньшей мере семь белков, по меньшей мере восемь белков, по меньшей мере девять белков, по меньшей мере 10 белков, по меньшей мере 11 белков, по меньшей мере 12 белков, по меньшей мере 13 белков, по меньшей мере 14 белков, по меньшей мере 15 белков, по меньшей мере 16 белков, по меньшей мере 17 белков, по меньшей мере 18 белков, по меньшей мере 19 белков или по меньшей мере 20 белков из таблицы 13.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации MCP-3, которая ниже 15 пг/мл, ниже 10 пг/мл, ниже 9 пг/мл, ниже 8 пг/мл, ниже 7 пг/мл, ниже 6 пг/мл, ниже 5 пг/мл, ниже 4 пг/мл или ниже 3 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации Reg3A, которая ниже 45000 пг/мл, ниже 40000 пг/мл, ниже 35000 пг/мл, ниже 30000 пг/мл, ниже 25000 пг/мл, ниже 20000 пг/мл, ниже 15000 пг/мл или ниже 10000 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации TNFRSF6B, которая ниже 400 пг/мл, ниже 350 пг/мл, ниже 300 пг/мл, ниже 250 пг/мл или ниже 200 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации SCF, которая выше 350 пг/мл, выше 400 пг/мл, выше 450 пг/мл, выше 500 пг/мл, выше 600 пг/мл или выше 650 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации CXCL10, которая ниже 900 пг/мл, ниже 800 пг/мл, ниже 700 пг/мл, ниже 600 пг/мл, ниже 500 пг/мл или ниже 400 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации IL-8, которая ниже 40 пг/мл, ниже 35 пг/мл, ниже 30 пг/мл, ниже 25 пг/мл, ниже 20 пг/мл, ниже 15 пг/мл или ниже 10 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации ST2, которая ниже 140000 пг/мл, ниже 130000 пг/мл, ниже 120000 пг/мл, ниже 110000 пг/мл, ниже 100000 пг/мл, ниже 90000 пг/мл, ниже 80000 пг/мл или ниже 70000 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации CALCA, которая ниже 3000 пг/мл, ниже 2900 пг/мл, ниже 2800 пг/мл, ниже 2700 пг/мл, ниже 2600 пг/мл, ниже 2500 пг/мл, ниже 2400 пг/мл, ниже 2300 пг/мл, ниже 2200 пг/мл, ниже 2100 пг/мл или ниже 2000 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации TNF-R1, которая ниже 12000 пг/мл, ниже 11500 пг/мл, ниже 11000 пг/мл, ниже 10500 пг/мл, ниже 10000 пг/мл или ниже 9500 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации IL-6, которая ниже 3,5 пг/мл, ниже 3 пг/мл, ниже

2,5 пг/мл, ниже 2 пг/мл или ниже 1,5 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации CCL19, которая ниже 1000 пг/мл, ниже 900 пг/мл, ниже 800 пг/мл, ниже 700 пг/мл, ниже 600 пг/мл или ниже 500 пг/мл.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ включает измерение концентрации PON3, которая выше 150000 пг/мл, выше 200000 пг/мл, выше 250000 пг/мл, выше 300000 пг/мл, выше 350000 пг/мл или выше 400000 пг/мл.

Ингибиторы JAK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соединение, которое ингибирует JAK1, JAK2, JAK3 и/или TYK2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 и JAK2 по сравнению с JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2. Например, некоторые из описанных в данном документе соединений или их фармацевтически приемлемые соли предпочтительно ингибируют JAK1 по сравнению с одним или более из JAK2, JAK3 и TYK2. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли ингибируют JAK1 предпочтительно по сравнению с JAK2 (например, имеют JAK2/JAK1 IC₅₀ соотношение >1). В некоторых вариантах осуществления соединения или соли примерно в 10 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли примерно в 3, примерно в 5, примерно в 10, примерно в 15 или примерно в 20 раз более селективны в отношении JAK1 по сравнению с JAK2, что рассчитано путем измерения IC₅₀ при 1 мМ АТФ.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой 3-циклопентил-3-[4-(7H-пирол[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил] пропаннитрил (руксолитиниб; также известный как INCB018424).

3-циклопентил-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрил и руксолитиниб могут быть получены с помощью процедуры, описанной в US 7598257 (пример 67), поданной 12 декабря 2006 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соль фосфорной кислоты (3R)-3-циклопентил-3-[4-(7H-пирол[2,3-d] пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]пропаннитрила.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой барицитиниб, тофацитиниб, оклацитиниб, филготиниб, гандотиниб, лестуртиниб, момелотиниб, бакритиниб, PF-04965842, упадацитиниб, пецитиниб, федратиниб, кукурбитацин I, ATI-501 (Aclaris), ATI-502 (Aclaris), JTE052 (Leo Pharma и Japan Tobacco) или CHZ868.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK может представлять собой

соединение, меченное изотопами, или его фармацевтически приемлемую соль. «Изотопно» или «радиоактивно меченное» соединение представляет собой соединение по изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е., природного). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению включают, без ограничения, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для тритиума), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C₁-алкильной группе формулы (I) может быть необязательно замещен атомами дейтерия, так -CD₃, замещает -CH₃).

Один или более составляющих атомов соединений, описанных в данном документе, могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

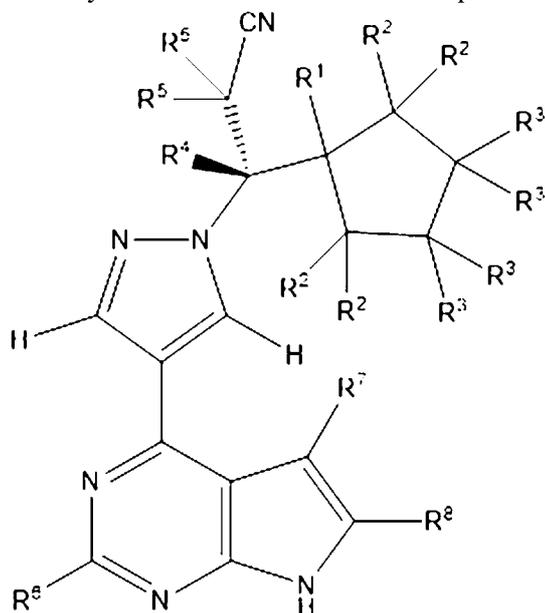
Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут использоваться в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (См., например, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может дать одно или более терапевтических преимуществ.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соединение, в котором один или более атомов водорода в соединении заменены атомами дейтерия, или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой руксолитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в которых один или более атомов водорода заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой любое из соединений, указанных в Патенте США №

9249149 (который полностью включен в данный документ посредством ссылки), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой СТР-543 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления соединения представляет собой соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль, причем:

R^1 выбран из H и D;

каждый R^2 независимо выбран из H и D, при условии, что каждый R^2 , присоединенный к общему углероду, является одинаковым;

каждый R^3 независимо выбран из H и D, при условии, что каждый R^3 , присоединенный к общему углероду, является одинаковым;

R^4 выбран из H и D;

каждый R^5 является одинаковым и выбран из H и D; и

R^6 , R^7 и R^8 каждый независимо выбран из H и D; при условии, что когда R^1 представляет собой H, каждый R^2 и каждый R^3 представляют собой H, R^4 представляет собой H, и каждый из R^6 , R^7 и R^8 представляет собой H, тогда каждый R^5 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соединение формулы I, выбранное из соединений 100-130 в таблице ниже (где R^6 , R^7 и R^8 каждый представляет собой H), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соединение формулы I, выбранное из соединений 200-231 в таблице ниже (где R^6 , R^7 и R^8 каждый представляет собой D), или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение	R^1	Каждый R^2	Каждый R^3	R^4	Каждый R^5
100	H	H	H	D	H
101	H	H	H	H	D

102	H	H	H	D	D
103	H	H	D	H	H
104	H	H	D	D	H
105	H	H	D	H	D
106	H	H	D	D	D
107	H	D	H	H	H
108	H	D	H	D	H
109	H	D	H	H	D
110	H	D	H	D	D
111	H	D	D	H	H
112	H	D	D	D	H
113	H	D	D	H	D
114	H	D	D	D	D
115	D	H	H	H	H
116	D	H	H	D	H
117	D	H	H	H	D
118	D	H	H	D	D
119	D	H	D	H	H
120	D	H	D	D	H
121	D	H	D	H	D
122	D	H	D	D	D
123	D	D	H	H	H
124	D	D	H	D	H
125	D	D	H	H	D
126	D	D	H	D	D
127	D	D	D	H	H
128	D	D	D	D	H
129	D	D	D	H	D
130	D	D	D	D	D

200	H	H	H	D	H
201	H	H	H	H	D
202	H	H	H	D	D
203	H	H	D	H	H
204	H	H	D	D	H
205	H	H	D	H	D
206	H	H	D	D	D
207	H	D	H	H	H
208	H	D	H	D	H
209	H	D	H	H	D
210	H	D	H	D	D
211	H	D	D	H	H
212	H	D	D	D	H
213	H	D	D	H	D
214	H	D	D	D	D
215	D	H	H	H	H
216	D	H	H	D	H
217	D	H	H	H	D
218	D	H	H	D	D
219	D	H	D	H	H
220	D	H	D	D	H
221	D	H	D	H	D
222	D	H	D	D	D
223	D	D	H	H	H
224	D	D	H	D	H
225	D	D	H	H	D
226	D	D	H	D	D
227	D	D	D	H	H
228	D	D	D	D	H

229	D	D	D	H	D
230	D	D	D	D	D
231	H	H	H	H	H

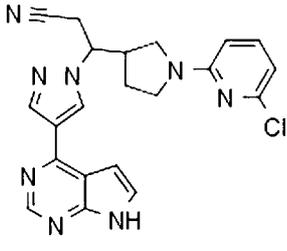
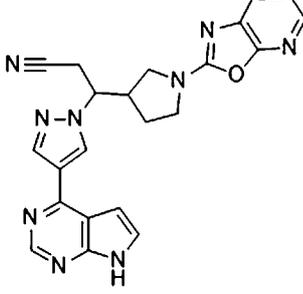
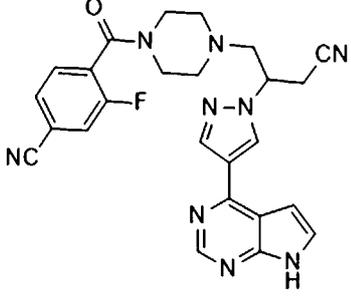
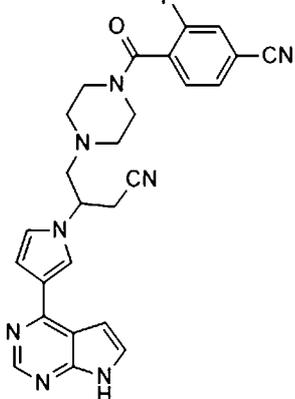
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой барицитиниб или его фармацевтически приемлемую соль, в которых один или более атомов водорода заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой любое из соединений, указанных в Патенте США № 9540367 (который полностью включен в данный документ посредством ссылки), или его фармацевтически приемлемую соль.

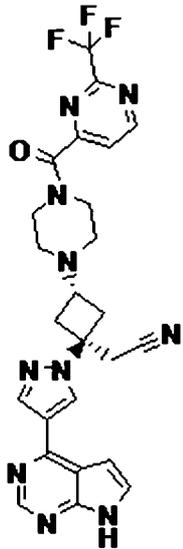
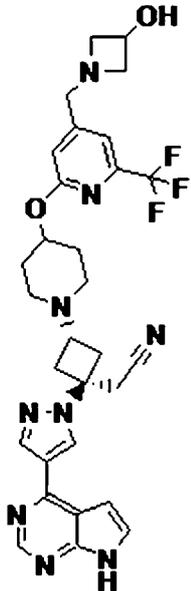
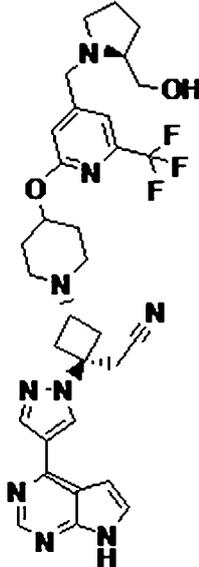
В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой соединение из таблицы 3 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединения в таблице 3 являются селективными ингибиторами JAK1 (селективными по сравнению с JAK2, JAK3 и TYK2).

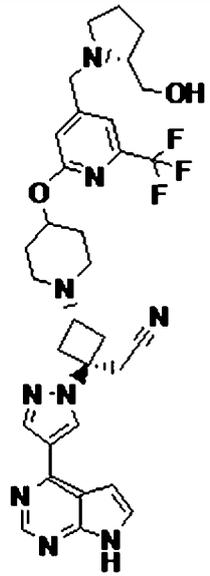
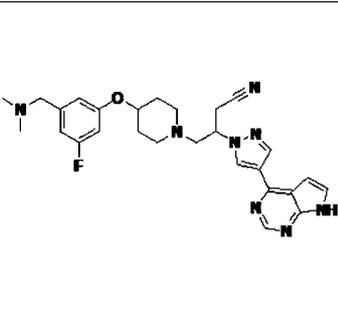
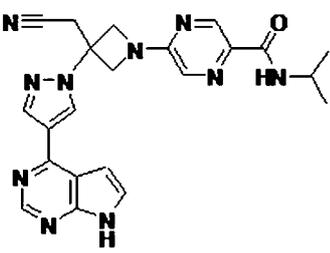
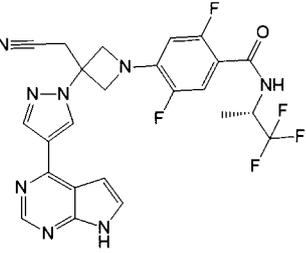
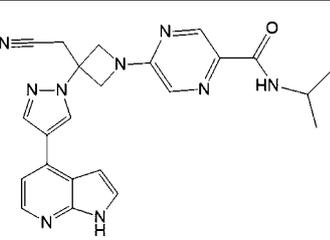
Таблица 3: Примеры ингибиторов JAK

соед. №	преп.	Название	Структура
1	US 2011/0224190 (Пример 1)	{1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил (итацитиниб; также известный как INCB039110)	

2	US 2011/ 0224190 (Пример 154)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-[4-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин-1-карбоксамид	
3	US 2011/ 0224190 (Пример 85)	[3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]-1-(1-{[2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]карбонил} пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил	
4	US 2014/0343030 (Пример 7)	4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1Н,1'Н-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид	
5	US 2014/0121198 (Пример 20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1Н-имидаз[4,5-d]тиен[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)ацетонитрил	

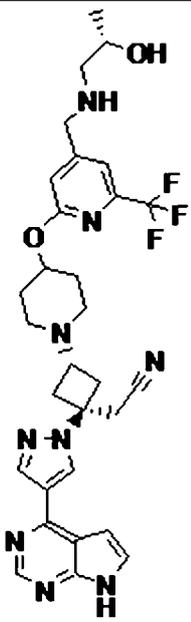
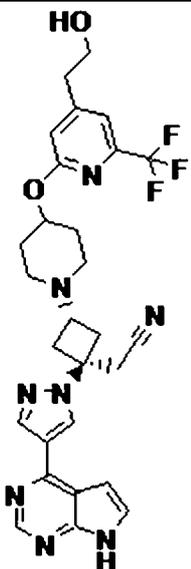
6	US 2010/ 0298334 (Пример 2)	3-[1-(6-хлорпиридин-2-ил)пирролидин-3-ил]-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	
7	US 2010/ 0298334 (Пример 13с)	3-(1-[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-илпирролидин-3-ил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропаннитрил	
8	US 2011/ 0059951 (Пример 12)	4-[(4-{3-циано-2-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил	
9	US 2011/ 0059951 (Пример 13)	4-[(4-{3-циано-2-[3-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиррол-1-ил]пропил}пиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторбензонитрил	

10	US 2012/ 0149681(При мер 7b)	[транс-1-[4-(7Н-пирроло[2,3- d]пиримидин-4-ил)-1Н- пиразол-1-ил]-3-(4-{[2- (трифторметил)пиримидин-4- ил]карбонил} пиперазин-1- ил)циклобутил]ацетонитрил	
11	US 2012/ 0149681 (Пример 157)	{транс-3-(4-{[4-[(3- гидроксиазетидин-1-ил)метил]- 6-(трифторметил)пиридин-2- ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил} ацетонитрил	
12	US 2012/ 0149681 (Пример 161)	{транс-3-(4-{[4-{(2S)-2- (гидроксиметил)пирролидин-1- ил]метил}-6- (трифторметил)пиридин-2- ил]окси} пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил} ацетонитрил	

13	US 2012/ 0149681 (Пример 162)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-{[(2R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]циклобутил}ацетонитрил	
14	US 2012/ 0149682 (Пример 20)	4-(4-{3-[(диметиламино)метил]-5-фторфенокси}пиперидин-1-ил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил	
15	US 2013/ 0018034 (Пример 18)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид	
16	US 2013/ 0018034 (Пример 28)	4-{3-(цианометил)-3-[4-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид	
17	US 2013/ 0018034 (Пример 34)	5-{3-(цианометил)-3-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]азетидин-1-ил}-N-изопропилпиразин-2-карбоксамид	

18	US 2013/ 0045963 (Пример 45)	{1-(<i>цис</i> -4-{[6-(2-гидроксиэтил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	
19	US 2013/ 0045963 (Пример 65)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-[(этиламино)метил]-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	
20	US 2013/ 0045963 (Пример 69)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	
21	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	
22	US 2013/ 0045963 (Пример 95)	{1-(<i>цис</i> -4-{[4-{[(3S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил]метил}-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]окси}циклогексил)-3-[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-	

		ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил	
23	US 2014/ 0005166 (Пример 1)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(1S)-2- гидрокси-1- метилэтил]амино}метил)-6- (трифторметил)пиридин-2- ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацетонитрил	
24	US 2014/ 0005166 (Пример 14)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(2R)-2- гидроксипропил]амино}метил)- 6-(трифторметил)пиридин-2- ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацетонитрил	

25	US 2014/ 0005166 (Пример 15)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-({[(2S)-2- гидроксипропил]амино}метил) -6-(трифторметил)пиридин-2- ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацетонитрил	
26	US 2014/ 0005166 (Пример 20)	{ <i>транс</i> -3-(4-{[4-(2- гидроксиэтил)-6- (трифторметил)пиридин-2- ил]окси}пиперидин-1-ил)-1-[4- (7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин- 4-ил)-1Н-пиразол-1- ил]циклобутил}ацетонитрил	

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой адипинат {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила

Синтез и препарат {1-{1-[3-фтор-2-(трифторметил)изоникотиноил]пиперидин-4-ил}-3[4-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила и его соль адипиновой кислоты можно найти, например, в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2013/0060026, поданной 6 сентября 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0256941, поданной 5 марта 2014 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK представляет собой фосфат 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид.

Синтез и препарат 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид и его соль фосфорной кислоты можно найти, например, в патентной публикации US № US 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK представляет собой ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрила моногидрат.

Синтез ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-d]тиено[3,2-b]пиридин-1-ил} тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил и характеристика их безводной и моногидратной форм описаны в патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г. и патентной публикации US № 2015/0344497, поданной 29 апреля 2015 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления соединения таблицы 3 получают синтетическими методами, описанными в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации US № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации US № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации US № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US № 2012/0149682, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US 2013/0018034, подана 19 июня 2012 г., патентной публикации US № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK выбран из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, указанных в патентной публикации US № 2011/0224190, поданной 9 марта 2011 г., патентной публикации US № 2014/0343030, поданной 16 мая 2014 г., патентной публикации US № 2014/0121198, поданной 31 октября 2013 г., патентной публикации US № 2010/0298334, поданной 21 мая 2010 г., патентной публикации US № 2011/0059951, поданной 31 августа 2010 г., патентной публикации US № 2012/0149681, поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US № 2012/0149682,

поданной 18 ноября 2011 г., патентной публикации US 2013/0018034, подана 19 июня 2012 г., патентной публикации US № 2013/0045963, поданной 17 августа 2012 г., и патентной публикации US № 2014/0005166, поданной 17 мая 2013 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Способы лечения

Способы, раскрытые в данном документе, позволяют оценить, действительно ли субъект, имеющий, подозреваемый в наличии или имеющий риск развития РТПХ, вероятно, ответит (например, вероятно, будет иметь большее улучшение в заболевании, что подтверждается снижением тяжести заболевания и/или ремиссией/разрешением заболевания) на терапию, содержащую ингибитор JAK. Субъекту, у которого есть подозрение в наличии или риск развития РТПХ, который, вероятно, ответит на ингибитор JAK, может быть введен ингибитор JAK (например, итацитиниб). И наоборот, субъекту, у которого есть подозрение в наличии или риск развития РТПХ, который с меньшей вероятностью будет отвечать на ингибитор JAK (например, итацитиниб), может быть назначена дополнительная терапия, подходящая для лечения РТПХ.

Способы по данному изобретению также позволяют разделить субъектов, у которых есть подозрение в наличии или риск развития РТПХ, на группы субъектов, которые с большей вероятностью получают пользу, и группы субъектов, которые с меньшей вероятностью получают пользу от терапии, содержащей ингибитор JAK. Возможность выбора таких субъектов из пула субъектов с РТПХ, рассматриваемых для лечения ингибитором JAK, полезна для проведения эффективного лечения субъекту.

В одном варианте осуществления субъект, которого лечат ингибитором JAK (например, итацитинибом), имеет, подозревается в наличии или имеет риск развития РТПХ. В определенных вариантах осуществления у субъекта, которого лечат терапией, содержащей ингибитор JAK (например, итацитиниб), есть подозрение в наличии или вероятность развития острой РТПХ. В других вариантах осуществления у субъекта, которого лечат терапией, содержащей ингибитор JAK (например, итацитиниб), есть подозрение в наличии или вероятность развития хронической РТПХ.

Если субъект, имеющий РТПХ, с большей вероятностью ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK (на основе концентраций одного или более биомаркеров, описанных выше (см. таблицы 1 и 2)), субъекту можно затем ввести эффективное количество ингибитора JAK (например, итацитиниба). Эффективное количество ингибитора JAK может быть определено практикующим врачом, принимая во внимание, например, характеристики пациента (возраст, пол, массу, расовую принадлежность и т.д.), прогрессирование заболевания и предшествующее воздействие препарата. Если субъект с меньшей вероятностью ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK, тогда субъекту необязательно может быть назначена терапия, которая не содержит ингибитор JAK.

Эти способы также могут применяться к индивидам с риском развития РТПХ. К таким индивидам относятся те, кто (i) перенес трансплантацию (например, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток), но у него не развилась РТПХ, или (ii) готовятся к

получению трансплантата (например, трансплантата гемопоэтических стволовых клеток).

После стратификации или выбора субъекта на основе того, будет ли субъект с большей или меньшей вероятностью реагировать на ингибитор JAK, практикующий медицинский сотрудник (например, врач) может назначить субъекту соответствующее терапевтическое воздействие. Способы введения ингибитора JAK хорошо известны в данной области техники.

В случаях, когда субъекту с РТПХ и прогнозируемой реакцией на ингибитор JAK ранее вводили одну или более терапий, не связанных с ингибитором JAK, терапия, содержащая ингибитор JAK, может заменить или усилить терапию, проводимую ранее или в настоящее время. Например, после лечения терапией, содержащей ингибитор JAK, введение одного или более видов терапии, не связанных с ингибитором JAK, может быть прекращено или уменьшено, например, вводится на более низких уровнях. Введение предыдущей терапии можно продолжать, пока вводят терапию, содержащую ингибитор JAK. В некоторых вариантах осуществления предыдущая терапия может поддерживаться до тех пор, пока уровень терапии, содержащей ингибитор JAK, не достигнет уровня, достаточного для обеспечения терапевтического эффекта.

Субъекта, которого лечат ингибитором JAK (например, итацитинибом) в соответствии со способами, описанными в данном документе, можно лечить в сочетании с одной или более дополнительными композициями, которые эффективны для лечения РТПХ. Примеры композиций, которые можно использовать в таком комбинированном лечении, включают кортикостероиды (например, метилпреднизолон или преднизон), метотрексат, циклоспорин, микофенолятмофетил, такролимус, сиролимус, эверолимус, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб, циклофосфамид, ибрутиниб, иматиниб, инфликсимаб, этанерцепт, тоцилизумаб, алемтузумаб, базиликсимаб, даклизумаб, ритуксимаб, денилейкин дифтитокс, пентостатин, циклоспорин, талидомид, галофугинон, гидроксихлорохин и мезенхимальные стволовые клетки.

Далее представлены примеры осуществления на практике настоящего изобретения. Они никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Идентификация белков, дифференциально экспрессируемых у пациентов с острой реакцией трансплантат против хозяина, которые полностью отвечают на лечение итацитинибом

Образцы плазмы были собраны у индивидуумов, участвовавших в исследовании итацитиниба в комбинации с кортикостероидами для лечения острой реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ). Все субъекты перенесли первую трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от любого донорского источника (сопоставленного неродственного донора, родного брата, гаплоидентичного) с использованием костного мозга, стволовых клеток периферической крови или пуповинной крови для гематологических злокачественных новообразований. Субъекты имели

клинически подозрение на острую ПТХ степени ПВ-IVD, возникшую после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Все субъекты дали согласие на сбор крови.

После сбора образцы плазмы подвергались широкому протеомному профилированию с использованием OLINK™, что позволяет анализировать > 1000 белков. Образцы были разделены на следующие группы на основании клинического ответа на лечение итацитинибом (INCB039110). В частности, образцы были классифицированы как «субъекты с полным ответом» (ПО), «субъекты с частичным/смешанным клиническим ответом» или «прогрессирующее заболевание/смерть» (ПЗ/смерть) на основании их терапевтического ответа на 28 сутки лечения.

Обширный протеомный анализ плазмы выявил в общей сложности 118 дифференциально экспрессируемых белков в группах субъектов с ПО и ПЗ/смертью. Дифференциально экспрессируемые белки - это те белки, которые показали статистически значимое различие ($p < 0,05$) и по меньшей мере 1,2-кратное изменение между исходными уровнями лиц с полным ответом и когортами лиц с прогрессирующим заболеванием/смертью. Кратное изменение в этом примере представляет собой изменение исходного уровня экспрессии белка между лиц сами с полным ответом и группами субъектов с прогрессирующим заболеванием/смертью. Уровни пятидесяти трех белков были повышены, а 65 белков понижен при ПО по сравнению с ПЗ/смертью (таблица 4). Белки с пониженной регуляцией - это белки, экспрессия которых со временем снижается, а белки с повышенной регуляцией - это белки, экспрессия которых со временем увеличивается. Для каждого белка показано кратное изменение экспрессии, которое представляет собой отношение уровня экспрессии белка после лечения к уровню экспрессии до лечения (исходный уровень). Значения больше 1 указывают на увеличение по сравнению с исходным уровнем, тогда как значения меньше 1 указывают на снижение по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4. Дифференциально экспрессируемые белки на исходном уровне в плазме лиц с полным ответом по сравнению с группами прогрессирующего заболевания/смерти

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
PON3	3,9728	0,0005	MCP-3	-6,0399	0,0004
GCG	3,481	0,0022	CA5A	-4,5712	0,0085
SCF	3,0746	0,003	CALCA	-4,4035	0,0349
субъединица B PDGF	3,0721	0,0188	HAOX1	-4,3448	0,0251
LEP	3,0194	0,0441	IL8	-4,0642	0,0216

FKBP1B	2,9644	0,0357	IL6	-3,8938	0,0207
MBL2	2,9639	0,0094	SPINK1	-3,8821	0,012
SCF	2,9526	0,0026	CXCL10	-3,8124	0,0065
GAL	2,936	0,0119	SULT2A1	-3,5143	0,0149
SCF	2,9112	0,003	IL6	-3,4705	0,0258
ITGB1BP2	2,7985	0,0306	ENPP7	-3,3791	0,0388
PVALB	2,6979	0,0084	PLXNB1	-2,99	0,0105
THPO	2,6532	0,0056	VAMP5	-2,9842	0,0315
CD40-L	2,645	0,041	CCL19	-2,9578	0,0041
ANG-1	2,6308	0,0116	CTSL1	-2,9056	0,0018
SCGB3A1	2,5332	0,0093	ACE2	-2,8742	0,0054
CD69	2,4963	0,0119	IL6	-2,8377	0,0121
FAM3B	2,481	0,0235	CRTAM	-2,6741	0,0312
GH	2,4121	0,0155	ALDH1A1	-2,6667	0,0141
CCL5	2,3402	0,0064	SIGLEC10	-2,5993	0,0148
MANF	2,3026	0,0174	KRT19	-2,5964	0,0312
SRC	2,1146	0,036	SLAMF8	-2,5417	0,0189
CRISP2	2,0487	0,0148	IL6	-2,5189	0,0141
SAA4	2,0164	0,0348	CDCP1	-2,4173	0,0113
CR2	2,0089	0,0197	N2DL-2	-2,3079	0,0075
SERPINA5	2,0067	0,0044	GZMB	-2,307	0,0289
PFKM	1,9756	8,93E-05	TNFRSF6B	-2,3053	0,0037
APOM	1,9231	0,0255	KYNU	-2,2368	0,0217
DCTN2	1,8684	0,0304	FOSB	-2,2367	0,0169
HSD11B1	1,8131	0,0173	ALDH3A1	-2,1808	0,0104
Субъединица A PDGF	1,7697	0,0424	IGFBP-1	-2,1383	0,0472
IGFBP3	1,7304	0,0287	CLM-1	-2,1323	0,012
HS3ST3B1	1,7175	0,0355	NFATC3	-2,0978	0,0189
CDSN	1,7055	0,0227	HAVCR2	-2,0933	0,0196
APP	1,7003	0,0484	TNF-R2	-2,0374	0,0091
TWEAK	1,6972	0,0338	DDAH1	-2,036	0,0289
TN-R	1,653	0,0321	CD74	-1,9824	0,0051
AMBP	1,6302	0,0127	CKAP4	-1,9573	0,0069

CNTN1	1,5831	0,0275	NINJ1	-1,9125	0,0043
GCP5	1,5583	0,0383	ENTPD2	-1,8643	0,0227
CNDP1	1,555	0,0034	TNFRSF9	-1,8239	0,0276
NCAM1	1,5413	0,0011	SIGLEC1	-1,8208	0,0229
PROC	1,514	0,0289	PREB	-1,8178	0,0327
F11	1,489	0,008	AHCY	-1,7883	0,043
NCAN	1,4147	0,0259	IL12RB1	-1,7236	0,0186
NTRK3	1,3885	0,0255	TNFRSF10A	-1,7188	0,0133
TIMP4	1,3827	0,044	SIRPB1	-1,7175	0,0467
VEGFD	1,3649	0,0365	DSC2	-1,6964	0,0261
HSP 27	1,3522	0,0446	U-PAR	-1,687	0,0422
GALNT10	1,3452	0,0207	TNFRSF4	-1,677	0,0423
CCL11	1,3225	0,0111	TNFRSF10A	-1,6687	0,0145
LY75	1,2722	0,0376	IL-18R1	-1,668	0,0121
DKKL1	1,2291	0,0499	IL-1ra	-1,6559	0,0334
			CLEC7A	-1,6558	0,0316
			SIGLEC7	-1,5857	0,0148
			COL4A1	-1,5794	0,0156
			TLR3	-1,5753	0,0412
			PD-L1	-1,5245	0,0139
			IL-18BP	-1,4932	0,0342
			PILRA	-1,4815	0,0341
			CCL15	-1,4614	0,0279
			uPA	-1,4223	0,0314
			DLL1	-1,2888	0,0194
			THBS2	-1,2178	0,004
			SPON2	-1,1748	0,0105

Пример 2: Характеристика экспрессии белка во время курса лечения

Образцы плазмы собирали у людей, включенных в клиническое исследование примера 1, в начале и на 28 сутки. В таблице 5 приведены белки, которые существенно модулировались посредством лечения от исходного уровня до 28 суток. В таблице 6 приведены белки, которые стабильно экспрессировались на протяжении всего исследования и существенно не модулировались посредством лечения от исходного уровня до 28 суток.

В таблице 5 указаны белки, которые изменились у лиц с полным ответом в период с

1 суток (исходный уровень) до 28 суток. Кратное изменение в этом примере представляет собой изменение уровня белка между 1-ми сутками (исходный уровень) и 28-ми сутками. Парный t-критерий использовался для сравнения относительного изменения между уровнем белка между 1 и 28 сутками. В таблице 5 указаны биомаркеры терапевтического ответа.

Таблица 5. Белки, значительно модулированные у лиц с полным ответом между исходным уровнем и 28 сутками

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
GCG	2,3961	0,0168	субъединица В PDGF	-2,7388	0,001
GAL	2,0603	0,0052	FKBP1B	-2,5654	0,0036
THPO	1,8262	0,0094	ITGB1BP2	-2,1159	0,0047
FAM3B	1,7937	0,0011	CD69	-2,1102	0,0016
CNDP1	1,5692	0,0134	ANG-1	-2,0923	0,0062
CCL11	1,401	0,0013	PVALB	-2,0632	0,0145
SERPINA5	1,3313	0,0089	CD40-L	-1,9741	0,0256
DKKL1	1,2705	0,0014	CCL5	-1,9502	0,0065
NCAM1	1,2481	0,0284	HS3ST3B1	-1,9303	0,0193
SPON2	1,1003	0,0106	MBL2	-1,9284	0,0215
THBS2	1,0834	0,0051	CLEC7A	-1,8985	0,0006
GCG	2,3961	0,0168	APP	-1,8356	0,0053
GAL	2,0603	0,0052	Субъединица А PDGF	-1,7507	0,0068
THPO	1,8262	0,0094	DCTN2	-1,6367	0,0274
FAM3B	1,7937	0,0011	SLAMF8	-1,5899	0,0244
CNDP1	1,5692	0,0134	VAMP5	-1,5851	0,0053
CCL11	1,401	0,0013	SIGLEC10	-1,4859	0,0226
SERPINA5	1,3313	0,0089	CLM-1	-1,4729	0,0319
DKKL1	1,2705	0,0014	DSC2	-1,4423	0,0017
NCAM1	1,2481	0,0284	HAVCR2	-1,3876	0,0126
SPON2	1,1003	0,0106	SIRPB1	-1,3861	0,0072
THBS2	1,0834	0,0051	COL4A1	-1,3412	0,0369

			PILRA	-1,2552	0,0282
			LY75	-1,2217	0,024

В таблице 6 указаны белки, которые не модулировались у лиц с полным ответом между исходным уровнем (1-е сутки) и 28 сутками. Таким образом, эти белки обозначены как базовые прогностические биомаркеры.

Таблица 6. Белки, стабильно экспрессирующиеся у лиц с полным ответом в период с 1 по 28 сутки

Уровень белков повышался, но незначительно			Уровень белков снижался, но незначительно		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
IL6	1,7545	0,1382	MANF	-1,6753	0,0584
HAOX1	1,7169	0,0995	SRC	-1,6394	0,0535
IGFBP-1	1,6812	0,1999	TWEAK	-1,4741	0,1325
IL6	1,6701	0,1579	CR2	-1,4025	0,0966
IL6	1,5995	0,1953	SIGLEC1	-1,3628	0,0991
ENPP7	1,5432	0,1385	TNF-R2	-1,3591	0,0931
IL6	1,5407	0,2577	TNFRSF6B	-1,3442	0,1025
SCF	1,5147	0,0799	AHCY	-1,3275	0,0854
SCGB3A1	1,5084	0,0863	CRTAM	-1,3192	0,3574
SCF	1,4346	0,0961	CKAP4	-1,2761	0,1239
SCF	1,3988	0,1184	CA5A	-1,267	0,3739
PON3	1,3708	0,0631	CALCA	-1,2236	0,6545
MCP-3	1,3171	0,2406	IL-1ra	-1,2159	0,3242
IL8	1,286	0,2913	TNFRSF9	-1,2128	0,2866
NINJ1	1,239	0,0994	DDAH1	-1,1849	0,2464
NTRK3	1,2351	0,0846	HSP 27	-1,1778	0,1094
CNTN1	1,2158	0,1831	SAA4	-1,1593	0,5157
ACE2	1,2118	0,4374	PFKM	-1,1575	0,2464
IGFBP3	1,1814	0,3669	TIMP4	-1,1371	0,2962
GH	1,1727	0,676	LEP	-1,1316	0,6995
CCL15	1,1726	0,2308	IL-18BP	-1,1268	0,5792
SULT2A1	1,169	0,6268	CDSN	-1,1137	0,2888
uPA	1,1545	0,1665	PD-L1	-1,0969	0,4905
FOSB	1,1542	0,1953	IL-18R1	-1,0806	0,2996

Уровень белков повышался, но незначительно			Уровень белков снижался, но незначительно		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
PLXNB1	1,1495	0,1726	N2DL-2	-1,0683	0,695
PREB	1,1356	0,1311	CCL19	-1,061	0,8598
CXCL10	1,133	0,805	ALDH3A1	-1,0553	0,5588
PROC	1,1313	0,4097	U-PAR	-1,054	0,6793
TNFRSF4	1,1251	0,4331	SPINK1	-1,038	0,8215
KYNU	1,1183	0,5652	TNFRSF10A	-1,0214	0,7961
AMBP	1,1176	0,3079	CTSL1	-1,0209	0,9115
VEGFD	1,1116	0,1912	F11	-1,0199	0,8362
DLL1	1,1055	0,2106	SIGLEC7	-1,015	0,9064
NCAN	1,0964	0,0631	KRT19	-1,0136	0,9496
TN-R	1,0934	0,5608	IL12RB1	-1,0129	0,9484
GALNT10	1,064	0,5285	CRISP2	-1,0113	0,8654
NFATC3	1,0637	0,7243	TNFRSF10A	-1,0093	0,9187
CDCP1	1,0579	0,7832	ALDH1A1	-1,0018	0,9927
HSD11B1	1,0468	0,7981			
APOM	1,0434	0,8235			
ENTPD2	1,0429	0,3761			
TLR3	1,035	0,5615			
GCP5	1,0249	0,7675			
GZMB	1,0134	0,9703			
CD74	1,0118	0,8996			

Пример 3: Идентификация белков, которые коррелируют или не коррелируют с REG3α, TNFR1 и ST2

Было идентифицировано несколько медиаторов воспаления, которые связаны с повышенным риском острой РТПХ у субъектов, получавших стероиды, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Эти медиаторы воспаления включают REG3α, TNFR1 и ST2 (Hartwell et al., “An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival, JCI Insight, 2(3):e89798). Используя образцы плазмы от субъектов, включенных в клиническое исследование примера 1, белки оценивали на

предмет их корреляции с уровнями REG3а, TNFR1 и ST2 на исходном уровне. Корреляция относится к потенциальным биомаркерам, показывающим изменение или распределение, подобное REG3а, TNFR1 и ST2. В таблице 7 указаны белки, которые достоверно ($p < 0,1$) коррелируют с REG3а, TNFR1 и ST2 на исходном уровне. В таблице 8 указаны белки, которые достоверно ($p > 0,1$) не коррелируют с REG3а, TNFR1 и ST2 на исходном уровне.

Таблица 7. Белки, которые в значительной степени коррелируют с REG3а, TNFR1 и ST2

Белки, которые коррелируют с REG3A			Белки, которые коррелируют с TNFR1			Белки, которые коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р
CD74	0,9158	0,0002	FAM3B	0,7439	0,0136	HAOX1	0,7127	0,0207
CALCA	0,8675	0,0011	TIMP4	0,7076	0,0221	VAMP5	0,5498	0,0996
N2DL-2	0,8435	0,0022	AMBP	0,6938	0,0261	TLR3	-0,7273	0,0171
SPINK1	0,8116	0,0044	GCG	0,6566	0,0392	HS3ST3B1	-0,6144	0,0588
СКАР4	0,7651	0,0099	MANF	0,621	0,0553	NCAM1	-0,6032	0,0648
NFATC3	0,7568	0,0113	VAMP5	0,6094	0,0614	SCGB3A1	-0,5909	0,072
SLAMF8	0,7158	0,0199	LEP	0,5986	0,0675			
DSC2	0,7037	0,0231	IGFBP-1	0,5712	0,0846			
PLXNB1	0,701	0,0239	F11	0,5683	0,0865			
VEGFD	0,6982	0,0247	PD-L1	0,5512	0,0987			
HAVCR2	0,6898	0,0273	ENPP7	-0,5962	0,0689			
KRT19	0,6864	0,0284						
PILRA	0,6774	0,0314						
IL-18BP	0,659	0,0382						
TNF-R2	0,6456	0,0438						
CDCP1	0,6439	0,0445						
U-PAR	0,6349	0,0486						
CLEC7A	0,6315	0,0502						
CCL15	0,6276	0,0521						

IL-1ra	0,6237	0,054						
SAA4	0,607	0,0627						
IL-18R1	0,6039	0,0645						
TNFRSF9	0,5953	0,0694						
CLM-1	0,5886	0,0734						
ITGB1B P2	0,5683	0,0865						
APOM	0,5667	0,0876						
IL12RB1	0,5528	0,0975						
CRISP2	-0,6654	0,0357						

Таблица 8. Белки, которые в значительной степени не коррелируют с REG3a, TNFR1 и ST2

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P
CDSN	0,5421	0,1055	SCF	0,5327	0,1129	SRC	0,5154	0,1273
SIRPB1	0,5295	0,1155	SCF	0,5302	0,1149	FOSB	0,4886	0,1519
TNFRSF4	0,5048	0,1368	CCL15	0,5161	0,1267	SULT2A1	0,4758	0,1645
CCL5	0,5026	0,1387	DCTN2	0,5131	0,1293	KYNU	0,4712	0,1692
SIGLEC10	0,5024	0,1389	DDAH1	0,5114	0,1309	SIGLEC10	0,4656	0,1751
SIGLEC7	0,4969	0,144	DLL1	0,5068	0,1349	CTSL1	0,4628	0,1781
MANF	0,4955	0,1453	SIRPB1	0,5053	0,1363	CA5A	0,4588	0,1823
SIGLEC1	0,4867	0,1537	COL4A1	0,5019	0,1393	COL4A1	0,4535	0,188
APP	0,4833	0,1571	SRC	0,4937	0,147	MANF	0,4374	0,2062
CTSL1	0,4797	0,1606	TNFRSF4	0,4851	0,1553	MCP-3	0,4227	0,2236
Субъединица A PDGF	0,4733	0,1671	ALDH3A1	0,4831	0,1572	FAM3B	0,4091	0,2405

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P
IGFBP-1	0,4368	0,2069	SULT2A1	0,4796	0,1607	GCG	0,4017	0,2499
SPON2	0,4365	0,2072	SERPINA5	0,4683	0,1723	CCL15	0,3789	0,2802
SRC	0,4349	0,209	CLEC7A	0,4674	0,1731	DDAH1	0,3768	0,2832
GCP5	0,4261	0,2196	TNF-R2	0,4671	0,1734	AHCY	0,3758	0,2845
CRTAM	0,42	0,2269	CNTN1	0,4106	0,2386	PD-L1	0,3545	0,3149
TLR3	0,4143	0,2339	FKBP1B	0,404	0,247	SPON2	0,3342	0,3452
PD-L1	0,4068	0,2434	CLM-1	0,39	0,2652	KRT19	0,3166	0,3727
MCP-3	0,4	0,252	SIGLEC1	0,3765	0,2835	CRTAM	0,3123	0,3797
CXCL10	0,3944	0,2594	SCF	0,3748	0,2858	ALDH1A1	0,3079	0,3868
IL8	0,3778	0,2818	MBL2	0,3728	0,2887	ITGB1BP2	0,2858	0,4233
CNTN1	0,3588	0,3086	GALNT10	0,3583	0,3093	NFATC3	0,2854	0,4242
субъединица В PDGF	0,3581	0,3096	TNFRSF9	0,351	0,3201	IL6	0,2821	0,4298
FKBP1B	0,3529	0,3172	PILRA	0,3496	0,322	ALDH3A1	0,2716	0,4477
CD69	0,3487	0,3235	CD40-L	0,3423	0,3329	ACE2	0,2692	0,452
ENPP7	0,3255	0,3587	IL-18BP	0,3311	0,3501	IL8	0,2651	0,4591
LY75	0,3251	0,3594	GCP5	0,3298	0,352	IL6	0,2604	0,4675
uPA	0,3224	0,3636	CD69	0,3237	0,3616	DCTN2	0,2494	0,4871
DCTN2	0,3165	0,373	U-PAR	0,3234	0,362	SPINK1	0,2493	0,4872

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р
VAMP5	0,3128	0,3788	TWEAK	0,3205	0,3666	IL6	0,2411	0,5022
ANG-1	0,308	0,3866	DSC2	0,3192	0,3687	CD69	0,2244	0,533
CD40-L	0,3077	0,3871	HSD11B1	0,3159	0,374	VEGFD	0,2227	0,5363
TIMP4	0,302	0,3964	HSP 27	0,2988	0,4018	PLXNB1	0,222	0,5377
CA5A	0,2969	0,4049	NTRK3	0,2821	0,4297	SIRPB1	0,2111	0,5582
TNFRSF6B	0,2891	0,4179	ITGB1BP2	0,2648	0,4597	MBL2	0,2088	0,5627
GCG	0,2604	0,4675	CA5A	0,2477	0,4901	TIMP4	0,2085	0,5633
DDAH1	0,2571	0,4733	SPINK1	0,2403	0,5037	IL6	0,2063	0,5675
KYNU	0,2506	0,485	FOSB	0,2371	0,5096	SIGLEC7	0,2015	0,5767
GH	0,2433	0,4982	IL12RB1	0,22	0,5414	TNF-R2	0,1932	0,5928
IL6	0,2424	0,4998	LY75	0,1997	0,5802	FKBP1B	0,1822	0,6143
MBL2	0,2384	0,5071	CCL19	0,195	0,5893	CNDP1	0,1782	0,6223
TNFRSF10A	0,2273	0,5277	ENTPD2	0,1913	0,5964	GAL	0,1763	0,6262
ACE2	0,222	0,5377	APOM	0,1908	0,5975	DLL1	0,1665	0,6458
IL6	0,2185	0,5442	SPON2	0,1893	0,6004	DSC2	0,1661	0,6464
TNFRSF10A	0,2081	0,564	CKAP4	0,1813	0,6162	SIGLEC1	0,1642	0,6503
IGFBP3	0,2074	0,5653	CCL5	0,1799	0,619	CLEC7A	0,161	0,6568
IL6	0,1987	0,5821	PROC	0,1767	0,6254	HAVCR2	0,1598	0,6592
HSP 27	0,191	0,5972	CTSL1	0,1592	0,6604	U-PAR	0,1579	0,6632
ALDH3A1	0,1869	0,6052	HAVCR2	0,1576	0,6636	CALCA	0,1474	0,6844
CNDP1	0,1755	0,6276	GAL	0,1471	0,6851	CRISP2	0,1461	0,6872
IL6	0,1694	0,64	PON3	0,1353	0,7094	PILRA	0,1439	0,6916

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р	Белок	Корреляция	Значения Р
GZMB	0,1604	0,658	TNFRSF10A	0,1328	0,7146	PROC	0,1351	0,7098
SCGB3A1	0,1596	0,6597	CDSN	0,1261	0,7286	NCAN	0,1245	0,7318
CCL19	0,1423	0,6949	TNFRSF6B	0,125	0,7308	Субъединица А PDGF	0,124	0,7328
ALDH1A1	0,1224	0,7363	TNFRSF10A	0,1009	0,7815	IL-1ra	0,1166	0,7483
FOSB	0,1068	0,769	CRISP2	0,0895	0,8057	LEP	0,1156	0,7504
HAOX1	0,0985	0,7865	KYNU	0,0889	0,8071	GCP5	0,095	0,794
АНСУ	0,0951	0,7938	субъединица В PDGF	0,084	0,8176	SLAMF8	0,0876	0,8099
NTRK3	0,0842	0,8171	ANG-1	0,079	0,8284	CD74	0,0855	0,8142
FAM3B	0,0842	0,8172	CRTAM	0,0665	0,8552	ENPP7	0,0743	0,8384
COL4A1	0,0703	0,8469	MCP-3	0,0537	0,8828	IGFBP-1	0,0727	0,8419
THPO	0,0603	0,8685	THBS2	0,0536	0,8831	CD40-L	0,0692	0,8494
PROC	0,0564	0,877	SIGLEC7	0,0485	0,8942	TNFRSF10A	0,0606	0,8679
NCAM1	0,0319	0,9304	CR2	0,0378	0,9175	F11	0,0544	0,8813
NCAN	0,0227	0,9504	SAA4	0,0183	0,96	uPA	0,0506	0,8896
PON3	0,0187	0,9591	PREB	0	1	GALNT10	0,0387	0,9154
DLL1	0,0146	0,9681	NINJ1	0	1	THBS2	0,0387	0,9155
NINJ1	0	1	THPO	-0,0005	0,9989	CDCP1	0,0266	0,9418
PREB	0	1	PLXNB1	-0,0028	0,9938	субъединица В PDGF	0,0201	0,956

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P
SULT2A1	-0,0321	0,9298	NFATC3	-0,0033	0,9928	SCF	0,004	0,9913
TN-R	-0,0585	0,8724	Субъединица А PDGF	-0,01	0,9781	NTRK3	0,0026	0,9942
AMBP	-0,0823	0,8211	N2DL-2	-0,0164	0,9641	SCF	0,0018	0,9961
GALNT10	-0,0831	0,8194	HAOX1	-0,0276	0,9396	CCL5	0,0015	0,9968
TWEAK	-0,1065	0,7697	GZMB	-0,0298	0,9349	PREB	0	1
DKKL1	-0,1125	0,7569	uPA	-0,03	0,9343	NINJ1	0	1
PVALB	-0,118	0,7454	SLAMF8	-0,0371	0,919	TNFRSF10A	-0,0047	0,9896
PFKM	-0,1796	0,6196	CDCP1	-0,0431	0,9058	TNFRSF9	-0,0047	0,9896
HSD11B1	-0,1829	0,6131	PVALB	-0,0674	0,8533	CLM-1	-0,0066	0,9855
ENTPD2	-0,1832	0,6124	CXCL10	-0,0675	0,853	CDSN	-0,0137	0,97
HS3ST3B1	-0,2478	0,49	SIGLEC10	-0,1138	0,7543	IL-18BP	-0,0184	0,9598
F11	-0,249	0,4879	IL-1ra	-0,1167	0,7481	CCL19	-0,0194	0,9576
CR2	-0,2631	0,4626	IGFBP3	-0,1316	0,7171	N2DL-2	-0,0203	0,9556
GAL	-0,2958	0,4067	CCL11	-0,1433	0,6928	TNFRSF4	-0,0231	0,9495
SCF	-0,3195	0,3681	CALCA	-0,1562	0,6666	SCF	-0,0345	0,9246
SCF	-0,3198	0,3677	NCAN	-0,1632	0,6523	HSD11B1	-0,0653	0,8578
SERPINA5	-0,3358	0,3427	TN-R	-0,1766	0,6254	APOM	-0,0674	0,8532
SCF	-0,3513	0,3196	PFKM	-0,1914	0,5963	CCL11	-0,0699	0,8479
THBS2	-0,3725	0,2892	DKKL1	-0,2137	0,5532	GZMB	-0,0739	0,8393
LEP	-0,3739	0,2872	CD74	-0,2144	0,5519	CKAP4	-0,0951	0,7938
CCL11	-0,4076	0,2423	ALDH1A1	-0,2245	0,5329	AMBP	-0,122	0,7371

Белки, которые не коррелируют с REG3A			Белки, которые не коррелируют с TNFR1			Белки, которые не коррелируют с ST2		
Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P	Белок	Корреляция	Значения P
			SCGB3A1	-0,2297	0,5233	THPO	-0,1323	0,7156
			NCAM1	-0,2349	0,5135	LY75	-0,1404	0,6989
			IL6	-0,249	0,4878	IL-18R1	-0,1526	0,6738
			CNDP1	-0,2571	0,4734	ENTPD2	-0,1561	0,6667
			IL6	-0,2641	0,4609	ANG-1	-0,1586	0,6618
			IL6	-0,2755	0,441	APP	-0,1633	0,6521
			KRT19	-0,278	0,4368	IL12RB1	-0,1745	0,6296
			ACE2	-0,2926	0,4119	SAA4	-0,1783	0,6221
			IL-18R1	-0,3026	0,3954	SERPINA5	-0,1971	0,5852
			APP	-0,3215	0,365	HSP 27	-0,2018	0,5762
			TLR3	-0,3408	0,3352	TN-R	-0,204	0,5719
			AHCY	-0,353	0,317	PFKM	-0,2317	0,5196
			IL6	-0,3819	0,2762	TNFRSF6B	-0,2566	0,4742
			VEGFD	-0,4069	0,2432	PON3	-0,2767	0,4389
			IL8	-0,4509	0,1909	IGFBP3	-0,2965	0,4054
			HS3ST3B1	-0,4519	0,1898	PVALB	-0,306	0,3899
			GH	-0,5459	0,1026	DKKL1	-0,3744	0,2865
						CNTN1	-0,3974	0,2555
						CXCL10	-0,4139	0,2344
						GH	-0,4141	0,2342
						TWEAK	-0,471	0,1695
						CR2	-0,5445	0,1036

Пример 4: Выбор белков, способных прогнозировать положительный терапевтический ответ с ингибированием JAK при РТПХ

Данные из предыдущих примеров идентифицировали несколько белков на исходном уровне, которые предсказывают положительный терапевтический ответ, о чем

свидетельствует классификация как ПО на 28 сутки. Было обнаружено, что белки, приведенные в Таблице 9 (но не ограничиваясь ими): (1) по-разному экспрессируются между группами лечения ПО и ПЗ/смерть; (2) стабильны от исходного уровня до 28 суток; и (3) не коррелируют с REG3а, TNFR1 и ST2.

Таблица 9. Белки, которые по-разному экспрессируются между группами лечения ПО и ПЗ/смерть, стабильны от исходного уровня и до 28 суток и не коррелируют с REG3а, TNFR1 и ST2

Уровень белков, повышенный при ПО			Уровень белков, пониженный при ПО		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
PON3	3,9728	0,0005	MCP-3	-6,0399	0,0004
SCF	3,0746	0,003	CA5A	-4,5712	0,0085
SCF	2,9526	0,0026	IL8	-4,0642	0,0216
SCF	2,9112	0,003	CXCL10	-3,8124	0,0065
GH	2,4121	0,0155	SULT2A1	-3,5143	0,0149
SRC	2,1146	0,036	IL6	-3,4705	0,0258
CR2	2,0089	0,0197	CCL19	-2,9578	0,0041
PFKM	1,9756	8,93E-05	CTSL1	-2,9056	0,0018
HSD11B1	1,8131	0,0173	ACE2	-2,8742	0,0054
IGFBP3	1,7304	0,0287	IL6	-2,8377	0,0121
CDSN	1,7055	0,0227	CRTAM	-2,6741	0,0312
TWEAK	1,6972	0,0338	ALDH1A1	-2,6667	0,0141
TN-R	1,653	0,0321	IL6	-2,5189	0,0141
CNTN1	1,5831	0,0275	GZMB	-2,307	0,0289
GCP5	1,5583	0,0383	TNFRSF6B	-2,3053	0,0037
PROC	1,514	0,0289	KYNU	-2,2368	0,0217
NCAN	1,4147	0,0259	FOSB	-2,2367	0,0169
NTRK3	1,3885	0,0255	ALDH3A1	-2,1808	0,0104
HSP 27	1,3522	0,0446	DDAH1	-2,036	0,0289
GALNT10	1,3452	0,0207	NINJ1	-1,9125	0,0043
			ENTPD2	-1,8643	0,0227
			SIGLEC1	-1,8208	0,0229
			PREB	-1,8178	0,0327
			AHCY	-1,7883	0,043

Уровень белков, повышенный при ПО			Уровень белков, пониженный при ПО		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
			TNFRSF10A	-1,7188	0,0133
			TNFRSF4	-1,677	0,0423
			SIGLEC7	-1,5857	0,0148
			uPA	-1,4223	0,0314
			DLL1	-1,2888	0,0194

Используя более строгое значение 2 (абсолютное число), количество прогнозирующих белков было дополнительно уменьшено (таблица 10).

Таблица 10. Выбранные белки, способные прогнозировать положительный терапевтический ответ на ингибирование JAK при РТПХ

Белок	Кратность изменения По против ПЗ/смерть	Исходное значение P
PON3	3,9728	0,0005
SCF	3,0746	0,003
SCF	2,9526	0,0026
SCF	2,9112	0,003
GH	2,4121	0,0155
SRC	2,1146	0,036
CR2	2,0089	0,0197
MCP-3	-6,0399	0,0004
CA5A	-4,5712	0,0085
IL8	-4,0642	0,0216
CXCL10	-3,8124	0,0065
IL6	-3,4705	0,0258
CCL19	-2,9578	0,0041
CTSL1	-2,9056	0,0018
ACE2	-2,8742	0,0054
IL6	-2,8377	0,0121
ALDH1A1	-2,6667	0,0141
IL6	-2,5189	0,0141
TNFRSF6B	-2,3053	0,0037

Белок	Кратность изменения По против ПЗ/смерть	Исходное значение P
KYNU	-2,2368	0,0217
FOSB	-2,2367	0,0169
ALDH3A1	-2,1808	0,0104
DDAH1	-2,036	0,0289

Пример 5: Идентификация белков, дифференциально экспрессируемых у пациентов с острой реакцией трансплантат против хозяина, которые полностью отвечают на лечение итацитинибом

Комбинация итацитиниба с кортикостероидами оценивалась в исследовании фазы 1 параллельной когорты и улучшила общий ответ как у пациентов, не получавших стероиды, так и у пациентов с рефрактерной РТПХ. Обширный протеомный анализ выявил предиктивные, прогностические и фармакодинамические биомаркеры ответа на комбинированное лечение.

В клиническое испытание были включены десять субъектов, ранее не принимавших стероиды, и восемнадцать субъектов, резистентных к стероидам, с РТПХ. Образцы плазмы собирали у всех 28 субъектов до лечения (скрининг/исходный уровень) и на 28 сутки после лечения. Все субъекты дали письменное согласие до включения в исследование и сбора образцов. На основании критериев ответа Центра международных исследований крови и трансплантата костного мозга (СIBMTR) на 28 сутки субъекты были разделены на субъектов с клиническим ответом и субъектов без клинического ответа. Субъекты с клиническим ответом включали субъектов с полным клиническим ответом (ПО; n=10), субъектов с очень хорошим частичным клиническим ответом (ОХЧО; n=1) и субъектов с частичным клиническим ответом (ЧО; n=8). Субъекты без клинического ответа включали смешанных субъектов с клиническим ответом (n=2) и субъектов с прогрессирующим заболеванием/смертью (ПЗ/смерть; n=7).

Субъекты получали кортикостероиды в комбинации с 200 мг (N=14) или 300 мг (N=14) итацитиниба один раз в сутки (QD). Клинический ответ существенно не отличался между двумя дозами итацитиниба; таким образом, данные из обеих когорт были объединены. Из-за ограниченного размера выборки пациенты, не принимавшие стероиды (N=10) и пациенты, невосприимчивые к стероидам (N=18), были объединены для дальнейшего анализа. Проводили обширный протеомный анализ более 1000 белков OLINK Proteomics (Уотертаун, Массачусетс) с использованием метода расширения близости, как описано производителем. Данные представлены как нормализованная экспрессия белка (NPX) в шкале log2. Статистические различия были оценены с использованием непарных и парных t-критериев, одностороннего ковариационного анализа (ANOVA) и корреляции Пирсона. Значимость приписывалась, когда P < 0,05.

Белки были идентифицированы на основе значительных различий между когортами субъектов с полным ответом и субъектов с прогрессирующим заболеванием/смертью на

исходном уровне, которые достигли по меньшей мере 1,2-кратного различия между когортами. См. таблицу 11. Поскольку некоторые пациенты были переклассифицированы на основании их ответа на 28-е сутки, таблица 11 представляет обновленный список белков, первоначально показанный в примере 1, таблице 4.

Выявили в общей сложности 146 дифференциально экспрессируемых белков в группах субъектов с ПО и ПЗ/смертью. Уровни пятидесяти семи белков были повышены, а 89 белков понижен при ПО по сравнению с ПЗ/смертью. См. таблицу 11.

Таблица 11. Дифференциально экспрессируемые белки на исходном уровне в плазме лиц с полным ответом по сравнению с группами прогрессирующего заболевания/смерти

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P
CCL17	6,4545	0,0014	MCP-3	-7,865	0,00001294 1
PON3	4,8594	0,0005	HAOX1	-7,846	0,0027
LEP	4,402	0,0191	CA5A	-7,4693	0,001
GCG	3,904	0,0031	CALCA	-5,4107	0,0339
MBL2	3,7419	0,0014	IL8	-5,0031	0,0006
SCF	3,5978	0,0006	AREG	-4,8443	0,0377
SCF	3,5041	0,0008	SULT2A1	-4,7009	0,0062
SCF	3,2594	0,0024	VAMP5	-4,3186	0,0064
SCGB3A1	3,1352	0,0051	SPINK1	-4,2632	0,0171
GAL	3,0034	0,0179	SIGLEC10	-3,8434	0,0002
FAM3B	2,8141	0,0165	ENPP7	-3,804	0,032
THPO	2,7391	0,007	ACE2	-3,7433	0,0021
GH	2,6866	0,0085	CTSL1	-3,7378	0,0004
PVALB	2,6266	0,0194	PRSS2	-3,6787	0,0454
ANG-1	2,3398	0,0462	CXCL10	-3,5343	0,0192
GDF-8	2,2804	0,0377	NEP	-3,4607	0,033
EN-RAGE	2,2642	0,0432	MFGE8	-3,4384	0,014
CRISP2	2,2475	0,0149	KRT19	-3,2722	0,0153
CR2	2,1595	0,0321	SLAMF8	-3,2642	0,0053
CCL5	2,1066	0,0342	CRTAM	-3,2086	0,0232
SERPINA5	2,0891	0,0079	IL6	-3,1755	0,0065

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
IGFBP3	1,9044	0,0219	ALDH1A1	-3,168	0,0096
PFKM	1,8788	0,0007	CES1	-2,9707	0,0286
TN-R	1,8732	0,0227	REG3A	-2,9432	0,0499
KLK6	1,8647	0,0002	KYNU	-2,9203	0,0061
AMBP	1,8381	0,003	IL-4RA	-2,8507	0,0018
SCGB3A2	1,8338	0,029	CDCP1	-2,792	0,0097
TWEAK	1,8183	0,0426	IL6	-2,781	0,0086
FAM19A5	1,813	0,0186	IL6	-2,7351	0,0088
CNTN1	1,791	0,0131	MVK	-2,6813	0,0346
VWC2	1,7842	0,0316	FOSB	-2,6284	0,0075
CD207	1,7751	0,0153	NFATC3	-2,5865	0,0042
HSD11B1	1,7507	0,0446	N2DL-2	-2,5399	0,0032
KIT	1,7369	0,0439	IL6	-2,5099	0,0151
Notch 3	1,7306	0,0281	DDAH1	-2,5062	0,0089
GCP5	1,7126	0,0062	IGFBP-1	-2,4965	0,0315
BCAN	1,6911	0,0092	ALDH3A1	-2,477	0,003
CDSN	1,6718	0,0496	CXADR	-2,4672	0,0111
hK14	1,6607	0,0429	HAVCR2	-2,4468	0,0022
DRAXIN	1,6547	0,0226	CKAP4	-2,3793	0,0008
NCAM1	1,6306	0,0012	PLXNB1	-2,3572	0,0015
F11	1,5723	0,0109	NINJ1	-2,3018	0,0004
CNDP1	1,5685	0,0117	TNFRSF6B	-2,24	0,0093
TIMP4	1,5269	0,0151	CLM-1	-2,2069	0,0188
NCAN	1,5261	0,0216	CD74	-2,2017	0,0012
WNT9A	1,5125	0,0206	ENTPD2	-2,1935	0,0084
MFAP5	1,4911	0,0342	PREB	-2,1563	0,0115
CCL28	1,4765	0,0365	CCL19	-2,1313	0,0252
GALNT10	1,4483	0,0079	SIGLEC1	-2,0772	0,0067
VEGFD	1,4176	0,0439	Gal-4	-2,0631	0,0322
DNER	1,4054	0,0481	HNMT	-2,0614	0,0081
CRH	1,4003	0,0285	HTRA2	-2,0308	0,002
CCL11	1,3644	0,0126	VSIG4	-2,0226	0,0258

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
PAM	1,3347	0,0078	IL-1RT2	-2,0162	0,013
LY75	1,3276	0,0287	TNF-R2	-2,0135	0,0104
CCL11	1,3163	0,0439	IL-18R1	-2,0003	0,0005
KLK10	1,2844	0,0448	SIRPB1	-1,9684	0,02
			TNFRSF10 A	-1,9427	0,0055
			AHCY	-1,8767	0,038
			DSC2	-1,8695	0,0132
			IL12RB1	-1,8353	0,0184
			TNFRSF10 A	-1,8332	0,0075
			LILRB4	-1,832	0,0435
			TRAIL-R2	-1,8307	0,0191
			EPHA2	-1,7981	0,0105
			U-PAR	-1,7842	0,0224
			LAIR1	-1,7352	0,0179
			SEMA4C	-1,7209	0,0178
			CLEC7A	-1,7189	0,0411
			ANGPTL4	-1,7097	0,0494
			RTN4R	-1,6966	0,0441
			CD163	-1,6749	0,013
			VCAM1	-1,6662	0,0161
			COL4A1	-1,663	0,0168
			PDCD1	-1,6537	0,0108
			IFN-гамма- R1	-1,6515	0,0152
			IL-1ra	-1,6115	0,021
			CCL15	-1,6016	0,0159
			TGM2	-1,5838	0,0286
			DAG1	-1,58	0,0345
			NECTIN2	-1,5594	0,049
			PILRA	-1,5248	0,0281

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
			PD-L1	-1,5023	0,0147
			SIGLEC7	-1,4749	0,0364
			PRDX6	-1,4644	0,0461
			DLL1	-1,4438	0,0003
			EDIL3	-1,2737	0,0246
			THBS2	-1,2257	0,0104
			SPON2	-1,212	0,0024

В общей сложности было идентифицировано 89 белков из таблицы 11, которые не модулировали у субъектов с полным клиническим ответом между исходным уровнем (сутки 1) и сутки28. Таблица 12 представляет обновленный список белков, первоначально показанный в примере 2, таблице 6. Эти белки обозначены как базовые прогностические биомаркеры.

Таблица 12. Белки из таблицы 11, которые стабильно экспрессировались у субъектов с полным клиническим ответом в период с 1 по 28 сутки

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
Белок	Кратность изменения (C1 против C28)	Исходное значение P (C1 против C28)	Белок	Кратность изменения (C1 против C28)	Исходное значение P (C1 против C28)
PON3	1,3014	0,0529	IL8	1,6324	0,0814
CNTN1	1,1978	0,0872	HAOX1	1,5747	0,09
IGFBP3	1,1493	0,1918	ENPP7	1,4178	0,1392
LEP	1,133	0,5306	ACE2	1,301	0,072
Notch 3	1,1259	0,1626	SULT2A1	1,2251	0,42
TN-R	1,1234	0,2461	MCP-3	1,1945	0,3631
HSD11B1	1,1146	0,3215	CES1	1,1821	0,2881
FAM19A5	1,0841	0,4593	MFGE8	1,1591	0,3239
NCAN	1,0838	0,1333	PLXNB1	1,1347	0,069
F11	1,0834	0,2439	TNFRSF10 A	1,1052	0,2863
GDF-8	1,0733	0,6406	CCL15	1,1003	0,3286

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
CCL28	1,0625	0,2987	TNFRSF10 A	1,0972	0,2337
GALNT10	1,0608	0,3706	SEMA4C	1,079	0,4031
BCAN	1,0439	0,6251	PREB	1,0663	0,2
TIMP4	1,0265	0,8344	NFATC3	1,0623	0,7203
CRISP2	1,0244	0,7055	CCL19	1,0575	0,9296
CD207	1,0177	0,9042	DLL1	1,0479	0,5388
WNT9A	1,0058	0,9334	ENTPD2	1,0197	0,7027
MBL2	-1,439	0,0693	IL-4RA	1,0166	0,8889
EN-RAGE	-1,3322	0,1832	EPHA2	1,0139	0,8348
TWEAK	-1,2551	0,1314	FOSB	1,0051	0,9581
CR2	-1,1488	0,312	CXCL10	-1,6949	0,2429
MFAP5	-1,1215	0,1239	VAMP5	-1,3344	0,0888
KIT	-1,0943	0,3754	ALDH3A1	-1,292	0,1504
GH	-1,0614	0,7936	MVK	-1,2699	0,0932
PFKM	-1,052	0,5545	IL12RB1	-1,2335	0,1735
CDSN	-1,05	0,6182	CALCA	-1,2293	0,4153
CRH	-1,0445	0,6559	AHCY	-1,1994	0,1462
GCP5	-1,0404	0,6364	PRSS2	-1,1946	0,2577
KLK6	-1,0386	0,6672	LILRB4	-1,1845	0,114
DRAXIN	-1,0356	0,6586	DDAH1	-1,1714	0,1479
			IL-1ra	-1,1696	0,2023
			NECTIN2	-1,1579	0,1167
			PDCD1	-1,1485	0,0783
			CD74	-1,1483	0,1266
			PD-L1	-1,1361	0,181
			REG3A	-1,1314	0,1677
			CA5A	-1,1295	0,5551
			N2DL-2	-1,1284	0,2413
			CDCP1	-1,1249	0,5025
			U-PAR	-1,0962	0,2869
			SIGLEC7	-1,0923	0,3111

Повышенная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью			Пониженная регуляция при ПО по сравнению с ПЗ/смертью		
			ANGPTL4	-1,088	0,618
			ALDH1A1	-1,0791	0,6027
			SPINK1	-1,0709	0,7767
			HTRA2	-1,0707	0,4567
			PRDX6	-1,061	0,5849
			IL-1RT2	-1,0504	0,6889
			IGFBP-1	-1,0455	0,8818
			HNMT	-1,0338	0,5282
			TRAIL-R2	-1,0337	0,6738
			CXADR	-1,0305	0,484
			CTSL1	-1,0288	0,8442
			IFN-гамма-R1	-1,0268	0,6494
			IL-18R1	-1,0192	0,5615
			KRT19	-1,0142	0,9196
			KYNU	-1,0138	0,9268
			TGM2	-1,0122	0,9074

Пример 6: Характеристика экспрессии белка во время курса лечения

Продольные различия в экспрессии белка анализировали, оценивая образцы плазмы от исходного уровня/скрининга и на 28 сутки. Были идентифицированы белки, которые значительно модулировались лечением между скринингом/исходным уровнем и 28-ми сутками у субъектов с клиническим ответом, включая пациентов с ПО, ОХЧО и ЧО (N=19). Всего было идентифицировано 353 белка, которые показаны в таблице 13. Из этого списка 105 белков были значительно повышены, а 248 белков были значительно снижены между исходным уровнем и 28 сутками. Список белков в таблице 13 включает белки, включенные в пример 2, таблицу 5, и включает белки, модулируемые лечением у пациентов с ПО, ОХЧО и ЧО. В таблице 13 указаны биомаркеры терапевтического ответа.

Таблица 13. Белки, значимо модулированные у лиц с клиническим ответом (ПО, ОХЧЛ, ЧО; n=19) между исходным уровнем и 28 сутками

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
Белок	Кратность изменения	Исходное значение P	Белок	Кратность изменения	Исходное значение P

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
TMPRSS15	3,0633	7,04E -07	INPPL1	-1,7131	8,25E + -06
CCL11	1,3146	4,74E -06	LAT2	-1,7755	1,01E -05
FAM3B	1,7951	1,23E -05	CLEC7A	-1,8103	1,39E -05
MMP7	1,3986	2,15E -05	PPP1R9B	-1,6445	2,13E -05
NCAM1	1,3216	9,44E -05	NEMO	-1,7984	2,56E -05
Gal-3	1,3504	0,0001	SH2B3	-1,7273	3,46E -05
CCL25	2,106	0,0001	BCR	-1,8219	5,51E -05
THPO	1,867	0,0002	CD5	-1,9942	6,02E -05
CCL11	1,2818	0,0003	DNAJB1	-1,7332	8,26E -05
hK14	1,5574	0,0004	CCL17	-3,059	8,32E -05
KIM1	1,7741	0,0004	ITGB2	-1,6877	8,97E -05
Flt3L	2,3423	0,0004	BANK1	-2,0084	0,0001
PLIN1	2,4338	0,0005	TPSAB1	-1,9835	0,0001
SPON2	1,095	0,0006	YES1	-1,9824	0,0001
Gal-4	1,4274	0,0006	LAMP3	-1,7705	0,0001
FABP4	1,6926	0,0006	GM-CSF-R- альфа	-1,4489	0,0001
DNER	1,2957	0,0007	CNTNAP2	-1,3091	0,0001
GAL	1,6888	0,0008	ZBTB16	-1,9166	0,0002
KIM1	1,757	0,0009	CD163	-1,7206	0,0002
CPM	1,1479	0,0011	TXLNA	-1,5277	0,0002
VWC2	1,3331	0,0011	MEPE	-1,4941	0,0002
PPY	1,9703	0,0012	BACH1	-1,4794	0,0002
PAM	1,1653	0,0014	MAX	-1,449	0,0002
PVR	1,1964	0,0015	NFKBIE	-1,2885	0,0002
SERPINA5	1,2683	0,0015	hOSCAR	-1,2603	0,0002
ST3GAL1	1,3415	0,0016	LAT	-2,049	0,0003
CST5	1,3521	0,002	PTPRJ	-1,7421	0,0003
CES2	1,4212	0,0022	SIRT2	-1,6014	0,0003
CNDP1	1,3856	0,0024	SIRPB1	-1,3991	0,0003
CX3CL1	1,5454	0,0024	AXIN1	-1,8046	0,0004

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
HO-1	1,3293	0,0028	EIF4G1	-1,5969	0,0004
PRELP	1,1833	0,0029	PTX3	-1,5567	0,0004
ADM	1,2035	0,003	TRIM5	-1,4743	0,0004
VSIG2	1,2163	0,0031	IDUA	-1,3887	0,0004
FABP2	3,5893	0,0031	NCF2	-2,4951	0,0005
CEACAM5	1,6422	0,0039	SELP	-1,9244	0,0005
SLITRK2	1,2986	0,004	ARHGEF12	-1,8347	0,0005
MCP-1	1,6302	0,0044	CASP-3	-1,787	0,0005
NTRK3	1,2526	0,0045	CD27	-1,6873	0,0005
CLUL1	1,3108	0,0046	MAP4K5	-1,658	0,0005
CXCL16	1,2028	0,0053	DAPP1	-1,3805	0,0005
SCF	1,4714	0,0056	PRDX5	-2,0131	0,0006
TMPRSS5	1,3307	0,0057	TLT-2	-1,8372	0,0006
REG4	2,1118	0,0059	PARK7	-1,4104	0,0006
hK11	1,2975	0,0061	IL2-RA	-2,2452	0,0007
SCF	1,3943	0,0061	FOXO1	-1,3557	0,0007
SCGB3A1	1,5691	0,0061	ST1A1	-1,9523	0,0008
DKKL1	1,1495	0,0071	GRAP2	-1,6468	0,0008
NEP	1,8376	0,0077	NBN	-1,5879	0,0008
CPA2	1,7185	0,0088	CD93	-1,3029	0,0008
Ep-CAM	1,403	0,0089	FCGR2A	-1,5278	0,0009
THBS2	1,0963	0,0091	DCTN1	-1,4726	0,0009
GPNMB	1,2117	0,0092	IRF9	-1,4384	0,0009
ITGB5	1,229	0,0104	HAVCR2	-1,312	0,0009
GT	1,8699	0,0104	CD84	-1,7208	0,001
APLP1	1,4933	0,0117	STX8	-1,4796	0,001
TACSTD2	1,1931	0,0119	LY9	-1,4447	0,001
NINJ1	1,2723	0,012	ZBTB16	-1,9288	0,0011
SCF	1,4058	0,0123	CD200R1	-1,4752	0,0011
REN	1,4074	0,0137	TOP2B	-1,7634	0,0012
GCG	1,8922	0,0137	THY 1	-1,2913	0,0012
SERPINA9	1,5418	0,0151	PRKRA	-1,2761	0,0012

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
KAZALD1	1,2609	0,0154	ITGB1BP2	-1,8787	0,0013
SERPINA12	1,567	0,0155	CD48	-1,6022	0,0013
PODXL	1,2014	0,0163	CD244	-1,5176	0,0014
AMN	1,2517	0,017	HCLS1	-1,455	0,0014
IGF1R	1,2432	0,0171	MPO	-1,8431	0,0015
LTBP2	1,1874	0,0175	SIT1	-1,5501	0,0015
ANGPTL3	1,2673	0,0177	ICAM3	-1,464	0,0015
SCARA5	1,1342	0,0179	SOST	-1,3214	0,0015
B4GAT1	1,2795	0,0179	DDX58	-1,6381	0,0016
ROBO2	1,249	0,0181	TNF-R2	-1,5017	0,0016
PDGFC	1,223	0,0199	TRAF2	-1,4472	0,0016
CA12	1,247	0,0199	SMAD1	-1,3807	0,0016
DDC	1,5485	0,0203	LAIR-2	-1,8117	0,0017
EDIL3	1,12	0,0237	PIK3AP1	-1,7193	0,0018
XPNPEP2	1,285	0,0268	VSIG4	-1,5046	0,0018
PRTG	1,1026	0,0278	SIGLEC10	-1,4974	0,0019
NQO2	1,0895	0,0282	CD6	-1,758	0,002
AMBP	1,1635	0,0282	SKAP1	-1,8075	0,0021
ERBB2	1,1968	0,0283	FCRL5	-1,3113	0,0021
IL6	2,0047	0,0286	CD177	-1,768	0,0022
IL6	1,8649	0,0297	KLRD1	-1,8117	0,0023
MCP-1	1,4322	0,0301	ERBB2IP	-1,7337	0,0023
VEGFD	1,147	0,0314	MILR1	-1,3829	0,0023
GDF-2	1,3656	0,0326	MIF	-1,7486	0,0024
MUC-16	1,6356	0,0334	SNAP23	-1,5751	0,0024
KLK10	1,2102	0,0341	NUB1	-1,4966	0,0025
FAM3C	1,3109	0,0341	TIGAR	-1,3733	0,0026
uPA	1,1411	0,0346	STAMPB	-1,3721	0,0026
IL6	1,7278	0,0347	DSC2	-1,3652	0,0028
AGR2	1,4472	0,0376	LAIR1	-1,3173	0,0028
METRNL	1,2013	0,039	FKBP1B	-1,9994	0,0029
RTN4R	1,195	0,0391	RASSF2	-1,5477	0,003

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
IGF2R	1,1734	0,0395	FATC1	-1,5044	0,0031
NTRK2	1,118	0,0399	CBL	-1,7183	0,0033
ITGB6	1,152	0,0422	фрагмент фрагмента Fc рецептора II- b IgG	-1,3893	0,0033
SCARF2	1,1639	0,0422	GLO1	-1,2571	0,0034
SCGB3A2	1,3677	0,0439	PVALB	-2,0291	0,0035
RGMB	1,1254	0,0449	SCAMP3	-1,7405	0,0035
EZR	1,1031	0,0454	SLAMF8	-1,492	0,0035
PROC	1,243	0,0456	STX16	-1,4673	0,0035
ФУРИН	1,2365	0,0464	TNF-R1	-1,3972	0,0035
PIgR	1,1476	0,049	DFFA	-1,31	0,0038
SMOC2	1,2842	0,0494	PPP1R2	-1,3339	0,0039
			ANG-1	-1,7898	0,004
			CCL5	-1,6357	0,0044
			MAP2K6	-1,8184	0,0046
			CRKL	-1,8003	0,0047
			CD38	-1,4181	0,0048
			CXCL5	-1,7254	0,0052
			PILRA	-1,2582	0,0052
			IRAK1	-1,2986	0,0053
			CA13	-1,8816	0,0054
			STX6	-1,4715	0,0055
			PRTN3	-1,7658	0,0056
			IL-5R-альфа	-1,6599	0,0058
			ESM-1	-1,4178	0,0058
			EGLN1	-1,3184	0,0062
			CLEC1B	-1,7033	0,0063
			TYMP	-1,7313	0,0066
			SNAP29	-1,6325	0,0067
			Субъединица	-1,6021	0,0069

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
			A PDGF		
			TNFRSF11A	-1,3519	0,007
			gal-8	-1,3154	0,007
			GCNT1	-1,3034	0,0071
			STK4	-1,8393	0,0072
			TNC	-1,6915	0,0073
			THBS4	-1,7307	0,0075
			CLEC4D	-1,7084	0,0076
			SIGLEC6	-1,9024	0,0078
			WASF1	-1,5354	0,0078
			WAS	-2,133	0,0079
			COMT	-1,4304	0,0082
			RETN	-1,8687	0,0084
			SH2D1A	-1,1574	0,0084
			RNASE3	-2,6612	0,0087
			PAR-1	-1,2074	0,0088
			CD69	-1,7621	0,0089
			SIGLEC1	-1,3842	0,0089
			FR-гамма	-1,2115	0,009
			ADAM 8	-1,3896	0,0091
			AZU1	-2,0976	0,0093
			AREG	-1,5881	0,0093
			SDC4	-1,4678	0,0094
			DCTN2	-1,5624	0,0096
			BID	-1,382	0,0097
			RELT	-1,3317	0,0099
			CLEC5A	-1,3618	0,0102
			APEX1	-1,5431	0,0103
			PSP-D	-1,2426	0,0106
			FGR	-1,4406	0,0108
			SELE	-1,5291	0,0112
			SELL	-1,4428	0,0112

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
			MESDC2	-1,7056	0,0114
			IQGAP2	-1,5317	0,012
			AREG	-1,5142	0,0121
			CRTAM	-1,5805	0,0124
			LILRB2	-1,2555	0,0126
			TANK	-1,3124	0,0127
			CPXM1	-1,4779	0,0131
			ARSB	-1,3432	0,0131
			SLAMF1	-1,2218	0,0133
			PEBP1	-1,307	0,0135
			STIP1	-1,2812	0,0144
			субъединица B PDGF	-1,9124	0,0145
			SCARF1	-1,3509	0,0146
			DEFA1	-1,9173	0,0148
			EPHB4	-1,2339	0,015
			ARHGAP1	-1,6039	0,0155
			CLM-1	-1,3921	0,0156
			DAB2	-1,2548	0,0158
			LYN	-1,2337	0,0158
			CASP-8	-1,4795	0,016
			APBB1IP	-1,4021	0,0161
			ANXA11	-1,3456	0,0167
			ICAM1	-1,354	0,017
			PRKCQ	-1,3251	0,0171
			VCAM1	-1,2102	0,0173
			HDGF	-1,3392	0,0174
			CD2AP	-1,3188	0,0175
			TNFRSF6B	-1,3504	0,0177
			CLEC1A	-1,2841	0,0179
			TNFRSF14	-1,2658	0,0179
			TACC3	-1,7676	0,0181

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
			MMP-1	-1,4112	0,0186
			NRP1	-1,1237	0,0187
			ZBTB17	-1,2333	0,0189
			NADK	-1,3493	0,019
			PLXNA4	-1,405	0,0193
			MMP-9	-1,9306	0,0198
			NCR1	-1,3726	0,0202
			AMIGO2	-1,1962	0,0202
			FES	-1,4934	0,0204
			CD79B	-1,2372	0,0206
			TNXB	-1,156	0,0216
			TXNDC5	-1,4081	0,0217
			TRANCE	-1,4034	0,0222
			ARG1	-1,3036	0,0225
			PCDH17	-1,232	0,0228
			LRMP	-1,6365	0,0231
			C1QTNF1	-1,2979	0,0231
			CLM-6	-1,1356	0,0232
			CKAP4	-1,1904	0,0237
			APP	-1,5208	0,0244
			PGLYRP1	-1,6181	0,0255
			LILRA5	-1,342	0,0271
			CLEC10A	-1,274	0,028
			NMNAT1	-1,4212	0,0286
			IL-6RA	-1,1901	0,0287
			ATG4A	-1,3651	0,0289
			TIMP1	-1,2337	0,029
			COCH	-1,22	0,0294
			DKN1A	-1,4302	0,0303
			CD1C	-1,5651	0,0305
			DECR1	-1,4327	0,0316
			DAG1	-1,2406	0,0317

Повышенная экспрессия от исходного уровня до 28 суток			Пониженная экспрессия от исходного уровня до 28 суток		
			IGFBP-2	-1,2058	0,0321
			RET	-1,4592	0,0329
			GSAP	-1,4153	0,0338
			PILRB	-1,3019	0,0338
			CLEC6A	-1,3248	0,0343
			PECAM-1	-1,2009	0,0347
			PXN	-1,329	0,0359
			ADGRG1	-1,1823	0,0378
			DPP7	-1,1582	0,038
			TDRKH	-1,2785	0,0385
			Siglec-9	-1,1514	0,0387
			CD40-L	-1,5868	0,0388
			VEGFC	-1,1727	0,04
			LYVE1	-1,227	0,0403
			FADD	-1,546	0,041
			FCRL1	-1,3733	0,0416
			EGF	-1,7729	0,0419
			HGF	-1,5542	0,0426
			GZMH	-1,494	0,0428
			CLEC4G	-1,1865	0,045
			LY75	-1,1401	0,0452
			PRDX3	-1,199	0,0465
			COL4A1	-1,2699	0,0466
			CEACAM8	-1,6177	0,0471
			SEMA7A	-1,1335	0,0475
			NUDT5	-1,5449	0,0476
			FCRL6	-1,3556	0,0476
			PAPPA	-1,3491	0,0485
			FASLG	-1,3614	0,0486
			GRN	-1,2448	0,0486
			MATN3	-1,3384	0,049

Пример 7: Уровни экспрессии белка для выбранных биомаркеров в популяциях с

полным клиническим ответом и прогрессирующими заболеваниями/смертями

Целевой протеомный анализ MCP-3 (CCL7), Reg3A, TNFRSF6B, SCF, CXCL10, IL-8, ST2, CALCA, TNF-R1, IL-6, CCL19, IL-2Ra и PON3 был проведен с использованием платформы анализа расширения близости OLINK. В таблице 14 представлена информация об экспрессии для каждого из белков в группах «полный клинический ответ» (ПО) и «прогрессирующее заболевание/смерть (ПЗ/смерть)». Для каждого белка таблица 14 включает медианный и средний уровни экспрессии белка (пг/мл) в каждой группе, стандартную ошибку, диапазон и статистические различия между группами ПО и ПЗ/смерть. Статистические различия между группами были выявлены с помощью непарного Т-теста.

Таблица 14: Экспрессия белка в популяциях с полным клиническим ответом и прогрессирующим заболеванием/смертью

Аналит	ПО (N=10) (пг/мл)				ПЗ/смерть (N=7) (пг/мл)				значение р (непарный t-тест)
	медиана	среднее значение	SEM	диапазон	медиана	среднее значение	SEM	диапазон	
MCP-3 (CCL7)	2,343	2,613	0,4318	0,7949-4,862	16,66	21,35	5,705	3,907-42,27	0,0013
Reg3A	4150	9252	3597	728,8-28209	49259	47951	8907	19613-81454	0,0006
TNFRSF6B	159	184,7	26,38	67,97-308,7	413,6	411,9	72,41	203-681,7	0,0043
SCF	627,6	639	90,92	185,2-1171	318,4	283,7	38,16	151,2-398,6	0,0071
CXCL10	200,6	307,2	81,94	96,17-879,4	941,8	920,4	231,6	147,6-1991	0,0121
IL-8	5,332	9,346	2,458	2,629-23	42,87	54,49	17,53	15,03-155,7	0,0079
ST2	47037	70902	19650	24630-205075	142056	163519	38569	55016-318173	0,0339
CALCA	1456	1826	392,6	858,5-5026	3130	5996	2494	1375-19759	0,0669
TNF-R1	9199	8822	1056	3713-15630	12659	13129	1265	10015-20208	0,0195

IL-6	1,068	0,9521	0,172 4	0,1551- 1,791	3,75 3	7,156	4,24	0,9551- 32,2	0,0969
CCL19	439,1	484,9	80,79	156,5- 973,4	103 6	1751	663, 3	203,6- 5450	0,0377
IL-2Ra	355	469,8	94,9	63,64- 1178	612, 6	577,4	96,4 3	213,8- 856,9	0,4771
PON3	386584	438566	6142 6	254507- 885782	937 02	148321	3716 2	50041- 284920	0,0025

Другие варианты осуществления

Хотя настоящее изобретение было изложено в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в рамках объема следующей формулы изобретения.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), включающий применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий исходную концентрацию белка CALCA и/или белка REG3A в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже, чем в контроле.

2. Способ по п. 1, в котором ранее было определено, что субъект-человек имеет

(i) исходную концентрацию по меньшей мере одного дополнительного белка, выбранного из группы, состоящей из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, AHCY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU, TGM2 и MCP-3 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже, чем в контроле, и/или

(ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 и DRAXIN в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая выше, чем в контроле.

3. Способ по п. 1, в котором ранее было определено, что субъект-человек имеет

(i) исходную концентрацию по меньшей мере одного дополнительного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2, IL-18R1 и MCP-3 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 и CR2 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая выше, чем в контроле.

4. Способ по п. 1, в котором ранее было определено, что субъект-человек имеет (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного дополнительного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP и MBL2 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая выше, чем в контроле.

5. Способ по п. 1, в котором ранее было определено, что субъект-человек имеет (i) исходную концентрацию по меньшей мере одного дополнительного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая ниже, чем в контроле, и/или (ii) исходная концентрация по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3 и LEP в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, которая выше, чем в контроле.

6. Способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), включающий:

предоставление биологического образца, полученного от субъекта-человека;

измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, белка CALCA и/или белка REG3A; и

применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK.

7. Способ по п. 6, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, AH CY, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU, TGM2 и MCP-3, и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 и DRAXIN; и

применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK.

8. Способ по п. 6, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2, IL-18R1 и MCP-3, и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 и CR2; и

применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK.

9. Способ по п. 6, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1,

CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1, и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP и MBL2; и применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK.

10. Способ по п. 6, дополнительно включающий:

измерение в биологическом образце пониженной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1, и/или повышенной концентрации, по сравнению с контролем, по меньшей мере, одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3 и LEP; и

применение в отношении субъекта-человека терапии, содержащей ингибитор JAK.

11. Способ по любому из пп. 1 или 10, в котором второй терапевтический агент вводят субъекту-человеку в комбинации с ингибитором JAK.

12. Способ по п. 11, в котором второй терапевтический агент представляет собой кортикостероид, метотрексат, циклоспорин, микофенолятмофетил, такролимус, сиролимус, эверолимус, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб, циклофосфамид, ибрутиниб, иматиниб, инфликсимаб, этанерцепт, тоцилизумаб, алемтузумаб, базиликсимаб, даклизумаб, ритуксимаб, денилейкин дифтитокс, пентостатин, циклоспорин, талидомид, галофугинон, гидроксихлорохин или мезенхимальные стволовые клетки.

13. Способ по п. 11, в котором второй терапевтический агент представляет собой кортикостероид.

14. Способ по п. 13, в котором кортикостероид представляет собой метилпреднизолон или преднизон.

15. Способ прогнозирования ответа субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или имеющего риск развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), на терапию, содержащую ингибитор JAK, при этом способ включает:

предоставление биологического образца, полученного от субъекта до терапии, содержащей ингибитор JAK; и

измерение концентрации белка CALCA и/или белка REG3A в биологическом образце,

причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, CALCA и/или REG3A, соответственно, позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

16. Способ по п. 15, дополнительно включающий:

измерение концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6, DRAXIN, IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB,

NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, АНСУ, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU, TGM2 и MCP-3 в биологическом образце,

причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, CALCA и/или REG3A и:

(i) пониженная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из IL8, HAOX1, ENPP7, ACE2, SULT2A1, CES1, MFGE8, PLXNB1, TNFRSF10A, CCL15, SEMA4C, PREB, NFATC3, CCL19, DLL1, ENTPD2, IL-4RA, EPHA2, FOSB, CXCL10, VAMP5, ALDH3A1, MVK, IL12RB1, АНСУ, PRSS2, LILRB4, DDAH1, IL-1ra, NECTIN2, PDCD1, CD74, PD-L1, CA5A, N2DL-2, CDCP1, U-PAR, SIGLEC7, ANGPTL4, ALDH1A1, SPINK1, HTRA2, PRDX6, IL-1RT2, IGFBP-1, HNMT, TRAIL-R2, CXADR, CTSL1, IFN-гамма-R1, IL-18R1, KRT19, KYNU или TGM2, и/или

(ii) повышенная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из PON3, CNTN1, IGFBP3, LEP, Notch 3, TN-R, HSD11B1, FAM19A5, NCAN, F11, GDF-8, CCL28, GALNT10, BCAN, TIMP4, CRISP2, CD207, WNT9A, MBL2, EN-RAGE, TWEAK, CR2, MFAP5, KIT, GH, PFKM, CDSN, CRH, GCP5, KLK6 или DRAXIN

позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

17. Способ по п. 15, дополнительно включающий:

измерение концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2, CR2, HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2, IL-18R1 и MCP-3 в биологическом образце,

причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, CALCA и/или REG3A и:

(i) пониженная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере, одного из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19, ALDH1A1, CES1, KYNU, IL-4RA, CDCP1, MVK, FOSB, NFATC3, N2DL-2, DDAH1, IGFBP-1, ALDH3A1, CXADR, PLXNB1, CD74, ENTPD2, PREB, CCL19, HNMT, HTRA2, IL-1RT2, IL-18R1 или MCP-3, и/или

(ii) повышенная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из PON3, LEP, MBL2, GH, GDF-8, EN-RAGE, CRISP2 или CR2

позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

18. Способ по п. 15, дополнительно включающий:

измерение концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы,

состоящей из PON3, LEP, MBL2, HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 и ALDH1A1 в биологическом образце, причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, CALCA и/или REG3A и:

(i) пониженная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5, SPINK1, ENPP7, ACE2, CTSL1, PRSS2, CXCL10, MFGE8, KRT19 или ALDH1A1, и/или

(ii) повышенная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из PON3, LEP или MBL2

позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

19. Способ по п. 15, дополнительно включающий:

измерение концентрации по меньшей мере одного белка, выбранного из группы, состоящей из PON3, LEP, HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5 и SPINK1 в биологическом образце,

причем пониженная концентрация, по сравнению с контролем, CALCA и/или REG3A и:

(i) пониженная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из HAOX1, CA5A, IL8, SULT2A1, VAMP5 или SPINK1, и/или

(ii) повышенная концентрация по сравнению с контролем по меньшей мере одного из PON3 или LEP

позволяет прогнозировать, что субъект ответит на терапию, содержащую ингибитор JAK.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором контроль представляет собой предварительно установленное пороговое значение.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором контроль представляет собой концентрацию белка в образце или образцах, полученных от одного или более субъектов, которые не ответили на лечение ингибитором JAK.

22. Способ по любому из пп. 1-21, где РТПХ представляет собой острую РТПХ.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где биологический образец представляет собой кровь, сыворотку или плазму.

24. Способ по любому из пп. 1-22, где биологический образец представляет собой кровь, сыворотку, плазму, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, слезную жидкость или пот.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где концентрацию CALCA и/или REG3A измеряют иммунологическим методом.

26. Способ по п. 25, где иммунологический метод выбран из группы, состоящей из твердофазного иммуноферментного анализа, иммуноферментного анализа, радиоиммуноанализа, хемилюминесцентного иммуноанализа, электрохемилюминесцентного иммуноанализа, латексного турбидиметрического

иммуноанализа, латексного фотометрического иммуноанализа, иммунохроматографического анализа и вестерн блоттинга.

27. Способ по любому из пп. 1-24, где концентрацию CALCA и/или REG3A измеряют масс-спектрометрией.

28. Способ по любому из пп. 1-27, где ингибитор JAK представляет собой итацитиниб.

29. Способ по любому из пп. 1-27, где ингибитор JAK представляет собой 4-[3-(цианометил)-3-(3',5'-диметил-1H,1'H-4,4'-бипиразол-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид или его фармацевтически приемлемую соль, или ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1H-имидазо[4,5-д]тиено[3,2-б]пиридин-1-ил}тетрагидро-2H-пиран-2-ил)ацетонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

По доверенности

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202393239**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

G01N 33/68 (2006.01)**A61P 37/06** (2006.01)

СПК:

G01N 33/68**A61P 37/06**

G01N 2800/245

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

A61P 37/06, G01N 33/68

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, PATENTSCOPE, RUPAT, PubMed**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2013066369 A2 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN и др.) 2013-05-10 Описание: [0009],[0013], [0017], [00163]	1 - 29
A	FERRARA JL et al. Regenerating islet-derived 3-alpha is a biomarker of gastrointestinal graft-versus-host disease. BLOOD, 2011, Vol. 118, No. 25, p. 6702-6708. doi:10.1182/blood-2011-08-375006 Abstract, рисунок 1	1 - 29
A	WO 2016123334 A1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH & TECHNOLOGY CORPORATION) 2016-08-04 Описание: [0108], [0123]	1 - 29
A	MORI Y et al. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis. BONE MARROW TRANSPLANT, 2016, Vol. 51, No.12, p.1584-1587 doi:10.1038/bmt.2016.256 Abstract	1 - 29
A	COCHO L et al. Biomarkers in Ocular Chronic Graft Versus Host Disease: Tear Cytokine- and Chemokine-Based Predictive Model. INVEST OPHTHALMOL VIS SCI, 2016, Vol.57, No.2, p.746-758. doi:10.1167/iovs.15-18615 Abstract, Таблица 3	1 - 29

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

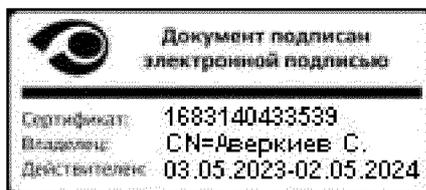
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 26 марта 2024 (26.03.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202393239

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	BLIJLEVENS N et al. Procalcitonin does not discriminate infection from inflammation after allogeneic bone marrow transplantation. CLIN DIAGN LAB IMMUNOL, 2000, Vol.7, No.6, p.889-892 doi:10.1128/CDLI.7.6.889-892.2000 Abstract	1 - 29