

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090459 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.29

(22) Дата подачи заявки
2018.08.07

(51) Int. Cl. A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ФАРНЕЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ

(31) 62/542,202; 62/596,339; 62/630,686;
62/646,292

(32) 2017.08.07; 2017.12.08; 2018.02.14;
2018.03.21

(33) US

(86) PCT/US2018/045478

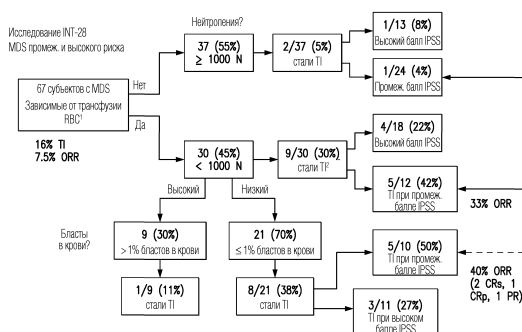
(87) WO 2019/032489 2019.02.14

(71) Заявитель:
КУРА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гвальберто Антонио (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к области терапии злокачественных опухолей. Конкретно, настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, имеющего клинические признаки хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включая нейтропению, изолированную нейтропению, низкий процент бластов в периферической крови в присутствии или в отсутствие высокого процента бластов в костном мозге и/или низкое соотношение бластов в периферической крови и бластов в костном мозге с использованием ингибитора фарнезилтрансферазы (FTI), включающим определение того, является ли субъект, вероятно, способным отвечать на лечение FTI, на основании гематологических характеристик, указывающих на хоминг в костном мозге миелоидных клеток.



202090459

A1

A1

202090459

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561363ЕА/041

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ФАРНЕЗИЛТРАНСФЕРАЗЫ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет Предварительной патентной заявки США No. 62/542202, поданной 7 августа 2017 г.; Предварительной патентной заявки США No. 62/596339, поданной 8 декабря 2017 г.; Предварительной патентной заявки США No. 62/630686, поданной 14 февраля 2018 г.; и Предварительной патентной заявки США No. 62/646292, поданной 21 марта 2018 г., полное содержание каждой из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области терапии злокачественных опухолей. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественных опухолей, с использованием ингибиторов фарнезилтрансферазы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Стратификация популяций пациентов для улучшения частоты терапевтического ответа становится все более ценной при управлении клиническим течением заболевания у пациентов с злокачественными опухолями. Ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI) представляют собой лекарственные средства, полезные для лечения злокачественных опухолей, таких как периферическая Т-клеточная лимфома («PTCL»), миелодиспластический синдром («MDS») или острый миелоидный лейкоз («AML»). Однако, пациенты по-разному отвечают на лечение FTI. Таким образом, способы прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, или способы отбора пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI представляют собой неудовлетворенную необходимость. Способы и композиции, представленные в настоящем описании, удовлетворяют эту необходимость и обеспечивают другие связанные преимущества.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с злокачественными опухолями отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для

определения того, что субъект имеет заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой нейтропению. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой генетическое заболевание или нарушение, включающее гиперактивность CXCR4 в костном мозге, такое как синдром WHIM или макроглобулинемия Вальденстрема.

[0005] Настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему злокачественную опухоль, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с злокачественными опухолями отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для определения того, что субъект имеет злокачественную опухоль, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой метастаз в костном мозге негематологической злокачественной опухоли.

[0006] Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующей CXCL12 злокачественной опухоли, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, и к способам увеличения

способности популяции пациентов с злокачественными опухолями отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для определения того, что субъект имеет экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[0007] Настоящее изобретение относится к способам лечения лимфомы, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лимфому, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего лимфому, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с лимфомой для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с лимфомой для лечения FTI, и к способам увеличения способности популяции пациентов с лимфомой отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лимфому для определения того, что субъект имеет лимфому, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ангиоиммуобластную Т-клеточную лимфому (AITL). В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[0008] Настоящее изобретение относится к способам лечения лейкоза, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лейкоз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего лейкоз, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с лейкозом для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с лейкозом для лечения FTI, и к способам увеличения способности популяции пациентов с лейкозом отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лейкоз, для определения того, что субъект имеет лейкоз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML (например, впервые диагностированный AML, рецидивирующий или невосприимчивый AML). В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[0009] Настоящее изобретение относится к способам лечения

миелодиспластического синдрома (MDS), ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего MDS, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с MDS для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с MDS для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с MDS отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего MDS, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет MDS, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[0010] Настоящее изобретение относится к способам лечения нейтропении, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему нейтропению, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего нейтропению, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с нейтропенией для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с нейтропенией для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с нейтропенией отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего нейтропению, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет нейтропению, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[0011] Настоящее изобретение относится к способам лечения миелофиброза, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему миелофиброз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего миелофиброз, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с миелофиброзом для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с миелофиброзом для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с миелофиброзом отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего миелофиброз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет миелофиброз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[0012] Настоящее изобретение относится к способам лечения макроглобулинемии Вальденстрема, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FТI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, отвечать на лечение FТI, к способам отбора пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема для лечения FТI, к способам стратификации пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема для лечения FТI и к способам увеличения способности популяции пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема отвечать на лечение FТI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет макроглобулинемию Вальденстрема, ассоциированную с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FТI представляет собой типифарниб.

[0013] Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома WHIM, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FТI субъекту, имеющему синдром WHIM, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего синдром WHIM, отвечать на лечение FТI, к способам отбора пациентов с синдромом WHIM для лечения FТI, к способам стратификации пациентов с синдромом WHIM для лечения FТI и к способам увеличения способности популяции пациентов с синдромом WHIM отвечать на лечение FТI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего синдром WHIM, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет синдром WHIM, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FТI представляет собой типифарниб.

[0014] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, имеющего заболевание или нарушение, включающим избирательное введение терапевтически эффективного количества FТI субъекту на основании того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включая (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC; (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и/или (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят субъекту также на основании того, что субъект имеет (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR2 и CXCR1), чем эталонное соотношение.

[0016] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет ANC 1000/мкл.

[0017] В некоторых вариантах осуществления, количество лейкоцитов (WBC) у субъекта выше нижнего предела нормального диапазона для контрольной группы здоровых. В некоторых вариантах осуществления, значение WBC составляет >2000/мкл.

[0018] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,03.

[0019] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, или 0,1%. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 1%.

[0020] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%.

[0021] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%, и процент бластов в образце крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, или 0,1%. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%, и эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 10%.

[0022] В некоторых вариантах осуществления, способ включает анализ ANC, BMR, количества бластов в периферической крови, количества бластов в костном мозге, экспрессии CXCL12, экспрессии CXCR4, соотношения экспрессии CXCL12 и HRAS или CXCR4, и/или соотношения экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 или CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR2 или CXCR1) в образце от субъекта до введения FTI субъекту.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец крови, биоптат опухоли, аспират или биоптат костного мозга, образец плазмы, образец сыворотки, образец клеток или образец ткани лимфатического узла. В некоторых

вариантах осуществления, образец представляет собой выделенные клетки.

[0024] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что ANC в образце ниже эталонного значения ANC. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1000/мкл.

[0025] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что количество лейкоцитов (WBC) в образце выше нижнего предела нормального диапазона для контрольной группы здоровых. В некоторых вариантах осуществления, значение WBC составляет >2000/мкл.

[0026] В некоторых вариантах осуществления, BMR в образце ниже эталонного значения BMR. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,03.

[0027] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что количество бластов в периферической крови в образце ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 1%.

[0028] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что количество бластов в костном мозге в образце выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%). В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%, и процент бластов в образце крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%, и эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 10%.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что уровень экспрессии белка, белковой фракции или РНК CXCL12 в образце выше эталонного уровня экспрессии CXCL12.

[0031] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение последовательности ДНК гена CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, последовательность гена CXCL12 представляет собой однонуклеотидный вариант (SNV)

или вариант 3-штрих нетранслируемой области (3' UTR) гена CXCL12.

[0032] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение последовательности ДНК CXCR4. В некоторых вариантах осуществления, последовательность ДНК CXCR4 содержит активирующую мутацию гена CXCR4.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, способ включает определение того, что соотношение уровня экспрессии CXCL12 и уровня экспрессии CXCR4 или соотношение уровня экспрессии CXCL12 и уровня экспрессии HRAS в образце превышает эталонное соотношение.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий злокачественную опухоль, имеет умеренную или тяжелую нейтропению.

[0035] В некоторых вариантах осуществления, субъект является зависимым от трансфузии до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способ является эффективным для перевода зависимого от трансфузии субъекта в независимого от трансфузии субъекта.

[0036] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому, лейкоз или метастаз в костном мозге негематологической злокачественной опухоли. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой впервые диагностированный AML. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий AML, представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (MDS). В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML). В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML). В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточный лейкоз.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб, арглабин, периллиловый спирт, SCH-66336, L778123, L739749, FTI-277, L744832, CP-609754, R208176, AZD3409 и BMS-214662. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0038] ФИГ. 1А. Иллюстративные результаты исследования типифарниба (INT-28) при промежуточном (промеж.) и высоком риске миелодиспластических синдромов (MDS)/хронического миеломоноцитарного лейкоза (CMML). CR: полные ответы; IPSS: Международная прогностическая балльная система; ORR: частота объективных ответов;

RBC: эритроцит; TI: независимый от трансфузии; N: нейтрофилы (клеток/мкл); BI: кровь.

[0039] ФИГ. 1В. Кривая рабочих характеристик приемника (ROC), иллюстрирующая чувствительность и специфичность нейтропении (абсолютного количества нейтрофилов (ANC) $\leq 1,1 \times 10^9$ клеток/л крови) для прогнозирования перехода к независимости от трансфузии после лечения типифарнибом зависимых от трансфузии пациентов с MDS/CMML.

[0040] ФИГ. 1С. Количества тромбоцитов и лейкоцитов с течением времени у иллюстративного субъекта с MDS/CMML с нейтропенией (ANC=400 клеток/мкл крови), подвергаемого терапии типифарнибом (300 мг bid, 3 недели лечения/1 неделя отдыха).

[0041] ФИГ. 2А. График, иллюстрирующий проценты бластов в костном мозге и крови у субъектов с AML (исследование СТЕР-20) с низкой (1-й тертиль, левый столбец), промежуточной (2-й тертиль, средний столбец) или высокой (3-й тертиль, правый столбец) экспрессией CXCL12 в костном мозге; сопутствующие схематические изображения иллюстрируют распределение лейкозных клеток между сосудистой сетью (количество бластов в периферической крови) и костным мозгом (BM; количество бластов в BM) у пациентов с AML с низкой экспрессией CXCL12 в BM (верхняя левая панель) или с высокой экспрессией CXCL12 в BM (нижняя левая панель).

[0042] ФИГ. 2В. Верхняя панель; вероятность выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании СТЕР20, подвергнутых терапии типифарнибом, с высоким процентом бластов в костном мозге (BMВ $\geq 40\%$) и низким процентом бластов в периферической крови (PB $< 1\%$), по сравнению с субъектами с AML, подвергнутых терапии типифарнибом, либо с низким процентом бластов в костном мозге (BMВ $< 40\%$), либо с высоким процентом бластов в периферической крови (PB $> 1\%$). Нижняя панель: Вероятность выживаемости с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании AML301 с высоким процентом бластов в костном мозге (BMВ $> 40\%$) и низким процентом бластов в периферической крови (PB $< 10\%$), подвергнутых терапии типифарнибом, по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (BSC, включая химиотерапию).

[0043] ФИГ. 2С. Вероятность выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследованиях СТЕР20 (верхняя панель) и AML301 (нижняя панель), подвергнутых терапии типифарнибом, с соотношением процента бластов в крови и процента бластов в костном мозге (соотношением бластов в крови и костном мозге, BMR) $\geq 0,1$.

[0044] ФИГ. 3А-Н. Вероятности выживаемости для подгрупп субъектов с AML с указанными WBC, ANC или уровнями тромбоцитов, подвергнутых введению типифарниба или эталонному лечению (BSC), с течением времени (суток): А: Все субъекты с WBC выше нижнего предела нормы ($2,1 \times 10^9$ клеток/л, WBC $> 2,1$); В: Субъекты с WBC $> 2,1$ и ANC $< 1,2$ ($1,2 \times 10^9$ клеток/л); С: WBC $> 2,1$ и ANC $< 1,0$; D: WBC $> 2,1$ и ANC $< 0,8$, фракция ANC WBC показана в скобках; E: WBC $< 2,1$ и ANC $< 0,6$; F: WBC $< 2,1$ и ANC $< 0,4$; G: (слева) ANC < 1 и WBC < 2 , по сравнению с (справа) ANC < 1 и WBC > 2 ; H:

(слева) $ANC < 1$ и количеством тромбоцитов < 50 ($50 \times 10^9/\text{л}$), по сравнению с (справа) $ANC < 1$ и количеством тромбоцитов > 50 .

[0045] ФИГ. 4А. Вероятности выживаемости для подгрупп субъектов с AML с указанными процентами бластов в костном мозге (MB) или процентами бластов в периферической крови (PB), подвергнутых введению типифарниба или эталонной терапии (BSC), с течением времени (суток).

[0046] ФИГ. 4В. Относительные уровни лейкоцитов (WBC), абсолютные количества нейтрофилов (ANC), бластов в периферической крови (PB) или бластов в костном мозге (MB) в подгруппах субъектов с AML из ФИГ. 4А, подвергнутых введению типифарниба (правые столбцы) или эталонной терапии (левые столбцы).

[0047] ФИГ. 4С. Общая выживаемость для 1^{-го}, 2^{-го} и 3^{-го} тертилей BMR (соотношения процентов бластов в периферической крови и в костном мозге, $PB\%/MB\%$) у субъектов с AML из ФИГ. 4А, подвергнутых введению типифарниба (правые столбцы) или эталонной терапии (левые столбцы). Первый тертиль (самый низкий) включает субъектов с $BMR < 0,027$.

[0048] ФИГ. 5 А. Вероятности выживаемости с течением времени для пациентов с AML с нейтропенией, характеризующихся фракцией нейтрофилов $< 40\%$ ($ANC/WBC < 0,4$), $WBC > 2 \times 10^9/\text{л}$ и количеством тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, подвергнутых введению типифарниба или эталонной терапии.

[0049] ФИГ. 5В. Вероятности выживаемости с течением времени для пациентов с AML с нейтропенией, характеризующихся фракцией нейтрофилов $< 30\%$ ($ANC/WBC < 0,3$) и бластов в костном мозге $> 60\%$, подвергнутых введению типифарниба или эталонной терапии.

[0050] ФИГ. 6А. Относительные уровни бластов в периферической крови у субъектов с рецидивирующим или невосприимчивым AML, подвергнутых введению типифарниба, в зависимости от относительных уровней экспрессии CXCR4 (исследование INT-17 типифарниба у рецидивирующих или невосприимчивых пациентов). Экспрессия CXCR4 указана в импульсах.

[0051] ФИГ. 6В. Вероятность выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с рецидивирующим/невосприимчивым AML, подвергнутых введению типифарниба, в зависимости от относительных уровней экспрессии CXCR4.

[0052] ФИГ. 6С. Вероятность выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с рецидивирующим/невосприимчивым AML, подвергнутых введению типифарниба, в зависимости от относительно низкого или высокого соотношения импульсов экспрессии CXCR4 и CXCR2 ($CXCR4/CXCR2$).

[0053] ФИГ. 7А. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для ранее не подвергнутых лечению пожилых или ослабленных субъектов с AML с высоким соотношением $CXCR4/CXCR2$, по сравнению с остальными пациентами, включенными в исследование СТЕР-20.

[0054] ФИГ. 7В. Вероятности выживаемости с течением времени (суток) для ранее не подвергнутых лечению пожилых или ослабленных субъектов с AML с высоким соотношением CXCR4/CXCR2, по сравнению с остальными пациентами, включенными в исследование СТЕР-20.

[0055] ФИГ. 8. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании СТЕР-20, подвергнутых введению типифарниба, с низкой (1^{-й} тертиль), промежуточной (2^{-й} тертиль) или высокой (3^{-й} тертиль) экспрессией CXCL12 в костном мозге. Пациенты с AML, имеющие более высокую экспрессию CXCL12, лучше отвечали на лечение типифарнибом, чем пациенты, имеющие более низкую экспрессию CXCL12.

[0056] ФИГ. 9. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с рецидивирующим/невосприимчивым AML в исследовании INT-17, подвергнутых введению типифарниба, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2. Пациенты с AML, имеющие более высокие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2, лучше отвечали на лечение типифарнибом, чем пациенты, имеющие более низкие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2.

[0057] ФИГ. 10А. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании СТЕР-20, подвергнутых введению типифарниба, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2. Пациенты с AML, имеющие более высокие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2, лучше отвечали на лечение типифарнибом, чем пациенты, имеющие более низкие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2.

[0058] ФИГ. 10В. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с рецидивирующим/невосприимчивым CMML в исследовании TTP-004, подвергнутых введению типифарниба, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2. Пациенты с CMML, имеющие более высокие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2, лучше отвечали на лечение типифарнибом, чем пациенты, имеющие более низкие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2.

[0059] ФИГ. 11 А. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании СТЕР-20, подвергнутых введению типифарниба, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2. Пациенты с AML, имеющие более высокие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2, лучше отвечали на лечение типифарнибом, чем пациенты, имеющие более низкие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2.

[0060] ФИГ. 11В. Вероятности выживаемости без прогрессирования (PFS) с течением времени (суток) для субъектов с рецидивирующим/невосприимчивым AML в исследовании AMLCG 1999, подвергнутых химиотерапии на основе AraC, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2. Пациенты с AML, имеющие более высокие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2, отвечали на лечение AraC без отличий от пациентов, имеющих более низкие соотношения экспрессии CXCR4/CXCR2.

[0061] ФИГ. 12. Количества моноцитов в крови с течением времени для субъектов с CMML в исследовании КО-TIP-004, подвергнутых введению типифарниба, с относительными соотношениями экспрессии CXCR4/CXCR2: субъектов, показанных оранжевым, с высоким соотношением экспрессии CXCR4/CXCR2, и показанных синим, с низким соотношением экспрессии CXCR4/CXCR2. Символ «CxDu» представляет сутки у в цикле x, например, C2D15 представляет сутки 15 в цикле 2; и каждая линия представляет отличного субъекта с CMML.

[0062] ФИГ. 13. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) для пожилых и ослабленных субъектов с AML в исследовании AML301, подвергнутых терапии типифарнибом, по сравнению с наилучшим поддерживающим лечением (BSC). Не присутствовало эффекта типифарниба у пациентов без отбора. Данные из Hagousseau et al. Blood 2009 114:1166-1173.

[0063] ФИГ. 14. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) в исследовании The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), показанная для субъектов с AML с высоким процентом бластов в костном мозге ($MB \geq 40\%$) и низким процентом бластов в периферической крови ($PB < 10\%$), по сравнению с субъектами с AML либо с низким процентом бластов в костном мозге ($MB < 40\%$), либо с высоким процентом бластов в периферической крови ($PB > 10\%$). Не присутствует прогностического эффекта хоминга в костном мозге (MH) на стандарт лечения (SoC). Фигура из TCGA N. Engl. J. Med. 2013;368:2059.

[0064] ФИГ. 15. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) в исследовании The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), показанная для субъектов с AML (в возрасте >60 лет) с хомингом в костном мозге, по сравнению с отсутствием хоминга в костном мозге. Присутствует тенденция к худшему прогнозу при хоминге в костном мозге для стандарта лечения у более старших пациентов с AML. Фигура из TCGA N. Engl. J. Med. 2013;368:2059.

[0065] ФИГ. 16. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании AML301 (группа наилучшего поддерживающего лечения), подвергнутых терапии типифарнибом с хомингом в костном мозге, по сравнению с отсутствием хоминга в костном мозге. Присутствует тенденция к худшему прогнозу при хоминге в костном мозге для наилучшего поддерживающего лечения у более старших пациентов с AML.

[0066] ФИГ. 17. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании AML301 (группа типифарниба «TIP»), подвергнутых терапии типифарнибом с хомингом в костном мозге, по сравнению с отсутствием хоминга в костном мозге. Присутствует тенденция к лучшему прогнозу при хоминге в костном мозге для типифарниба у более старших пациентов с AML.

[0067] ФИГ. 18. Вероятность выживаемости с течением времени (суток) для субъектов с AML в исследовании AML301 (подгруппа с отсутствием хоминга в костном мозге), подвергнутых терапии типифарнибом, по сравнению с наилучшим

поддерживающим лечением. Не присутствовало эффекта типифарниба у пациентов без отбора.

[0068] ФИГ. 19. Высокая экспрессия CXCR4/CXCR2 ассоциирована с хомингом в костном мозге бластов при AML. CXCR4 и CXCR2 регулируют, соответственно, хоминг в костном мозге и мобилизацию миелоидных клеток. Пациенты с AML с высоким соотношением CXCR4/CXCR2 имеют AML, предпочтительно, локализованный в костном мозге. Эти данные показывают, что хоминг в костном мозге можно использовать в качестве суррогата высокого соотношения CXCR4/CXCR2 и потенциального биомаркера активности типифарниба.

[0069] ФИГ. 20. Высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 ассоциировано со способностью отвечать на лечение типифарнибом у ранее не подвергнутых лечению пациентов с AML (ФИГ. 20А), рецидивирующим/невосприимчивым PTCL (ФИГ. 20В) и рецидивирующим/невосприимчивым CMML (ФИГ. 20С).

[0070] ФИГ. 21. Лечение типифарнибом уменьшало уровень экспрессии CXCL12. ФИГ. 21А. Уровень CXCL12 в сыворотке у пациентов с PTCL уменьшался приблизительно через 30 суток лечения типифарнибом. ФИГ. 21В. Обработка типифарнибом уменьшала экспрессию CXCL12 в модели на ВМ мышей CD1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0071] В рамках изобретения, формы единственного числа относятся к одному или более, чем одному грамматическому объекту. В качестве примера, образец относится к одному образцу или к двум или более образцам.

[0072] В рамках изобретения, термин «субъект» относится к млекопитающему. Субъект может представлять собой человека или не относящегося к человеку млекопитающего, такого как собака, кошка, полорогие, лошадиные, мышь, крыса, кролик или их трансгенные виды. Субъект может представлять собой пациента, имеющего изолированную нейтропению, например, пациента с злокачественной опухолью, имеющего изолированную нейтропению.

[0073] В рамках изобретения, термин «образец» относится к материалу или смеси материалов, содержащим один или более представляющих интерес компонентов. Образец от субъекта относится к образцу, полученному от субъекта, включая образцы, происходящие из биологической ткани или жидкости, полученные, доступные или собранные *in vivo* или *in situ*. Образец можно получать из области организма субъекта, содержащей предзлокачественные или злокачественные клетки или ткани. Такие образцы могут представлять собой, но без ограничения, органы, ткани, фракции и клетки, выделенные из млекопитающего. Иллюстративные образцы включают лимфатический узел, цельную кровь, частично очищенную кровь, костный мозг и моноклеарные клетки периферической крови («РВМС»). Образец может также представлять собой биоптат ткани. Иллюстративные образцы включают также лизат клеток, культуру клеток, линию клеток, ткань, ткань ротовой полости, ткань желудочно-кишечного тракта, орган, органеллу, биологическую жидкость, образец крови, образец мочи, образец кожи и т.п.

[0074] В рамках изобретения, термин «анализ» образца относится к проведению известного в данной области анализа для получения оценки, применительно к конкретным свойству или характеристике образца. Свойство или характеристика образца может представлять собой, например, тип клеток в образце, или уровень экспрессии гена в образце.

[0075] В рамках изобретения, термины «лечить», «лечение» и «обработка», при использовании применительно к пациенту, имеющему изолированную нейтропению, относятся к действию, которое уменьшает тяжесть изолированной нейтропении, или задерживает или замедляет прогрессирование изолированной нейтропении, включающему (а) увеличение количества тромбоцитов или количества лейкоцитов у пациента и (b) перевод зависимого от трансфузии пациента в независимого от трансфузии пациента, например, в пациента, независимого от трансфузий эритроцитов (RBC) или тромбоцитов. При использовании применительно к пациенту с злокачественной опухолью, имеющему изолированную нейтропению, термины «лечить», «лечение» и «обработка» могут также относиться к действию, которое уменьшает тяжесть злокачественной опухоли, или задерживает или замедляет прогрессирование злокачественной опухоли, включающему, (а) замедление роста злокачественной опухоли или остановку развития злокачественной опухоли и (b) вызов регрессии злокачественной опухоли, или задержку или минимизацию одного или более симптомов, ассоциированных с присутствием злокачественной опухоли. Например, «лечение» злокачественной опухоли, такой как экспрессирующая CXCL12 злокачественная опухоль, у пациента, имеющего изолированную нейтропению, может относиться к действию, увеличивающему количество тромбоцитов или лейкоцитов у пациента и замедляющему рост злокачественной опухоли.

[0076] В рамках изобретения, термин «вводить», «ввод» или «введение» относится к акту доставки или обеспечения доставки соединения или фармацевтической композиции в организм субъекта способом, описанным в настоящем описании, или иным образом известным в данной области. Введение соединения или фармацевтической композиции включает предписание того, что соединение или фармацевтическую композицию следует доставлять в организм пациента. Иллюстративные формы введения включают пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, сиропы, суспензии; пригодные для инъекции лекарственные формы, такие как внутривенные (IV), внутримышечные (IM) или внутривентральные (IP); чрескожные лекарственные формы, включая кремы, желе, порошки или пластыри; трансбуккальные лекарственные формы; порошки для ингаляции, спреи, суспензии и ректальные суппозитории.

[0077] В рамках изобретения, термин «отбор» и «отобранный», применительно к пациенту, используют для обозначения того, что конкретного пациента специфически отбирают из более крупной группы пациентов на основании (из-за) того, что конкретный пациент удовлетворяет predetermined критериям или группе predetermined критериев, например, пациент имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток (например, ANC ниже эталонного ANC или BMR ниже эталонного BMR).

Подобным образом, «избирательное лечение пациента» относится к обеспечению лечением пациента, имеющего заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, специфически отобранного из более крупной группы пациентов на основании (из-за) того, что конкретный пациент удовлетворяет predetermined критериям или группе predetermined критериев, например, пациент имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток (например, ANC ниже эталонного ANC или BMR ниже эталонного BMR). Подобным образом, «избирательное введение» относится к введению лекарственного средства пациенту, имеющему заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, специфически отобранному из более крупной группы пациентов на основании (из-за) того, что конкретный пациент удовлетворяет predetermined критериям или группе predetermined критериев, например, пациент имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток (например, ANC ниже эталонного ANC или BMR ниже эталонного BMR). Под отбором, избирательным лечением и избирательным введением, понимают, что пациента подвергают индивидуализированной терапии заболевания или нарушения, например, злокачественной опухоли, на основании биологии пациента, такого как заболевание или нарушение у отобранного пациента, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток (например, лейкоз, ассоциированный с хомингом в костном мозге миелоидных клеток), вместо подвергания стандартному режиму лечения на основании единственно наличия заболевания или нарушения (например, лейкоза).

[0078] В рамках изобретения, термин «терапевтически эффективное количество» соединения, при использовании в связи с заболеванием или нарушением, относится к количеству, достаточному для обеспечения терапевтического преимущества в лечении заболевания или нарушения или в управлении течением заболевания или нарушения, или для задержки или минимизации одного или более симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения обозначает количество соединения, которое при использовании отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, обеспечивает терапевтическое преимущество в лечении заболевания или нарушения или в управлении течением заболевания или нарушения. Термин включает количество, которое улучшает общее лечение, уменьшает или прекращает симптомы, или улучшает терапевтическую эффективность другого лекарственного средства. Термин относится также к количеству соединения, которое вызывает значительный биологический или медицинский ответ биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которого добывается исследователь, ветеринар, лечащий врач или клинический персонал.

[0079] В рамках изобретения, термин «экспрессирует» или «экспрессия» при использовании в связи с геном, относится к процессу, посредством которого информация, которую несет ген, проявляется в виде фенотипа, включая транскрипцию гена в

матричную РНК (мРНК), последующую трансляцию молекулы мРНК в полипептидную цепь и ее сборку в конечный белок.

[0080] В рамках изобретения, термин «уровень экспрессии» гена относится к количеству или накоплению продукта экспрессии гена, например, такому как количество продукта РНК гена (уровень РНК гена) или количество белкового продукта гена (уровень белка гена). Если ген имеет более одного аллеля, уровень экспрессии гена относится к общему уровню накопления продуктов экспрессии всех существующих аллелей для этого гена, если не указано иное.

[0081] В рамках изобретения, термин «эталон», при использовании в связи с поддающимся количественному определению значению, относится к предопределенному значению, которое можно использовать для определения значимости значения, как измерено в образце.

[0082] В рамках изобретения, термин «эталонный уровень экспрессии» относится к предопределенному уровню экспрессии гена, который можно использовать для определения значимости уровня экспрессии гена в клетке, группе клеток (например, клетках, полученных посредством клинической аспирации костного мозга) или в образце (например, в образце ткани, полученном при биопсии костного мозга). Эталонный уровень экспрессии гена может представлять собой уровень экспрессии гена в эталонном образце, определенный специалистом в данной области. Например, эталонный диапазон уровня экспрессии гена CXCL12 может составлять от его нижнего предела до верхнего предела экспрессии в костном мозге или клетках стромы костного мозга. Соответственно, можно определять уровень экспрессии гена CXCL12, если он превышает предопределенный диапазон экспрессии в костном мозге, это показывает, что конкретный костный мозг представляет собой экспрессирующий CXCL12 костный мозг. Эталонный уровень экспрессии гена может представлять собой также значение порога отсечения, определенное специалистом в данной области посредством статистического анализа уровней экспрессии гена в различных выборках популяций клеток. Например, посредством анализа уровней экспрессии гена в образцах костного мозга, имеющих по меньшей мере 20%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 80% клеток костного мозга, как известно, экспрессирующих этот ген, специалист в данной области может определять значение порога отсечения в качестве эталонного уровня экспрессии гена, которое можно использовать для указания процентов клеток костного мозга, экспрессирующих ген, в популяции клеток неизвестного состава.

[0083] Термин «эталонное соотношение», в рамках изобретения, в связи с уровнями экспрессии двух генов, относится к соотношению, предопределенному специалистом в данной области, которое можно использовать для определения значимости соотношения уровней этих двух генов в клетке или в образце. Эталонное соотношение уровней экспрессии этих двух генов может представлять собой соотношение уровней экспрессии этих двух генов в эталонной клетке, определенное специалистом в данной области. Эталонное соотношение может представлять собой также значение

порога отсечения, определенное специалистом в данной области посредством статистического анализа соотношений уровней экспрессии двух генов в различных выборках популяций клеток. В конкретных вариантах осуществления, эталонное соотношение составляет приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 35 или приблизительно 50.

[0084] Термин «эталонное соотношение», в рамках изобретения, в связи с соотношением бластов в крови и костном мозге (BMR; также «эталонное BMR») у субъекта, относится к соотношению, predetermined специалистом в данной области, которое можно использовать для определения значимости соотношения процентов бластов в периферической крови и бластов в костном мозге у субъекта. Эталонное BMR может представлять собой BMR в пораженной заболеванием популяции, определенное специалистом в данной области. Эталонное BMR может представлять собой также значение порога отсечения определенное специалистом в данной области посредством статистического анализа BMR в конкретной популяции (например, в популяции, совпадающей по возрасту, полу, этнической принадлежности, образу жизни или иным образом). В некоторых вариантах осуществления, эталонное BMR представляет собой <0,5, <0,4, <0,3, <0,2, <0,1, <0,09, <0,08, <0,07, <0,06, <0,05, <0,04, <0,03, 0,02 или <0,01.

[0085] Термины «процент бластов в костном мозге», «процент бластов в периферической крови» или «соотношение бластов в крови и костном мозге» или «BMR», в рамках изобретения, относятся к числовым процентам или соотношению процентов бластов в периферической крови и бластов в костном мозге, как определено специалистом в данной области. Лейкоциты может оценивать специалист в данной области посредством нескольких способов различной сложности и наукоемкости. Нормальные клетки WBC или аномальные WBC, включая бласты при AML, можно подсчитывать вручную в специально сконструированных камерах или с использованием автоматических счетчиков. Последние являются широко применимыми, обеспечивая преимущество более высокой точности и скорости, по сравнению с ручными способами. Для дифференциального определения нейтрофилов, бластов и других фракций, каплю крови специалист в данной области может распределять на предметном стекле, высушивать на воздухе и окрашивать с использованием специальных красителей, например, способом Райт или Май-Грюнвальд-Гимза. Затем predetermined количество Т-клеток подсчитывают и классифицируют в соответствии с характеристиками морфологии и окрашивания. Разработаны серии автоматических счетчиков для проведения автоматизированных дифференциальных подсчетов.

[0086] Термин «абсолютное количество нейтрофилов» или «ANC», в рамках изобретения, относится к измерению количества нейтрофильных гранулоцитов (также известных как полиморфноядерные клетки, PMN или гранулоциты), присутствующих в крови субъекта. ANC обычно определяет специалист в данной области в качестве части

более крупной панели показателей крови («полный клинический анализ крови»). ANC рассчитывают по показателям общего количества лейкоцитов (WBC). Как правило, ANC основано на объединенных процентах зрелых нейтрофилов и незрелых нейтрофилов («полос»): $ANC = ((\% \text{нейтрофилы} + \% \text{полос}) \times WBC) / 100$.

[0087] В рамках изобретения, термин «способность отвечать» или «способный отвечать», при использовании в связи с лечением, относится к эффективности лечения для уменьшения или снижения симптомов заболевания, подвергаемого лечению. Например, пациент, имеющий изолированную нейтропению, является способным отвечать на лечение FTI, если лечение FTI эффективно увеличивает количество эритроцитов (RBC), уровень гемоглобина в крови, количество тромбоцитов или количество лейкоцитов у пациента, или переводит зависимого от трансфузии RBC или тромбоцитов пациента в независимого от трансфузии пациента, например, пациента, независимого от необходимости трансфузий RBC или трансфузий тромбоцитов в течение конкретного периода времени. Применительно к пациенту с злокачественной опухолью или MDS, имеющему низкий уровень бластов в периферической крови и высокий уровень бластов в костном мозге, низкое соотношение бластов в периферической крови и бластов в костном мозге, и/или изолированную нейтропению, пациент является способным отвечать на лечение FTI, если лечение FTI эффективно подавляет рост злокачественной опухоли или вызывает арест развития злокачественной опухоли или MDS, вызывает регрессию злокачественной опухоли, или задерживает или минимизирует один или более симптомов, ассоциированных с присутствием злокачественной опухоли или MDS у этого пациента. Способный отвечать пациент с злокачественной опухолью или MDS, имеющий изолированную нейтропению, может также иметь увеличенное количество тромбоцитов или лейкоцитов или независимость от трансфузии после подвергания лечению FTI.

[0088] Способность пациента с низким уровнем бластов в периферической крови и высоким уровнем бластов в костном мозге, низким соотношением бластов в периферической крови и бластов в костном мозге и/или изолированной нейтропенией отвечать на конкретное лечение можно характеризовать как полный или частичный ответ. «Полный ответ», или «CR», относится к отсутствию поддающегося клинической детекции заболевания с нормализацией ранее аномальных результатов гематологических исследований (например, количества тромбоцитов, количества лейкоцитов, зависимости от трансфузии). Применительно к пациенту с низким уровнем бластов в периферической крови и высоким уровнем бластов в костном мозге, низким соотношением бластов в периферической крови и бластов в костном мозге, и/или изолированной нейтропенией, имеющему злокачественную опухоль, лейкоз или MDS, CR может относиться к радиографическим исследованиям, лимфатическому узлу и спинномозговой жидкости (CSF) или аномальным показателям моноклонального белка.

[0089] «Частичный ответ», или «PR», у пациента может относиться к частичной нормализации гематологического параметра, такого как количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, количество бластов или переход к независимости от трансфузии,

удовлетворяющей конкретным объективным критериям, принятым в качестве стандарта для оценки опухоли. Применительно к пациенту с низким уровнем бластов в периферической крови и высоким уровнем бластов в костном мозге, низким соотношением бластов в периферической крови и бластов в костном мозге, нейтропенией и/или изолированной нейтропенией, «частичный ответ», или «PR», может относиться к частичному уменьшению всей поддающейся измерению опухолевой нагрузки (т.е., количества злокачественных клеток, присутствующих у субъекта, или измеренного объема опухолевых масс, или количества аномального моноклонального белка), в отсутствие новых очагов.

[0090] Специалисту в данной области понятно, что клинические стандарты, используемые для определения CR, PR или другого уровня способности пациента отвечать на лечение, могут меняться для различных подтипов злокачественных опухолей. Например, для гематопозитических злокачественных опухолей, пациентов, «способных отвечать» на конкретное лечение, можно определять как пациентов, имеющих полный ответ (CR), частичный ответ (PR), или улучшение гематологических показателей (HI) (Lancet et al, Blood 2:2 (2006)). HI можно определять как любое количество бластов в лимфатическом узле менее 5% или уменьшение количества бластов в лимфатическом узле по меньшей мере наполовину. С другой стороны, пациентов, «неспособных отвечать» на конкретное лечение, можно определять как пациентов, имеющих либо прогрессирующее заболевание (PD), либо стабильное заболевание (SD). Прогрессирующее заболевание (PD) можно определять либо как >50% увеличение % бластов в лимфатическом узле или циркулирующих бластов по сравнению с исходным, либо как появление новых циркулирующих бластов (по меньшей мере в 2 последовательных случаях). Стабильное заболевание (SD) можно определять как любой ответ, не соответствующий критериям CR, PR, HI или PD.

[0091] Специалисту в данной области понятны клинические стандарты, используемые для определения критериев ответа для пациентов с MDS. Критерии ответа измеряют изменения процента бластов в костном мозге, цитогенетику, облегчение цитопений, и диапазон и длительность нормализации гематологических параметров (Savona et al., Blood 125:1857-65 (2015)). Для независимости от трансфузии, критерии из Savona et al. (2015) оценивают уменьшения количества трансфузий на 8 недель, по сравнению с частотой трансфузий до лечения, или увеличение уровня Hgb на $\geq 1,5$ г/дл, для определения улучшения эритроидных гематологических показателей. Абсолютное увеличение количества тромбоцитов $\geq 30 \times 10^9$ /л для пациентов с тромбоцитопенией $\geq 20 \times 10^9$ /л или увеличение от $\leq 20 \times 10^9$ /л до $\geq 20 \times 10^9$ /л и по меньшей мере 100% улучшение определяет нормализацию тромбоцитарного гематологического параметра. Пациентов с MDS с нейтропенией до лечения $< 1 \times 10^9$ /л квалифицируют по нормализации нейтрофильного гематологического параметра, сопровождающейся увеличением по меньшей мере на 100% с абсолютным увеличением $\geq 0,5 \times 10^9$ /л.

[0092] В рамках изобретения, термин «вероятность» относится к возможности

события. Субъект, «вероятно», являющийся способным отвечать на конкретное лечение при соблюдении условия, означает, что вероятность для субъекта являться способным отвечать на конкретное лечение выше при соблюдении условия, чем при несоблюдении условия. Вероятность являться способным отвечать на конкретное лечение может быть выше, например, на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200% или более у субъекта при соблюдении конкретного условия, по сравнению с субъектом при несоблюдении условия. Например, субъект, имеющий изолированную нейтропению, «вероятно», являющийся способным отвечать на лечение FTI, когда субъект имеет высокую экспрессию CXCL12 или высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4, означает, что вероятность для субъекта являться способным отвечать на лечение FTI на 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200% или более выше у субъекта, который имеет высокую экспрессию CXCL12 или соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4, по сравнению с субъектом, который имеет низкую экспрессию CXCL12 или соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4.

[0093] CXCL12 (или фактор стромальных клеток 1) является сильным хемотактическим агентом для лимфоцитов и миелоидных клеток, включая нейтрофилы и пораженные лейкозом бласты. В ходе эмбриогенеза, CXCL12 направляет миграцию гематопозитических клеток из печени плода в костный мозг, и во взрослом возрасте, CXCL12 играет важную роль в хоминге, созревании и поддержании миелоидных клеток в костном мозге. CXCL12 также играет роль в ангиогенезе посредством привлечения предшественников эндотелиальных клеток посредством зависимого от CXCR4 механизма. CXCL12 экспрессируется также в медуллярных тяжах красной пульпы селезенки и лимфатического узла. См. Pitt et al., 2015, Cancer Cell 27:755-768 и Zhao et al., 2011, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108:337-342. Иллюстративную аминокислотную последовательность и соответствующую кодирующую последовательность нуклеиновой кислоты CXCL12 человека можно обнаружить в NO. доступа в GENBANK: NP_000600.1 и NM_000609.6, соответственно.

[0094] CXCR4 (также известный как фузин или CD 184) является членом подсемейства рецепторов хемокинов из имеющих семь трансмембранных доменов, сопряженных с G-белком рецепторов, природным лигандом которых является CXCL12/SDF-1. CXCR4 играет важные роли в таких фундаментальных процессах, как развитие гематопозитической, сердечно-сосудистой и нервных систем в ходе эмбриогенеза. Он также играет важные роли в опосредовании хоминга гематопозитических стволовых клеток в костном мозге, и является известным как главный «рецептор хоминга». Иллюстративную аминокислотную последовательность и соответствующую кодирующую последовательность нуклеиновой кислоты CXCR4 человека можно обнаружить в NO. доступа в GENBANK: NP_001008540.1 и NM_001008540.1, соответственно.

[0095] Обнаружено, что CXCR3 (также известный как сопряженный с G-белком рецептор 9 (GPR9), или CD 183), экспрессируется на активированных CD4+ Т-клетках и Т-рег человека, и как известно, опосредует миграцию эффекторных клеток. Подобно CXCR4, CXCR3 также известен как «рецептор хоминга», индуцирующий хоминг

гематопозитических клеток из периферической крови в костном мозге. Иллюстративные кодирующие последовательности нуклеиновой кислоты вариантов транскриптов CXCR3 человека находятся под NO. доступа в GENBANK: NM_001504.1, NM_001142797.1 и KJ891279.1.

[0096] CXCR1 и CXCR2 являются близко родственными рецепторами, узнающими хемокины CXC, имеющие аминокислотный мотив E-L-R, непосредственно смежный с их мотивом CXC. CXCL8 (иначе известный как интерлейкин-8) и CXCL6 оба могут связывать CXCR1 у человека, в то время как все другие положительные по ELR хемокины, такие как CXCL1-CXCL7, связывают только CXCR2. Как CXCR1, так и CXCR2, экспрессируются на поверхности нейтрофилов у млекопитающих. В отличие от CXCR3 и CXCR4, CXCR1 и CXCR2 играют важные роли в мобилизации стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь и известны как «мобилизующие рецепторы». Иллюстративные кодирующие последовательности нуклеиновой кислоты вариантов транскриптов CXCR2 человека можно обнаружить в NO. доступа в GENBANK: NM_001168298.1 и NM_001557.3. Иллюстративные кодирующие последовательности нуклеиновой кислоты вариантов транскриптов CXCR1 человека можно обнаружить в NO. доступа в GENBANK: AY916765.1 и AY916764.1.

[0097] В некоторых вариантах осуществления, проявлением хоминга в костном мозге у субъекта может являться более высокое соотношение экспрессии одного или более из рецепторов хоминга (например, CXCR4, CXCR3) и экспрессии одного или более из мобилизующих рецепторов (например, CXCR2, CXCR1), чем эталонное соотношение. Например, проявлением хоминга в костном мозге у субъекта может являться более высокое соотношение экспрессии CXCR4 и CXCR2, чем эталонное соотношение; проявлением хоминга в костном мозге у субъекта может являться более высокое соотношение экспрессии CXCR3 и CXCR1, чем эталонное соотношение; или проявлением хоминга в костном мозге у субъекта может являться более высокое соотношение экспрессии как CXCR4, так и CXCR3, и экспрессии как CXCR2, так и CXCR1, чем эталонное соотношение.

[0098] Молекулы KIR (иммуноглобулиноподобного рецептора клеток-киллеров) представляют собой трансмембранные гликопротеины, экспрессированные клетками естественными киллерами и конкретными подгруппами Т-клеток, и включает, например, KIR2DS2, KIR2DS5, KIR3DL1 и KIR3DL2. KIR2DS2, в частности, экспрессируется в Т-клетках некоторых пожилых индивидуумов. Иллюстративную аминокислотную последовательность и соответствующую кодирующую последовательность нуклеиновой кислоты KIR3DL2 человека можно обнаружить в NO. доступа в GENBANK: NP_001229796.1 и NM_001242867.1, соответственно.

[0099] Нейтропения представляет собой состояние заболевания, обычно определяемого как абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мкл}$). Тяжесть нейтропении, как правило, влияет на функциональные последствия нейтропении: ANC $1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$, как правило, не нарушает защиту субъекта-хозяина.

ANC $0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ может немного увеличивать риск инфекций, например, если другие ветви иммунной системы также нарушены. ANC $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$ часто ассоциировано с увеличенным риском инфекции у большинства пациентов. Считают, что ANC $0,2-0,5 \times 10^9/\text{л}$ или менее несет риск тяжелых, опасных для жизни инфекций с чувствительностью к условно-патогенным организмам. Нейтропения может быть ассоциирована с рядом заболеваний, включая вирусные инфекции, генетические нарушения или злокачественную опухоль. Нейтропения может также является вторичной по отношению к лечению конкретным лекарственным средством, включая конкретные химиотерапевтические средства или антибиотики. Изолированные нейтропении, специфически ассоциированные с уменьшенным количеством нейтрофилов, обычно отличают от множественных цитопений, т.е., состояний заболевания, при которых количества множества типов клеток крови уменьшены, по сравнению с нормальным диапазоном. Диагнозы нейтропении, как правило, основаны на количествах клеток крови и исследованиях костного мозга с использованием цитогенетики. Классификация и оценка различных типов изолированных нейтропений описаны, например, в Newburger et al., *Semin Hematol.* (2013) vol. 50(3), pages 198-206. У пациента с злокачественной опухолью, нейтропения может возникать как вторичная по отношению к противораковому лечению или независимо от противоракового лечения. Например, настоящее изобретение основано, частично, на открытии, что субъекты, имеющие экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, могут иметь нейтропению в отсутствие или до проведения противораковой терапии, такой как лечение FTI, химиотерапия или радиоактивное облучение.

[00100] Без связи с какой-либо теорией, считают, что пациенты, имеющие экспрессирующий CXCL12 костный мозг, часто имеют низкий процент бластов в периферической крови и высокий процент бластов в костном мозге, вторичный по отношению к хомингу миелоидных бластов в костном мозге, удержанию бластов в костном мозге из-за высокой экспрессии CXCL12 клетками костного мозга, такими как клетки стромы костного мозга или клетки эндотелия сосудов костного мозга.

[00101] Специалист в данной области может детектировать низкий процент бластов в периферической крови и высокий процент бластов в костном мозге, вторичный по отношению к хомингу миелоидных бластов в костном мозге, у субъекта, например, посредством определения того, что процент бластов в периферической крови составляет менее 15, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 или 0,1%, в то время как процент бластов в костном мозге превышает 10%, 20%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% или 60%.

[00102] Специалист в данной области может детектировать низкое BMR у субъекта, например, посредством определения того, что соотношение процента бластов в периферической крови и процента бластов в костном мозге ниже, чем 0,2, 0,1, 0,8, 0,6, 0,4, 0,2, 0,1, 0,08, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01.

[00103] Без связи с какой-либо теорией, считают, что пациенты, имеющие экспрессирующий CXCL12 костный мозг, часто имеют изолированную нейтропению,

вторичную по отношению к хомингу нейтрофилов в костном мозге, удержанию нейтрофилов в костном мозге из-за высокой экспрессии CXCL12 клетками костного мозга, такими как клетки стромы костного мозга или клетки эндотелия сосудов костного мозга.

[00104] Специалист в данной области может детектировать нейтропению, вторичную по отношению к хомингу в костном мозге, у субъекта, например, посредством определения того, что значение ANC составляет менее $1,5 \times 10^9$ клеток/л, $1,4 \times 10^9$ клеток/л, $1,2 \times 10^9$ клеток/л, $1,0 \times 10^9$ клеток/л, $0,8 \times 10^9$ клеток/л, $0,6 \times 10^9$ клеток/л, $0,5 \times 10^9$ клеток/л, $0,4 \times 10^9$ клеток/л или $0,2 \times 10^9$ клеток/л крови. В некоторых вариантах осуществления, специалист в данной области может детектировать нейтропению, вторичную по отношению к хомингу в костном мозге, у субъекта, например, посредством определения того, что фракция нейтрофилов $((ANC/WBC) \times 100)$ составляет менее 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10%.

[00105] Специалист в данной области может детектировать изолированную нейтропению у субъекта, например, посредством определения того, что абсолютное количество нейтрофилов (ANC) составляет менее $1,5 \times 10^9$ клеток/л, $1,4 \times 10^9$ клеток/л, $1,2 \times 10^9$ клеток/л, $1,0 \times 10^9$ клеток/л, $0,8 \times 10^9$ клеток/л, $0,6 \times 10^9$ клеток/л, $0,5 \times 10^9$ клеток/л, $0,4 \times 10^9$ клеток/л или $0,2 \times 10^9$ клеток/л крови, и значение WBC превышает нижний предел нормы, например, 2×10^9 клеток/л крови.

[00106] По меньшей мере некоторые пациенты с злокачественными опухолями или MDS, имеющие нейтропению, включая изолированную нейтропению, имеют экспрессирующий CXCL12 костный мозг. Без связи с какой-либо теорией, считают, что пациенты имеют экспрессирующий CXCL12 костный мозг, вторичным образом по отношению к высокой продукции CXCL12 и/или других факторов костного мозга из-за стимуляции продуцирующих CXCL12 клеток стромы костного мозга или эндотелия сосудов костного мозга посредством факторов, продуцируемых клетками злокачественной опухоли или клетками, пораженными MDS.

[00107] В некоторых вариантах осуществления, нейтропения может являться ассоциированной с генетическими заболеваниями, включающими гиперактивирующие мутации в элементах пути передачи сигнала CXCL12/CXCR4. В некоторых вариантах осуществления, нейтропения является ассоциированной с синдромом бородавок, гипогаммаглобулинемии, инфекций и миелокатексиса (WHIM). Гиперактивирующие мутации усеечения в CXCR4 описаны, например, в Gulino et al. (2004) Blood 104:444-452. В некоторых вариантах осуществления, нейтропению наблюдают у пациентов с гиперактивирующими мутациями в CXCR4 и превышающими нормальные уровнями циркулирующего антитела, иммуноглобулина М (IgM), образованного и секретированного клетками, вовлеченными в заболевание макроглобулинемию Вальденстрема (Hunter et al. (2016) Journal of Clinical Oncology 35:994-1001).

[00108] Лимфома является наиболее распространенной злокачественной опухолью клеток крови. Двумя основными формами лимфомы являются лимфома Ходжкина, или

NHL, и неходжскинская лимфома, или NHL. Лимфома возникает, когда клетки иммунной системы, называемые лимфоцитами, растут и размножаются неконтролируемым образом. Злокачественные лимфоциты могут перемещаться к многим частям организма, включая лимфатический узел, селезенку, кровь или другие органы, и образовывать опухоли. Лимфома наиболее часто поражает лимфатические узлы. Если лимфома распространяется, она может распространяться в селезенку, печень, костный мозг или кость.

[00109] Организм имеет два основных типа лимфоцитов, из которых могут развиваться лимфомы: В-клетки и Т-клетки.

[00110] PTCL состоит из группы редких и, как правило, агрессивных (быстро растущих) NHL, развивающихся из зрелых Т-клеток и клеток естественных киллеров (NK). PTCL совместно насчитывают приблизительно от 5 до 10 процентов из всех случаев NHL, что соответствует ежегодной заболеваемости 5000 пациентов в год в Соединенных Штатах. По некоторым оценкам, заболеваемость PTCL значительно растет, и увеличенная заболеваемость может быть обусловлена стареющей популяцией.

[00111] PTCL дополнительно классифицируют на различные подтипы, включая анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), положительную по ALK; ALCL, отрицательную по ALK; ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL); ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому; экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK), назального типа; гепатоспленарную Т-клеточную лимфому; PTCL, неутонченную (NOS); и Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. Каждый из этих подтипов, как правило, рассматривают как отдельное заболевание, на основании их явных клинических различий. Большинство из этих подтипов являются редкими; тремя наиболее распространенными подтипами PTCL являются NOS, AITL и ALCL, и они совместно насчитывают приблизительно 70 процентов из случаях PTCL. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании, PTCL представляет собой рецидивирующую или невосприимчивую PTCL. В других вариантах осуществления, PTCL представляет собой ранее не подвергнутую лечению PTCL.

[00112] AITL характеризуют гистологически по компоненту клеток опухоли и не относящемуся к клеткам опухоли компоненту. Компонент клеток опухоли включает полиморфные неопластические клетки среднего размера, происходящие из уникальной подгруппы Т-клеток, локализованных в зародышевых центрах лимфатических узлов, называемых фолликулярными Т-клетками-помощниками (TFH). TFH экспрессируют несколько факторов, включая CXCL13, VCAM1 и angptl. CXCL13 могут индуцировать экспрессию CXCL12 в мезенхимальных клетках. VEGF и ангиопоэтин индуцируют формирование венул из эндотелиальных клеток, экспрессирующих CXCL12. Не относящийся к клеткам опухоли компонент включает выраженное разветвление кровеносных сосудов, пролиферацию фолликулярных дендритных клеток и рассеянные EBV+ В-клеточные бласты. Визуализация разветвленных кровеносных сосудов является характерным признаком диагноза AITL. Посредством визуализации сосудов

(эндотелиальных венул), можно идентифицировать экспрессирующие CXCL12 эндотелиальные клетки. Направленное прекращение экспрессии CXCL12 в клетках эндотелия сосудов приводит к исчезновению Т-клеточных опухолей в лимфатических узлах, селезенке и костном мозге (Pitt et al. (2015) Cancer Cell 27:755-768). Они представляют собой локализации опухолей не только для T-LL, но также для AITL и других опухолей PTCL.

[00113] MDS представляет собой семейство редких нарушений, при которых костный мозг неспособен образовывать достаточное количество здоровых RBC, WBC или тромбоцитов. Это вызвано тем, что костный мозг продуцирует множество недостаточно развитых или незрелых клеток, имеющих аномальную форму, размер или вид. Поскольку костный мозг не продуцирует нормальные клетки, пациенты с MDS могут быть поражены низким уровнем WBC, включая нейтропению, низким уровнем RBC (анемией), низким количеством тромбоцитов (тромбоцитопенией). Большинство экспертов согласны, что MDS является формой злокачественной опухоли костного мозга. Существует множество подтипов MDS. Некоторые случаи являются мягкими, в то время как другие являются более тяжелыми и несут высокий риск перехода в AML. Большинству пациентов необходимо лечение для возвращения нормального количества клеток, включая частые трансфузии RBC и тромбоцитов. Этих пациентов называют зависимыми от трансфузии.

[00114] Хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML) представляет собой тип лейкоза. Для CMML показаны характеристики MDS и миелопролиферативного нарушения (MPD); нарушения, характеризующегося сверхпродукцией клеток крови. По этой причине в 2002 г. CMML рассматривали как нарушение с перекрыванием MDS/MPN. Для диагностики CMML, Всемирной организацией здравоохранения (WHO) установлено, что количество моноцитов в крови должно составлять $>1 \times 10^9/\text{л}$, не должно присутствовать филадельфийской хромосомы или мутаций в гене PDGFRA или PDGFRB, количество бластов в костном мозге или в периферической крови должно составлять $<20\%$, и должна присутствовать дисплазия по меньшей мере одной линии миелоидных клеток крови. CMML дополнительно классифицируют на 2 типа. Тип 1 имеет менее 5% бластов, и тип 2 имеет между 5-20% бластов в крови.

[00115] AML представляет собой злокачественную опухоль из клеток крови миелоидной линии. AML характеризуется быстрым ростом аномальных миелоидных WBC, которые могут образовываться в костном мозге и создавать помехи для продукции нормальных WBC. AML является наиболее распространенным острым лейкозом, поражающим взрослых, и заболеваемость увеличивается с возрастом. AML насчитывает приблизительно 1,2% случаев смерти от злокачественных опухолей в Соединенных Штатах, и в общем, ожидают увеличение заболеваемости по мере старения популяции. Считают, что симптомы AML связаны с замещением нормального костного мозга пораженными лейкозом клетками, которое может вызывать уменьшение количества эритроцитов, тромбоцитов и нормальных лейкоцитов. Симптомы AML могут включать утомляемость и затруднение дыхания из-за анемии, легкое возникновение ушибов и

кровотечения из-за тромбоцитопении, и увеличенный риск инфекции из-за нейтропении. AML часто быстро прогрессирует и, как правило, является летальным в пределах нескольких недель или месяцев, если оставлен без лечения.

[00116] Хронический миелоидный лейкоз (CML), также известный как хронический миелогенный лейкоз, представляет собой тип злокачественной опухоли, начинающейся с конкретных кроветворных клеток костного мозга. При CML, генетическое изменение, называемое филадельфийской хромосомой, присутствует в раннем (незрелом) варианте миелоидных клеток - клеток, образующих эритроциты, тромбоциты и большинство типов лейкоцитов (за исключением лимфоцитов). Молекулярным следствием филадельфийской хромосомы является формирование химерного гена BCR-ABL, что превращает WBC в пораженные CML клетки. Пораженные лейкозом клетки растут и делятся, возникая в костном мозге и перемещаясь в кровь. Со временем, клетки могут также локализоваться в других частях организма, включая селезенку. CML представляет собой достаточно медленно растущий лейкоз, но он может также переходить в быстро растущий острый лейкоз, трудно поддающийся лечению.

А. Способы

[00117] Настоящее изобретение относится к способам отбора субъекта, имеющего заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, для лечения с использованием FTI. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой злокачественную опухоль костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой нейтропению. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение представляет собой генетическое заболевание или нарушение, включающее гиперактивность CXCR4 в костном мозге, такое как синдром WHIM или макроглобулинемия Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, имеет экспрессирующий CXCL12 костный мозг.

[00118] Субъект, имеющий заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, может иметь одно или более проявлений хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включая (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC; (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и/или (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, субъект,

имеющий заболевание или нарушение, ассоциированное с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, может иметь дополнительное проявление хоминга в костном мозге: (d) экспрессию CXCL12 выше эталонного значения, или соотношение экспрессии CXCL12 и других конкретных генов (например, CXCR4 или HRAS), превышающее эталонное соотношение, и/или экспрессию CXCR4 выше эталонного значения, или соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4, CXCR3) и экспрессии одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR2, CXCR1), превышающее эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, соотношение экспрессии CXCR4 и CXCR3, и экспрессии CXCR2 и CXCR1 у субъекта превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, соотношение экспрессии CXCR4 и экспрессии CXCR2 у субъекта превышает эталонное соотношение, соотношение экспрессии CXCR4 и экспрессии CXCR2 у субъекта превышает эталонное соотношение.

[00119] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, имеющего заболевание или нарушение, включающим избирательное введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту на основании того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включая (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC; (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и/или (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят субъекту также на основании того, что субъект имеет (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл, например, как определено в образце крови от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1000/мкл.

[00121] В некоторых вариантах осуществления проявление хоминга в костном мозге включает ANC ниже эталонного значения ANC и значение WBC в пределах нормального диапазона или выше нормального диапазона, например, как определено в образце крови от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет ANC 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл, и WBC

составляет > 1800/мкл, >1900/мкл, >2000/мкл, >2100/мкл или >2200/мкл. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет 1000/мкл, и значение WBC составляет >2000/мкл.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет фракцию нейтрофилов $((\text{ANCAVBC}) \times 100)$. В некоторых вариантах осуществления эталонное значение ANC составляет фракцию нейтрофилов 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10%, например, как определено в образце крови от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет фракцию нейтрофилов $((\text{ANCAVBC}) \times 100)$ 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10% у субъекта, имеющего значение WBC в пределах нормального диапазона или выше нормального диапазона (например, WBC 1800/мкл-2000/мкл). В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение ANC составляет фракцию нейтрофилов 40% у субъекта с значением WBC >2000/мкл.

[00123] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение BMR составляет 0,03.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, или 0,1% бластов в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 1% бластов в периферической крови, например, как определено в образце крови от субъекта.

[00125] В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75% бластов в костном мозге, например, как определено в образце костного мозга от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45% бластов в костном мозге.

[00126] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге включают одно или более из $\text{ANC} < 1000/\text{мкл}$, $\text{BMR} < 0,3$ и/или низкого количества бластов в периферической крови $< 1\%$.

[00127] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге включает одно или более из $\text{ANC} < 1000/\text{мкл}$, $\text{BMR} < 0,3$ и/или количества бластов в периферической крови $< 10\%$ с количеством бластов в костном мозге $> 40\%$.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии рецептора хоминга (например,

CXCR4) и мобилизующего рецептора (например, CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC и (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC, (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC и (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном

мозге миелоидных клеток включают (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC, (с) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге, и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR и (с) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, (с) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге, и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и (с) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток включают (а) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC, (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, (с) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге, и (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения, или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и CXCR4 или HRAS, и/или более высокое соотношение экспрессии одного или более рецепторов хоминга (например, CXCR4 и CXCR3) и одного или более мобилизующих рецепторов (например, CXCR1 и

CXCR2), чем эталонное соотношение.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, ассоциированное с проявлением хоминга в костном мозге миелоидных клеток, представляет собой злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), PTCL, неуточненную (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) - положительную по киназе анапластической лимфомы (ALK), ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML (например, впервые диагностированный AML или рецидивирующий или невосприимчивый AML). В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой MDS. Способы, представленные в настоящем описании, основаны, частично, на открытии, что субъекты, имеющие злокачественную опухоль, ассоциированную с проявлением хоминга в костном мозге миелоидных клеток вероятно, являются способными отвечать на лечение FTI. Такие субъекты могут, например, характеризоваться нейтропенией, или изолированной нейтропенией (например, низким ANC, таким как $ANC < 1500$ клеток/мкл), или низкое BMR (например, $BMR < 0,1$), или низким процентом бластов в периферической крови (например, $< 5\%$) в присутствии или в отсутствие высокого процента бластов в костном мозге (например, $> 45\%$). В некоторых вариантах осуществления, клинические преимущества FTI ассоциированы с уровнем экспрессии конкретных генов и вариантов генов. Например, способы, представленные в настоящем описании, основаны, частично, на открытии, что пациенты, имеющие опухоли в костном мозге, лимфатических узлах или других органах, имеющих высокие уровни экспрессии CXCL12 или более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS, вероятно, являются способными отвечать на лечение FTI, и отбор популяции пациентов, имеющих изолированную нейтропению, или низкое BMR, или низкое количество бластов в периферической крови в присутствии или в отсутствие высокого уровня бластов в костном мозге, и/или высокую экспрессию CXCL12, или высокое соотношение экспрессии CXCL12, по отношению к экспрессии других генов, например, CXCR4 или HRAS, в костном мозге, может увеличивать общую частоту ответа на лечение FTI

злокачественной опухоли костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, высокая экспрессия CXCL12 или высокое соотношение экспрессии CXCL12, по отношению к экспрессии других генов, например, CXCR4 или HRAS, в лимфоидных органах, может увеличивать общую частоту ответа на лечение FTI лимфомы. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой пациента с рецидивирующим или невосприимчивым AML, со сверхэкспрессией CXCR4 в костном мозге или высоким соотношением экспрессии CXCR4 и CXCR2. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой пациента с рецидивирующим или невосприимчивым AML, имеющего высокое соотношение экспрессии CXCR3 и CXCR1. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой пациента с рецидивирующим или невосприимчивым AML, имеющего высокое соотношение экспрессии CXCR4 и CXCR3 и экспрессии CXCR2 и CXCR1.

[00136] Соответственно, настоящее изобретение относится к способам увеличения способности отвечать на лечение FTI против злокачественной опухоли, посредством избирательного лечения пациентов с злокачественными опухолями, имеющих проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, с использованием FTI. Настоящее изобретение относится также к способам отбора популяции пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, на основании того, что пациент с злокачественной опухолью, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, на основании того, что субъект имеет проявление хоминга клеток в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, пациент с злокачественной опухолью имеет лимфому со специфическим паттерном экспрессии генов. В некоторых вариантах осуществления, пациент с злокачественной опухолью имеет экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль.

[00137] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам увеличения способности отвечать на лечение FTI против нейтропении посредством избирательного лечения пациентов с нейтропенией, имеющих проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, с использованием FTI. Настоящее изобретение относится также к способам отбора популяции пациентов с нейтропенией для лечения FTI на основании того, что пациент с нейтропенией имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности отвечать субъекта, имеющего нейтропению, на лечение FTI на основании того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток.

[00138] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам увеличения способности отвечать на лечение FTI против генетического заболевания или нарушения, включающего гиперактивность CXCR4 в костном мозге, такого как синдром WHIM или макроглобулинемия Вальденстрема, посредством избирательного лечения пациента,

имеющего генетическое заболевание или нарушение и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, с использованием FTI. Настоящее изобретение относится также к способам отбора популяции пациентов с генетическим заболеванием или нарушением, включающим гиперактивность CXCR4 в костном мозге, для лечения FTI, на основании того, что для пациента, имеющего генетическое заболевание или нарушение, показано проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего генетическое заболевание или нарушение, включающее гиперактивность CXCR4 в костном мозге, отвечать на лечение FTI, на основании того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему злокачественную опухоль и имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, посредством анализа образца от субъекта, например, для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения нейтропении у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему нейтропению и имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий нейтропению, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, посредством анализа образца от субъекта, например, для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения генетического заболевания или нарушения, включающего гиперактивность CXCR4 в костном мозге, такого как синдром WHIM или

макроглобулинемия Вальденстрема, у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему генетическое заболевание или нарушение и имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий генетическое заболевание или нарушение, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, посредством анализа образца от субъекта, например, для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта для определения ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, для субъекта.

[00142] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, также включают получение образца от субъекта. Образец, используемый в способах, представленных в настоящем описании, включает жидкости организма субъекта или биоптат опухоли субъекта.

[00143] В некоторых вариантах осуществления, образец, используемый в способах в настоящем описании, включает биоптат (например, биоптат опухоли). Биоптат может происходить из любого органа или ткани, например, кожи, печени, легкого, сердца, ободочной кишки, почки, костного мозга, зубов, лимфатических узлов, волос, селезенки, головного мозга, молочных желез или других органов. Любой способ биопсии, известный специалистам в данной области, можно использовать для выделения образца от субъекта, например, открытую биопсию, закрытую биопсию, толстоигольную биопсию, инцизионную биопсию, эксцизионную биопсию или биопсию тонкоигольной аспирацией. В некоторых вариантах осуществления, образец, используемый в способах по настоящему изобретению, включает аспират (например, аспират костного мозга). В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биоптат лимфатического узла. В некоторых вариантах осуществления, образец может представлять собой образец замороженной ткани. В некоторых вариантах осуществления, образец может представлять собой фиксированный формалином погруженный в парафин («FFPE») образец ткани. В некоторых вариантах осуществления, образец может представлять собой депарафинизированный срез ткани.

[00144] В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец жидкости организма. Неограничивающие примеры жидкостей организма включают кровь (например, цельную периферическую кровь, периферическую кровь), плазму крови, костный мозг, амниотическую жидкость, внутриглазную жидкость, желчь, лимфу, менструальные выделения, сыворотку, мочу, спинномозговую жидкость, окружающую головной мозг и спинной мозг, синовиальную жидкость, окружающую суставы костей.

[00145] В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой образец крови. Образец крови может представлять собой образец цельной крови, частично очищенный образец крови или образец периферической крови. Образец крови можно получать с использованием общепринятых способов, как описано, например, в Innis et al, editors, PCR Protocols (Academic Press, 1990). Лейкоциты можно выделять из образцов крови с использованием общепринятых способов или коммерчески доступных наборов, например, набора RosetteSep (Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada). Субпопуляции лейкоцитов, например, моноклеарные клетки, клетки NK, В-клетки, Т-клетки, моноциты, гранулоциты или лимфоциты, можно далее выделять с использованием общепринятых способов, например, активированной магнитным полем сортировки клеток (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, California) или активированной флуоресценцией сортировки клеток (FACS) (Becton Dickinson, San Jose, California).

[00146] В одном варианте осуществления, образец крови составляет от приблизительно 0,1 мл до приблизительно 10,0 мл, от приблизительно 0,2 мл до приблизительно 7 мл, от приблизительно 0,3 мл до приблизительно 5 мл, от приблизительно 0,4 мл до приблизительно 3,5 мл, или от приблизительно 0,5 мл до приблизительно 3 мл. В другом варианте осуществления, образец крови составляет приблизительно 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0 или 10,0 мл.

[00147] В одном варианте осуществления, образец представляет собой образец костного мозга. Способы получения образцов костного мозга хорошо известны в данной области, включая, но без ограничения, биопсию костного мозга и аспирацию костного мозга. Костный мозг имеет жидкую часть и более твердую часть. При биопсии костного мозга, отбирают образец твердой части. При аспирации костного мозга, отбирают образец жидкой части. Биопсию костного мозга и аспирацию костного мозга можно выполнять в одно и то же время и обозначать как исследование костного мозга.

[00148] В конкретных вариантах осуществления, образец, используемый в способах, представленных в настоящем описании, включает множество клеток. Такие клетки могут включать любой тип клеток, например, стволовые клетки, клетки крови (например, РВМС), лимфоциты, клетки NK, В-клетки, Т-клетки, моноциты, гранулоциты, иммуноциты, или клетки опухолей, или клетки злокачественных опухолей. Специфические популяции клеток можно получать с использованием комбинации коммерчески доступных антител (например, Quest Diagnostic (San Juan Capistrano, Calif); Dako (Denmark)). В конкретных вариантах осуществления, образец, используемый в способах, представленных в настоящем описании, включает РВМС.

[00149] В конкретных вариантах осуществления, образец, используемый в способах, представленных в настоящем описании, включает множество клеток из пораженной заболеванием ткани, например, образец опухоли от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, клетки можно получать из тканей опухолей, таких как биоптаты опухолей или эксплантаты опухолей. В конкретных вариантах осуществления,

количество клеток, используемое в способах, представленных в настоящем описании, может лежать в диапазоне от отдельной клетки до приблизительно 10^9 клеток. В некоторых вариантах осуществления, количество клеток, используемое в способах, представленных в настоящем описании, составляет приблизительно 1×10^4 , 5×10^4 , 1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6 , 5×10^6 , 1×10^7 , 5×10^7 , 1×10^8 или 5×10^8 .

[00150] Количество и тип клеток, собранных от субъекта, можно мониторировать, например, посредством измерения изменений морфологии и поверхностных маркеров клеток с использованием стандартных способов детекции клеток, таких как проточная цитометрия, сортировка клеток, иммуноцитохимия (например, окрашивание с использованием тканеспецифических или специфических для маркера клеток антител), активированная флуоресценцией сортировка клеток (FACS), магнитная сортировка активированных клеток (MACS), посредством проверки морфологии клеток с использованием световой или конфокальной микроскопии, и/или посредством измерения изменений экспрессии генов с использованием способов, хорошо известных в данной области, таких как ПЦР и получение профилей экспрессии генов. Эти способы можно использовать также для идентификации клеток, положительных по одному или более конкретным маркерам. Активированная флуоресценцией сортировка клеток (FACS) представляет собой хорошо известный способ разделения частиц, включая клетки, на основании флуоресцентных свойств частиц (Kamarch, 1987, *Methods Enzymol*, 151:150-165). Лазерное возбуждение флуоресцентных групп в индивидуальных частицах приводит к небольшому электрическому заряду, позволяющему электромагнитное разделение положительных и отрицательных частиц из смеси. В одном варианте осуществления, специфические для поверхностных маркеров клеток антитела или лиганды метят различными флуоресцентными метками. Клетки пропускают через сортировщик клеток, позволяя разделение клеток на основании их способности связывать используемые антитела. Отсортированные посредством FACS частицы можно помещать на хранение непосредственно в индивидуальные лунки 96-луночных или 384-луночных планшетов для облегчения разделения и клонирования.

[00151] В конкретных вариантах осуществления, подгруппы клеток используют в способах, представленных в настоящем описании. Способы сортировки и выделения специфических популяций клеток хорошо известны в данной области и могут быть основаны на размере, морфологии клеток, или внутриклеточных или внеклеточных маркерах. Такие способы включают, но без ограничения, проточную цитометрию, проточную сортировку, FACS, разделение на основе бусин, такое как магнитная сортировка клеток, разделение на основании размера (например, с использованием сита, ряда препятствий или фильтра), сортировку в микроструйном устройстве, разделение на основе антител, осаждение, аффинную адсорбцию, аффинную экстракцию, центрифугирование в градиенте плотности, лазерную захватывающую микродиссекцию и т.д.

[00152] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в

настоящем описании, могут включать подсчет клеток крови или подсчет клеток костного мозга. Подсчет клеток крови может проводить, например, опытный флеботомист. Флеботомисты, как правило, собирают образцы крови посредством прокола вены, отбора крови в пробирку, содержащую антикоагулянт, для остановки свертывания крови. Сходный способ, как правило, можно использовать для аспирата костного мозга. Подсчет клеток может проводить вручную, например, опытный техник-лаборант, который может анализировать образец крови, например, под микроскопом на предметном стекле. Наиболее часто, этот способ автоматизируют с использованием автоматического коммерчески доступного анализатора крови. Такие устройства, как правило, имеют проток клеток, фотометры и диафрагмы для анализа различных типов клеток в образце крови.

[00153] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего AML, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с AML, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML.

[00154] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего MDS, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с MDS, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00155] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего CML, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с CML, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00156] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в

настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего CMML, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с CMML, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00157] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего миелофиброз, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с миелофиброзом, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00159] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, BMR, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, паттерна экспрессии генов, или их комбинации, в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если ANC и/или BMR в образце ниже, чем эталонное ANC и/или BMR. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество FTI вводят пациенту с синдромом WHIM, как определено, имеющему ANC и/или BMR ниже эталонного ANC и/или BMR.

[00160] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, определяют уровень CXCL12 в плазме субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект,

имеющий проявление хоминга клеток в костном мозге, имеет уровень циркулирующего CXCL12 в плазме, превышающий эталонный уровень. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет заболевание костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет злокачественную опухоль. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет нейтропению. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет генетическое заболевание или нарушение, включающее гиперактивность CXCR4 в костном мозге, такое как синдром WHIM или макроглобулинемия Вальденстрема.

[00161] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00162] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего лимфому, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с лимфомой, для которого определено, что уровень циркулирующего CXCL12 в плазме превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS,

ALCL - положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому, или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В других конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего PTCL, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме.

[00163] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего AML, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с AML, для которого определено, что уровень циркулирующего CXCL12 в плазме превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML.

[00164] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего MDS, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с MDS, для которого определено, что уровень циркулирующего CXCL12 в плазме превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме.

[00165] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня циркулирующего CXCL12 в плазме в образце от субъекта, имеющего миелофиброз, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень циркулирующего CXCL12 в плазме в образце превышает эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с миелофиброзом, для которого определено, что уровень циркулирующего CXCL12 в плазме превышает

эталонный уровень циркулирующего CXCL12 в плазме.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, образец, используемый в способах, представленных в настоящем описании, может представлять собой образец цельной крови, частично очищенный образец крови, образец периферической крови, образец сыворотки или плазмы, образец клеток или образец ткани лимфатического узла. Образец может представлять собой биоптат ткани или биоптат опухоли. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биоптат лимфатического узла от субъекта, имеющего лимфому, например, PTCL или CTCL. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой РВМС от субъекта, имеющего лимфому, например, PTCL. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой биоптат лимфатического узла или костного мозга от субъекта, имеющего лейкоз, например, AML, Т-клеточный лейкоз, или CML. В некоторых вариантах осуществления, образец представляет собой РВМС от субъекта, имеющего лейкоз, например, AML, Т-клеточный лейкоз или CML.

[00167] Образец может представлять собой биоптат опухоли, образец крови, образец ткани лимфатического узла, аспират или любой другой образец, описанный в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00168] Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующей CXCL12 злокачественной опухоли у субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего злокачественную опухоль, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с злокачественными опухолями для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с злокачественными опухолями отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для определения того, что субъект имеет экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, до введения FTI субъекту.

В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий злокачественную опухоль, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль костного мозга. Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующей CXCL12 лимфомы у пациента с лимфомой, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего лимфому, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациента с лимфомой для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с лимфомой для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с лимфомой отвечать на лечения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лимфому, для определения того, что субъект имеет экспрессирующую CXCL12 лимфому и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение FTI пациенту с лимфомой, как определено, имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS, ALCL - положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому, или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления,

злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00169] Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующего CXCL12 лейкоза у субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему экспрессирующий CXCL12 лейкоз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего лейкоз, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациента с лейкозом для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с лейкозом для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с лейкозом отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лейкоз, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий лейкоз, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лейкоз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет экспрессирующий CXCL12 лейкоз, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего лейкоз, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и экспрессирующий CXCL12 лейкоз, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий лейкоз, имеет экспрессирующий CXCL12 лейкоз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В конкретных вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00170] Настоящее изобретение относится к способам лечения MDS с экспрессией CXCL12 у субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS с экспрессией CXCL12 и изолированную нейтропению. Настоящее

изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего MDS, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациента с MDS для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с MDS для лечения FTI, и к способам увеличения способности популяции пациентов с MDS отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего MDS, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациентам с MDS, как определено, имеющим проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего MDS, для определения того, что субъект имеет MDS с экспрессией CXCL12, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с MDS, как определено, имеющему MDS с экспрессией CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего MDS, для определения того, что субъект имеет нейтропению или изолированную нейтропению и MDS с экспрессией CXCL12, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с MDS, как определено, имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и MDS с экспрессией CXCL12.

[00171] Настоящее изобретение относится к способам лечения экспрессирующего CXCL12 миелофиброза у субъекта, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему экспрессирующий CXCL12 миелофиброз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего миелофиброз, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациента с миелофиброзом для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с миелофиброзом для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с миелофиброзом отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего миелофиброз, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с миелофиброзом, как определено, имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего миелофиброз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, для определения того, что субъект имеет экспрессирующий CXCL12 миелофиброз, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически

эффективного количества FТI пациенту с миелофиброзом, как определено, имеющему экспрессирующий CXCL12 миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего миелофиброз, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и экспрессирующий CXCL12 миелофиброз, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FТI пациенту с миелофиброзом, как определено, имеющему экспрессирующий CXCL12 миелофиброз и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, FТI представляет собой типифарниб.

[00172] Настоящее изобретение относится к способам лечения макроглобулинемии Вальденстрема с экспрессией CXCL12 у субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включающим введение терапевтически эффективного количества FТI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12 и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, отвечать на лечение FТI, к способам отбора пациента с макроглобулинемией Вальденстрема для лечения FТI, к способам стратификации пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема для лечения FТI, и к способам увеличения способности популяции пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема отвечать на лечение FТI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FТI пациенту с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, для определения того, что субъект имеет макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FТI пациенту с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток и макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12, до введения FТI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FТI пациенту с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12 и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, FТI представляет собой типифарниб.

[00173] Настоящее изобретение относится к способам лечения синдрома WHIM у субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, включающим введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему синдром WHIM и проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. Настоящее изобретение относится также к способам прогнозирования способности субъекта, имеющего синдром WHIM, отвечать на лечение FTI, к способам отбора пациента с синдромом WHIM для лечения FTI, к способам стратификации пациентов с синдромом WHIM для лечения FTI и к способам увеличения способности популяции пациентов с WHIM отвечать на лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы включают анализ образца от субъекта, имеющего синдром WHIM, для определения того, что субъект имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI субъекту. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение терапевтически эффективного количества FTI пациенту с синдромом WHIM, как определено, имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC в образце (например, образце крови) от субъекта, где определяют, что субъект имеет проявление хоминга клеток в костном мозге, такое как низкое ANC, если ANC <1500/мкл, <1400/мкл, <1300/мкл, <1200/мкл, <1100/мкл, <1000/мкл, <900/мкл, <800/мкл, <700/мкл, <600/мкл, <500/мкл, <400/мкл, <300/мкл или <200/мкл. В некоторых вариантах осуществления, определяют, что субъект имеет низкое ANC, если ANC составляет <1000/мкл.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, способы включают определение WBC у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, определено, что WBC субъекта, имеющего проявление хоминга клеток в костном мозге, такое как низкое ANC, находится в пределах нормального диапазона или превышает нормальный диапазон. В некоторых вариантах осуществления, определено, что ANC составляет <1500/мкл, <1400/мкл, <1300/мкл, <1200/мкл, <1100/мкл, <1000/мкл, <900/мкл, <800/мкл, <700/мкл, <600/мкл, <500/мкл, <400/мкл, <300/мкл или <200/мкл, и определено, что WBC составляет >1800/мкл, >1900/мкл, >2000/мкл, >2100/мкл или >2200/мкл. В некоторых вариантах осуществления, определено, что ANC составляет <1000/мкл, и определено, что WBC составляет >2000/мкл.

[00176] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC и WBC в образце (например, образце крови) от субъекта, где определяют, что субъект имеет проявление хоминга клеток в костном мозге, такое как низкое ANC, если фракция нейтрофилов $((ANC/WBC) \times 100)$ составляет менее 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10%.

[00177] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC и WBC в образце (например, образце крови) от субъекта, где определяют, что субъект имеет проявление хоминга клеток в

костном мозге, такое как низкое ANC, если фракция нейтрофилов ((ANC/WBC) x 100) составляет менее 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15% или 10%, и значение WBC находится в пределах нормального диапазона или превышает нормальный диапазон (например, WBC >1800/мкл, >1900/мкл, >2000/мкл, >2100/мкл или >2200/мкл). В некоторых вариантах осуществления, определяют, что субъект имеет изолированную нейтропению, если фракция нейтрофилов составляет <40%, и WBC составляет >2000/мкл.

[00178] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение бластов в костном мозге и в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, имеет >25%, >30%, >35%, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70% или >75% бластов в костном мозге в образце (например, образце костного мозга). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет > 45% бластов в костном мозге в образце (например, образце костного мозга). В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет <15%, <10%, <5%, <4%, <3%, <2%, <1%, <0,9%, <0,8%, <0,7%, <0,6%, <0,5%, <0,4%, <0,3%, <0,2% или <0,1% бластов в периферической крови. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет <1% бластов в периферической крови.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение BMR в образце (например, образце крови) от субъекта, имеющего изолированную нейтропению, где определяют, что субъект имеет изолированную нейтропению, если BMR составляет <0,5, <0,4, <0,3, <0,2, <0,1, <0,09, <0,08, <0,07, <0,06, <0,05, <0,04, <0,03, 0,02 или <0,01. В некоторых вариантах осуществления, BMR составляет <0,03.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, пациента с злокачественной опухолью, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет экспрессирующую CXCL12 злокачественную опухоль, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой уротелиальный рак. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз (например, AML).

[00181] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет экспрессирующую CXCL12 лимфому, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS, ALCL - положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой лимфому клеток NK.

[00182] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента с PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет экспрессирующий CXCL12 PTCL, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12.

[00183] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет экспрессирующий CXCL12 лейкоз, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В некоторых вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В некоторых вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00184] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект

имеет MDS с экспрессией CXCL12, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12.

[00185] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет экспрессирующий CXCL12 миелофиброз, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12.

[00186] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии гена CXCL12 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), где определяют, что субъект имеет макроглобулинемию Вальденстрема с экспрессией CXCL12, если уровень экспрессии в образце превышает эталонный уровень CXCL12.

[00187] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, пациента с злокачественной опухолью, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношение уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах

осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00188] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4, если соотношение превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS, ALCL - положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому, или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[00189] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение.

[00190] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В конкретных вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В конкретных вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз

представляет собой CMML.

[00191] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение.

[00192] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение.

[00193] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение.

[00194] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM (например, пациента с синдромом WHIM, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), и соотношения уровня экспрессии гена CXCL12 и уровня экспрессии гена CXCR4 или гена HRAS, где определяют, что субъект имеет высокое соотношение экспрессии CXCL12/CXCR4 или CXCL12/HRAS, если соотношение превышает эталонное соотношение.

[00195] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего злокачественную опухоль, (например, пациента с злокачественной опухолью, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток) превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может

составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00196] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS, ALCL - положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[00197] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента с PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или

300.

[00198] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В конкретных вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В конкретных вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML.

[00199] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300.

[00200] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300.

[00201] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение того, что соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или HRAS в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток), превышает эталонное соотношение. В некоторых вариантах осуществления, эталонное соотношение может составлять 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100 или 300.

[00202] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC и/или BMR в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению (например, пациента с изолированной нейтропенией, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в

настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему изолированную нейтропению и имеющему проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому костного мозга. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В некоторых вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML. В некоторых вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз.

[00203] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCL12 в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению (например, пациента с изолированной нейтропенией, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему изолированную нейтропению, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта находится в пределах эталонного уровня.

[00204] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению (например, пациента с изолированной нейтропенией, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему изолированную нейтропению, если уровень экспрессии CXCR4 в образце от субъекта находится в пределах эталонного уровня.

[00205] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению (например, пациента с изолированной нейтропенией, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему изолированную нейтропению, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00206] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI

субъекту, имеющему лимфому в костном мозге или Т-клеточный лейкоз, если ANC и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC и/или BMR.

[00207] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии белка или РНК CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лимфому, если уровень экспрессии белка или РНК CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL, PTCL-NOS, ALCL -положительную по ALK, ALCL - отрицательную по ALK, ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, экстранодальную Т-клеточную лимфому естественных киллеров (NK) - назального типа, гепатоспленарную Т-клеточную лимфому или Т-клеточную лимфому типа подкожного панникулита. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В некоторых вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[00208] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лимфому, если уровень экспрессии CXCR4 в образце от субъекта находится в пределах эталонного уровня.

[00209] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, пациента с лимфомой, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лимфому, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00210] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии белка или РНК CXCL12 в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента с PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В

некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему PTCL, если уровень экспрессии белка или РНК CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00211] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента с PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему PTCL, если уровень экспрессии CXCR4 в образце от субъекта находится в пределах эталонного уровня.

[00212] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего PTCL (например, пациента с PTCL, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему PTCL, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00213] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение присутствия проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток у субъекта, имеющего лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, определяют, что субъект, имеющий лейкоз, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, и/или BMR в образце от субъекта, имеющего лейкоз. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лейкоз, если ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR, или если количество бластов в костном мозге в образце превышает эталонное количество бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий лейкоз, имеет WBC и/или количество тромбоцитов в нормальном эталонном диапазоне для здоровых. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, AML является впервые диагностированным. В конкретных вариантах осуществления, субъект представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском. В конкретных вариантах осуществления, AML представляет собой рецидивирующий или

невосприимчивый AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00214] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лейкоз, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00215] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лейкоз, если уровень экспрессии CXCR4 в образце от субъекта находится в пределах эталонного уровня.

[00216] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, пациента с лейкозом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему лейкоз, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00217] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение присутствия проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток у субъекта, имеющего MDS. В некоторых вариантах осуществления, определяют, что субъект, имеющий MDS, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, количества бластов в периферической крови и/или костном мозге, и/или BMR в образце от субъекта, имеющего MDS. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS, если ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR, или, если количество бластов в костном мозге в образце превышает эталонное количество бластов в костном мозге. В

некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий MDS, имеет WBC и/или количество тромбоцитов в нормальном эталонном диапазоне для здоровых.

[00218] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCL12 в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00219] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS, если уровень экспрессии CXCR4 в образце находится в пределах эталонного уровня.

[00220] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего MDS (например, пациента с MDS, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему MDS, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00221] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение присутствия проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток у субъекта, имеющего миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий миелофиброз, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток до введения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, и/или BMR в образце от субъекта, имеющего миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему миелофиброз, если ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC, количество бластов в периферической крови, и/или BMR, или если количество бластов в костном мозге в образце превышает эталонное количество бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий миелофиброз имеет WBC и/или количество тромбоцитов в нормальном эталонном диапазоне для здоровых.

[00222] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCL12 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему миелофиброз, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00223] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему миелофиброз, если уровень экспрессии CXCR4 в образце находится в пределах эталонного уровня.

[00224] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз (например, пациента с миелофиброзом, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему миелофиброз, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00225] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение присутствия проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток у субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий макроглобулинемию Вальденстрема, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток до введения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, и/или BMR в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема, если ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR, или если количество бластов в костном мозге в образце превышает эталонное количество бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий

макроглобулинемию Вальденстрема имеет WBC и/или количество тромбоцитов в нормальном эталонном диапазоне для здоровых.

[00226] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии CXCL12 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00227] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение присутствия мутаций CXCR4 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема, если активирующие мутации CXCR4 присутствуют в образце от субъекта.

[00228] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение соотношения уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема (например, пациента с макроглобулинемией Вальденстрема, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему макроглобулинемию Вальденстрема, если соотношение уровня экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 в образце от субъекта превышает эталонное соотношение.

[00229] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение присутствия проявления хоминга в костном мозге миелоидных клеток у субъекта, имеющего синдром WHIM. В некоторых вариантах осуществления, определено, что субъект, имеющий синдром WHIM, имеет проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток, до введения FTI. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение ANC, количества бластов в периферической крови и/или в костном мозге, и/или BMR в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему синдром WHIM, если ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR в образце от субъекта ниже, чем эталонное ANC, количество бластов в периферической крови и/или BMR, или если

количество бластов в костном мозге в образце превышает эталонное количество бластов в костном мозге. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий синдром WHIM, имеет WBC и/или количество тромбоцитов в нормальном эталонном диапазоне для здоровых.

[00230] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение уровня экспрессии белка или РНК CXCL12 в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM (например, пациента с синдромом WHIM, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему синдром WHIM, если уровень экспрессии CXCL12 в образце от субъекта превышает эталонный уровень.

[00231] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение мутации CXCR4 в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM (например, пациента с синдромом WHIM, как определено, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток). В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, имеющему синдром WHIM, если активирующие мутации CXCR4 присутствуют в образце от субъекта.

[00232] Уровень экспрессии гена может относиться к уровню белка гена, или к уровню РНК гена. В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии гена относится к уровню белка гена, и способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена.

[00233] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии мРНК KIR3DL2 в образце от субъекта, имеющего PTCL, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии мРНК KIR3DL2 в образце ниже эталонного уровня мРНК KIR3DL2.

[00234] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего проявление хоминга в костном мозге миелоидных клеток. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего лимфому. В некоторых вариантах

осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего MDS. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM. В некоторых вариантах осуществления, уровень мРНК гена определяют посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), qПЦР, qRT-ПЦР, РНК-секвенирования, анализа микромассивов, SAGE, способа MassARRAY, секвенирования нового поколения или FISH.

[00235] В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии гена относится к уровню мРНК гена, и способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня мРНК гена. Способы для определения уровня мРНК гена в образце хорошо известны в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления, уровень мРНК можно определять посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), qПЦР, qRT-ПЦР, РНК-секвенирования, анализа микромассивов, SAGE, способа MassARRAY, секвенирования нового поколения или FISH.

[00236] Иллюстративные способы детекции или количественной оценки уровней мРНК включают, но без ограничения, способы на основе ПЦР, Нозерн-блоттинга, анализы защиты от рибонуклеазы и т.п. Последовательность мРНК можно использовать для получения зонда, который является по меньшей мере частично комплементарным. Затем зонд можно использовать для детекции последовательности мРНК в образце, с использованием любого подходящего анализа, такого как способы на основе ПЦР, Нозерн-блоттинг, анализ погружаемых зондов и т.п.

[00237] Общепринятые способы, известные в данной области для количественной оценки экспрессии мРНК в образце включают Нозерн-блоттинг и гибридизацию *in situ* (Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283 (1999)); анализы защиты от РНКазы (Hod, *Biotechniques* 13:852-854 (1992)); и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) (Weis et al., *Trends in Genetics* 8:263-264 (1992)). Альтернативно, можно использовать антитела, которые могут узнавать специфические дуплексы, включая дуплексы ДНК, дуплексы РНК и гибридные дуплексы ДНК-РНК или дуплексы ДНК-белок. Репрезентативные способы анализа экспрессии генов на основе секвенирования включают серийный анализ экспрессии генов (SAGE) и анализ экспрессии генов посредством массового параллельного секвенирования характерных последовательностей (MPSS).

[00238] Чувствительным и гибким количественным способом является ПЦР. Примеры способов ПЦР можно обнаружить в литературе. Примеры анализов ПЦР можно обнаружить в Патенте США No. 6927024, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Примеры способов RT-ПЦР можно обнаружить в

Патенте США No. 7122799, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Способ флуоресцентной ПЦР *in situ* описан в Патенте США No. 7186507, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки.

[00239] Следует отметить, однако, что другие способы амплификации нуклеиновых кислот (т.е., отличные от ПЦР), также можно использовать в способах анализа нуклеиновых кислот, описанных в настоящем описании. Например, пригодные способы амплификации включают лигазную цепную реакцию (см., например, Wu & Wallace, *Genomics* 4:560-569, 1988); анализ с замещением цепей (см., например, Walker et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:392-396, 1992; Патент США No. 5455166); и несколько систем амплификации на основе транскрипции, включая способы, описанные в Патентах США No. 5437990; 5409818; и 5399491; систему амплификации на основе транскрипции (TAS) (Kwoh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 1173-1177, 1989); и самоподдерживающуюся репликацию последовательностей (3SR) (Guatelli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1874-1878, 1990; WO 92/08800). Альтернативно, можно использовать способы амплификации зонда до поддающихся детекции уровней, такие как амплификация с использованием Q-репликазы (Kramer & Lizardi, *Nature* 339:401-402, 1989; Lomeli et al., *Clin. Chem.* 35: 1826-1831, 1989). Обзор известных способов амплификации представлен, например, в Abramson and Myers in *Current Opinion in Biotechnology* 4:41-47 (1993).

[00240] мРНК можно выделять из образца. Образец может представлять собой образец ткани. Образец ткани может представлять собой биоптат опухоли, такой как биоптат лимфатического узла. Общие способы выделения мРНК хорошо известны в данной области и описаны в стандартных руководствах по молекулярной биологии, включая Ausubel et al., *Current Protocols of Molecular Biology*, John Wiley and Sons (1997). В частности, выделение РНК можно проводить с использованием набора для очистки, набора буферов и протеазы от коммерческих производителей, таких как Qiagen, в соответствии с инструкциями производителя. Например, тотальную РНК из клеток в культуре можно выделять с использованием миниколонок Qiagen RNeasy. Другие коммерчески доступные наборы для выделения РНК включают MASTERPURE® Complete DNA and RNA Purification Kit (EPICENTRE®, Madison, Wis.), и Paraffin Block RNA Isolation Kit (Ambion, Inc.). Тотальную РНК из образцов тканей можно выделять с использованием RNA Stat-60 (Tel-Test). РНК, полученную из опухоли, можно выделять, например, посредством центрифугирования в градиенте плотности хлорида цезия.

[00241] В некоторых вариантах осуществления, первой стадией получения профиля экспрессии генов посредством ПЦР является обратная транскрипция матрицы РНК в кДНК, с последующей ее экспоненциальной амплификацией в реакции ПЦР. В других вариантах осуществления, можно использовать комбинированную реакцию обратной транскрипции - полимеразной цепной реакции (РТ-ПЦР), например, как описано в Патентах США No. 5310652; 5322770; 5561058; 5641864; и 5693517. Двумя

общепринятыми обратными транскриптазами являются обратная транскриптаза вируса миелобластома птиц (AMV-RT) и обратная транскриптаза вируса лейкоза мышей Moloney (MMLV-RT). Стадию обратной транскрипции, как правило, начинают с праймеров, с использованием специфических праймеров, случайных гексамеров или олиго-dT праймеров, в зависимости от условий и цели получения профиля экспрессии. Например, выделенную РНК можно подвергать обратной транскрипции с использованием набора для ПЦР РНК GENEAMP™ (Perkin Elmer, Calif, USA), в соответствии с инструкциями производителя. Затем полученную кДНК можно использовать в качестве матрицы в последующей реакции ПЦР.

[00242] В некоторых вариантах осуществления, обратную транскрипцию - ПЦР с детекцией в реальном времени (qRT-ПЦР) можно использовать как для детекции, так и для количественной оценки РНК-мишеней (Bustin, et al, 2005, Clin. Sci., 109:365-379). Примеры способов на основе qRT-ПЦР можно обнаружить, например, в Патенте США No. 7101663, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Устройства для ПЦР с детекцией в реальном времени, такие как Applied Biosystems 7500, являются коммерчески доступными, так же как реагенты, такие как химические реагенты TaqMan для детекции последовательностей.

[00243] Например, можно использовать анализы экспрессии генов TaqMan®, в соответствии с инструкциями производителя. Эти наборы представляют собой предварительно составленные анализы для экспрессии генов, для быстрой, надежной детекции и количественной оценки транскриптов мРНК человека, мыши и крысы. Можно использовать TaqMan® или анализ с использованием 5'-нуклеазы, как описано в Патентах США No. 5210015; 5487972; и 5804375; и Holland et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7276-7280. В ПЦР TAQMAN®, как правило, используют 5'-нуклеазную активность полимеразы Taq или Tth для гидролиза зонда для гибридизации, связанного с его ампликоном-мишенью, но можно использовать любой фермент с эквивалентной 5'-нуклеазной активностью. Два олигонуклеотидных праймера используют для получения ампликона, типичного для реакции ПЦР. Третий олигонуклеотид, или зонд, разрабатывают для детекции нуклеотидной последовательности, локализованной между двумя праймерами для ПЦР. Зонд не поддается удлинению посредством фермента ДНК-полимеразы Taq, и является меченным с использованием репортерного флуоресцентного красителя и гасящего флуоресценцию красителя. Любое индуцированное лазером излучение от репортерного красителя погашено посредством гасящего красителя, когда два красителя локализованы в непосредственной близости, как они локализованы на зонде. В ходе реакции амплификации, фермент ДНК-полимераза Taq расщепляет зонд независимым от матрицы образом. Полученные фрагменты зонда разъединяются в растворе, и сигнал от высвобожденного репортерного красителя освобождается от гасящего эффекта второго флуорофора. Одна молекула репортерного красителя высвобождается на каждую новую синтезированную молекулу, и детекция непогашенного репортерного красителя предоставляет основание для количественной интерпретации

данных.

[00244] Любой способ, пригодный для детекции продукта деградации, можно использовать в анализе с использованием 5'-нуклеазы. Часто, зонд для детекции является меченным с использованием двух флуоресцентных красителей, один из которых является способным гасить флуоресценцию другого красителя. Красители присоединены к зонду, предпочтительно, один присоединен к 5'-концу, а другой присоединен к внутреннему участку, так что гашение происходит, когда зонд находится в негибризованном состоянии, и так что расщепление зонда посредством 5'-3'-экзонуклеазной активности ДНК-полимеразы происходит между двумя красителями.

[00245] Амплификация приводит к расщеплению зонда между красителями с сопутствующим прекращением гашения и увеличением флуоресценции, наблюдаемой от изначально погашенного красителя. Накопление продукта деградации мониторируют посредством измерения увеличения флуоресценции реакции. В Патентах США No. 5491063 и 5571673, содержание обоих из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки, описаны альтернативные способы детекции деградации зонда, которая происходит параллельно с амплификацией. Данные анализа 5'-нуклеазы можно исходно выражать как C_t , или пороговый цикл. Как обсуждают выше, значения флуоресценции регистрируют в ходе каждого цикла, и они представляют количество продукта, амплифицированного до этой точки в реакции амплификации. Точка, когда флуоресцентный сигнал впервые регистрируют как статистически значимый, представляет собой пороговый цикл (C_t).

[00246] Для минимизации ошибок и эффекта изменчивости между образцами, ПЦР обычно проводят с использованием внутреннего стандарта. Идеальный внутренний стандарт экспрессируется на постоянном уровне среди различных тканей, и на него не влияет экспериментальная обработка. РНК, наиболее часто используемые для нормализации паттернов экспрессии генов, представляют собой мРНК для генов домашнего хозяйства глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (GAPDH) и β -актина.

[00247] Праймеры и зонды для ПЦР разрабатывают на основании интронных последовательностей, присутствующих в гене, подлежащем амплификации. В этом варианте осуществления, первой стадией дизайна праймера/зонда является уточнение границ интронных последовательностей внутри генов. Это можно осуществлять посредством публично доступного программного обеспечения, такого как программное обеспечение DNA BLAST, разработанное Kent, W., Genome Res. 12(4):656-64 (2002), или посредством программного обеспечения BLAST, включая его варианты. Последующие стадии следуют хорошо разработанным способам дизайна праймеров и зондов для ПЦР.

[00248] Для исключения неспецифических сигналов, может являться важным замаскировать повторяющиеся последовательности внутри интронов при конструировании праймеров и зондов. Это можно легко осуществлять с использованием программы Repeat Masker, доступной онлайн из Baylor College of Medicine, проводящей скрининг последовательностей ДНК против библиотеки повторяющихся элементов и

возвращающей запрашиваемую последовательность, в которой повторяющиеся элементы замаскированы. Затем маскированные интронные последовательности можно использовать для конструирования последовательностей праймеров и зондов с использованием любого из коммерческих или иным образом публично доступных пакетов программного обеспечения для конструирования праймеров/зондов, таких как Primer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); Primer3 (Rozen and Skaletsky (2000) Primer3 в WWW для обычных пользователей и для программистов-биологов. В: Krawetz S, Misener S (eds) *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, N.J., pp 365-386).

[00249] РНК-секвенирование, называемое также секвенирование полного транскриптома способом дробовика (WTSS), относится к использованию способов высокопроизводительного секвенирования для секвенирования кДНК, для получения информации относительно содержания РНК в образце. Публикации, описывающие РНК-секвенирование, включают: Wang et al, *Nature Reviews Genetics* 10 (1): 57-63 (January 2009); Ryan et al. *BioTechniques* 45 (1): 81-94 (2008); и Maher et al., *Nature* 458 (7234): 97-101 (January 2009); полное содержание которых, таким образом, приведено в качестве ссылки.

[00250] Дифференциальную экспрессию генов также можно идентифицировать или подтверждать с использованием способа микромассивов. В этом способе, представляющие интерес полинуклеотидные последовательности (включая кДНК и олигонуклеотиды) печатают или наносят в форме массива на субстрат микрочипа. Затем последовательности в форме массива гибридизуют со специфическими ДНК-зондами из представляющих интерес клеток или тканей.

[00251] В одном варианте осуществления способа микромассивов, амплифицированные посредством ПЦР вставки клонов кДНК наносят на субстрат в плотном массиве. Предпочтительно, по меньшей мере 10000 нуклеотидных последовательностей наносят на субстрат. Гены в форме микромассива, иммобилизованные на микрочипе из 10000 элементов каждый, являются пригодными для гибридизации в строгих условиях. Флуоресцентно меченные кДНК-зонды можно получать посредством включения флуоресцентных нуклеотидов посредством обратной транскрипции РНК, выделенной из представляющих интерес тканей. Меченные кДНК-зонды, нанесенные на чип, гибридизуются со специфичностью к каждому пятну ДНК на массиве. После строгой отмывки для удаления неспецифически связанных зондов, чип сканируют посредством конфокальной лазерной микроскопии или посредством другого способа детекции, например, в ПЗС-камере. Количественная оценка гибридизации каждого включенного в массив элемента позволяет оценку встречаемости соответствующей мРНК. С использованием двухцветной флуоресценции, отдельно меченные кДНК-зонды, полученные из двух источников РНК, попарно гибридизуют с массивом. Относительную встречаемость транскриптов из двух источников, соответствующих каждому указанному гену, таким образом, определяют одновременно.

Миниатюризированный масштаб гибридизации позволяет удобную и быструю оценку паттерна экспрессии для большого количества генов. Показано, что такие способы обладают чувствительностью, необходимой для детекции редких транскриптов, экспрессированных в небольшом количестве копий на клетку, и для воспроизводимой детекции по меньшей мере приблизительно двукратных различий в уровнях экспрессии (Schena et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2): 106-149 (1996)). Анализ микромассивов можно осуществлять посредством коммерчески доступного оборудования, следуя протоколам производителя, например, с использованием технологии Affymetrix GENCHIP™ или технологии микромассивов Incyte.

[00252] Серийный анализ экспрессии генов (SAGE) представляет собой способ, позволяющий одновременный и количественный анализ большого количества транскриптов генов, без необходимости получения индивидуального зонда для гибридизации для каждого транскрипта. Сначала получают короткую метку последовательности (приблизительно 10-14 п.о.), которая содержит достаточно информации для уникальной идентификации транскрипта, при условии, что метка получена из уникального положения внутри каждого транскрипта. Затем, множество транскриптов соединяют вместе для формирования серийных молекул, которые можно секвенировать, выявляя идентичность множества меток одновременно. Паттерн экспрессии любой популяции транскриптов можно оценивать количественно посредством определения встречаемости индивидуальных меток и идентификации гена, соответствующего каждой метке. Более подробно см., например, Velculescu et al, Science 270:484-487 (1995); и Velculescu et al., Cell 88:243-51 (1997).

[00253] Технология MassARRAY (Sequenom, San Diego, Calif.) представляет собой автоматизированный, высокопроизводительный способ анализа экспрессии генов с использованием масс-спектрометрии (MS) для детекции. В соответствии с этим способом, после выделения РНК, обратной транскрипции и амплификации ПЦР, кДНК подвергают удлинению праймеров. Происходящие из кДНК-продукты удлинения праймеров очищают и распределяют на массиве на чипе, который предварительно нагружен компонентами, необходимыми для подготовки образцов для MALTI-TOF MS. Различные кДНК, присутствующие в реакции, количественно оценивают посредством анализа площадей пиков в полученных масс-спектрах.

[00254] Уровень мРНК можно также измерять посредством анализа на основе гибридизации. Типичный способ анализа мРНК может включать стадии 1) получения связанных с поверхностью рассматриваемых зондов; 2) гибридизации популяции мРНК со связанными с поверхностью зондами в условиях, подходящих для специфического связывания, (3) отмывок после гибридизации для удаления нуклеиновых кислот, не связавшихся при гибридизации; и (4) детекции гибридизованных мРНК. Реагенты, использованные на каждой из этих стадий, и условия их использования можно менять в зависимости от конкретного применения.

[00255] Любую пригодную платформу для анализа можно использовать для

определения уровня мРНК в образце. Например, анализ можно проводить в форме погружаемого зонда, мембраны, чипа, диска, тест-полоски, фильтра, микросферы, предметного стекла, многолуночного планшета или оптического волокна. Система для анализа может иметь твердую подложку, к которой присоединена нуклеиновая кислота, соответствующая мРНК. Твердая подложка может содержать, например, пластик, силикон, металл, смолу, стекло, мембрану, частицу, преципитат, гель, полимер, оболочку, сферу, полисахарид, капилляр, пленку, планшет или предметное стекло. Компоненты для анализа можно получать и упаковывать вместе в форме набора для детекции мРНК.

[00256] Нуклеиновую кислоту можно метить, если желательно, для получения популяции меченых мРНК. Как правило, образец можно метить с использованием способов, хорошо известных в данной области (например, с использованием ДНК-лигазы, терминальной трансферазы, или посредством мечения остова РНК и т.д.; см., например, Ausubel, et al, *Short Protocols in Molecular Biology*, 3rd ed., Wiley & Sons 1995 и Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Third Edition, 2001 Cold Spring Harbor, N.Y.). В некоторых вариантах осуществления, образец метят с использованием флуоресцентной метки. Иллюстративные флуоресцентные красители включают, но без ограничения, ксантеновые красители, флуоресцеиновые красители, родаминовые красители, флуоресцеинизотиоцианат (FITC), 6-карбоксифлуоресцеин (FAM), 6-карбокси-2',4',7',4,7-гексахлорфлуоресцеин (HEX), 6-карбокси-4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин (JOE или J), N, N,N',N'-тетраметил-6-карбоксиродамин (TAMRA или T), 6-карбокси-X родамин (ROX или R), 5-карбоксиродамин 6G (R6G5 или G5), 6-карбоксиродамин 6G (R6G6 или G6) и родамин 110; цианиновые красители, например, красители Cy3, Cy5 и Cy7; красители Alexa, например, Alexa-fluor-555; кумарин, диэтиламинокумарин, умбеллиферон; бензимидазные красители, например, Hoechst 33258; фенантридиновые красители, например, Texas Red; этидиевые красители; акридиновые красители; карбазольные красители; феноксазиновые красители; порфириновые красители; полиметиновые красители, красители BODIPY, хинолиновые красители, пирен, флуоресцеин, хлортриазинил, R110, Eosin, JOE, R6G, тетраметилродамин, лиссамин, ROX, нафтофлуоресцеин и т.п.

[00257] Гибридизацию можно проводить в подходящих условиях гибридизации, строгость которых можно менять, как желательно. Типичные условия являются подходящими для получения комплексов зонд/мишень на твердой поверхности между участниками комплементарного связывания, т.е., между рассматриваемыми связанными с поверхностью зондами и комплементарными мРНК в образце. В конкретных вариантах осуществления, можно использовать строгие условия гибридизации.

[00258] Гибридизацию, как правило, проводят в строгих условиях гибридизации. Стандартные способы гибридизации (например, в условиях, подходящих для обеспечения специфического связывания мРНК-мишеней в образце с зондами) описаны в Kallioniemi et al, *Science* 258:818-821 (1992) и WO 93/18186. Доступно несколько руководств по общим способам, например, Tijssen, *Hybridization with Nucleic Acid Probes*, Parts I and II (Elsevier,

Amsterdam 1993). Описание способов, пригодных для гибридизации *in situ*, см. в Gall et al. *Meth. Enzymol*, 21:470-480 (1981); и Angerer et al. in *Genetic Engineering: Principles and Methods* (Setlow and Hollaender, Eds.) Vol 7, pgs 43-65 (Plenum Press, New York 1985). Выбор подходящих условий, включая температуру, концентрацию соли, концентрацию полинуклеотидов, время гибридизации, строгость условий отмывки, и т.п., может зависеть от дизайна эксперимента, включая источник образца, природу связывающих средств, ожидаемую степень комплементарности и т.д., и их можно определять в качестве предмета экспериментов, общепринятых для специалистов в данной области. Специалисту в данной области ясно понятно, что альтернативные, но совместимые условия гибридизации и отмывки можно использовать для обеспечения условий сходной строгости.

[00259] После процедуры гибридизации мРНК, связанные с поверхностью полинуклеотиды, как правило, подвергают отмывке для удаления несвязанных нуклеиновых кислот. Отмывку можно проводить с использованием любого удобного способа отмывки, где условия отмывки, как правило, являются строгими, как описано выше. Затем гибридизацию мРНК-мишеней с зондами детектируют с использованием стандартных способов.

[00260] Любые способы как описано в настоящем описании или иным образом известно в данной области, можно использовать для определения уровня мРНК гена в образце от субъекта, описанном в настоящем описании. В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения PTCL у субъекта, которые включают определение уровня мРНК гена CXCL12 в образце от субъекта с использованием qRT-ПЦР, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень мРНК гена CXCL12 в образце выше эталонного уровня экспрессии гена CXCL12.

[00261] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, для лечения экспрессирующей CXCL12 лимфомы у субъекта с использованием FTI, способы прогнозирования способности субъекта, имеющего лимфому, отвечать на лечение FTI, способы отбора пациента с лимфомой для лечения FTI, способы стратификации пациентов с лимфомой для лечения FTI и способы увеличения способности популяции пациентов с лимфомой отвечать на лечение FTI дополнительно включают определение уровня экспрессии маркера или маркеров AITL, выбранных из группы, состоящей из CXCL13, VCAM1 и angptl, в образце от субъекта, имеющего лимфому, где, если уровень экспрессии дополнительного гена в образце превышает эталонный уровень экспрессии, прогнозируют, что субъект, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или вводят терапевтически эффективное количество FTI.

[00262] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению. В некоторых вариантах

осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий изолированную нейтропению, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий изолированную нейтропению, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий изолированную нейтропению, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00263] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лейкоз (например, AML, Т-клеточный лейкоз или CML). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лейкоз (например, AML, Т-клеточный лейкоз, или CML), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лейкоз (например, AML, Т-клеточный лейкоз или CML), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лейкоз (например, AML, Т-клеточный лейкоз, или CML), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00264] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лимфому (например, CTCL). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лимфому (например, CTCL), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лимфому (например, CTCL), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий лимфому (например, CTCL), вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12. В конкретных вариантах осуществления, лимфома

представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[00265] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего PTCL. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий PTCL, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий PTCL, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий PTCL, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00266] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего MDS. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий MDS, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий MDS, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий MDS, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00267] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий миелофиброз, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий миелофиброз, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий миелофиброз, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически

эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00268] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий макроглобулинемию Вальденстрема, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий макроглобулинемию Вальденстрема, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий макроглобулинемию Вальденстрема, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00269] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, дополнительно включают определение статуса SNV CXCL12 в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий синдром WHIM, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV rs2839695 CXCL12 (A/G в положении 44873849 в 3'-нетранслируемой области (UTR) CXCL12). В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий синдром WHIM, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в положении 44873186 3'-UTR CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, прогнозируют, что субъект, имеющий синдром WHIM, вероятно, является способным отвечать на лечение FTI, или ему вводят терапевтически эффективное количество FTI, если образец не имеет SNV в 3'-UTR CXCL12.

[00270] Способы определения статуса SNV и/или мутаций посредством анализа нуклеиновых кислот хорошо известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления, способы включают секвенирование, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), анализ микромассива ДНК, масс-спектрометрию (MS), анализ однонуклеотидного полиморфизма (SNP), денатурирующую высокоэффективную жидкостную хроматографию (DHPLC) или анализ полиморфизма длины фрагментов рестрикции (RFLP). В некоторых вариантах осуществления, статус SNV и/или мутаций определяют с использованием стандартных способов секвенирования, включая, например, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения (NGS). В некоторых вариантах осуществления, статус SNV и/или мутаций определяют с использованием MS.

[00271] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце

от субъекта, имеющего изолированную нейтропению, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий изолированную нейтропению, имеет злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV назофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой гематологическую злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой AML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CMML.

[00272] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего лимфому, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой PTCL-NOS. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL.

[00273] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего PTCL, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12.

[00274] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего MDS, и введение терапевтически эффективного количества FTI

субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12.

[00275] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего миелофиброз, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12.

[00276] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12.

[00277] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка CXCL12 в образце от субъекта, имеющего синдром WHIM, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка CXCL12 в образце превышает эталонный уровень белка CXCL12.

[00278] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня экспрессии белка KIR3DL2 в образце от субъекта, имеющего PTCL, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень экспрессии белка KIR3DL2 в образце ниже эталонного уровня белка KIR3DL2. В конкретных вариантах осуществления, экспрессию белка KIR3DL2 определяют посредством ИНС. В конкретных вариантах осуществления, экспрессию белка KIR3DL2 определяют посредством FACS.

[00279] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего изолированную нейтропению. В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий изолированную нейтропению, имеет злокачественную опухоль. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой нозофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой ассоциированную с EBV нозофарингеальную карциному. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак пищевода. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак яичника. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак молочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, рак поджелудочной железы представляет собой местнораспространенный рак поджелудочной железы. В конкретных вариантах осуществления, злокачественная опухоль представляет собой лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой Т-клеточный

лейкоз. В конкретных вариантах осуществления, лейкоз представляет собой CML. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой ассоциированную с EBV лимфому. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой AITL. В конкретных вариантах осуществления, лимфома представляет собой CTCL. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего PTCL. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего MDS. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение уровня белка гена в образце от субъекта, имеющего макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах осуществления, уровень белка гена можно определять посредством анализа иммуногистохимии (IHC), анализа иммуноблоттинга (IB), анализа иммунофлуоресценции (IF), проточной цитометрии (FACS), или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Анализ IHC может представлять собой окрашивание H&E.

[00280] Способы определения уровня белка гена в образце хорошо известны в данной области. Например, в некоторых вариантах осуществления, уровень белка можно определять посредством анализа иммуногистохимии (IHC), анализа иммуноблоттинга (IB), анализа иммунофлуоресценции (IF), проточной цитометрии (FACS) или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В некоторых вариантах осуществления, уровень белка можно определять посредством окрашивания гематоксилином и эозином («окрашивания H&E»).

[00281] Уровень белка гена можно детектировать посредством множества (IHC) способов или других способов иммуноанализа. Показано, что окрашивание IHC срезов тканей является надежным способом оценки или детекции присутствия белков в образце. В способах иммуногистохимии используют антитело в качестве зонда и для визуализации клеточных антигенов *in situ*, как правило, посредством хромогенных или флуоресцентных способов. Таким образом, антитела или антисыворотки, включая например, поликлональные антисыворотки или моноклональные антитела, специфические для каждого гена, используют для детекции экспрессии. Как более подробно обсуждают ниже, антитела можно детектировать посредством прямого мечения самих антител, например, с использованием радиоактивных меток, флуоресцентных меток, гаптеновых меток, таких как биотин, или фермента, такого как пероксидаза хрена или щелочная фосфатаза. Альтернативно, немеченое первичное антитело используют в сочетании с меченым вторичным антителом, включающим антисыворотки, поликлональные антисыворотки или моноклональное антитело, специфические для первичного антитела. Протоколы и наборы

для иммуногистохимии хорошо известны в данной области и являются коммерчески доступными. Автоматизированные системы для подготовки предметных стекол и проведения ИНС являются коммерчески доступными. Система Ventana® BenchMark XT является примером такой автоматизированной системы.

[00282] Стандартные иммунологические способы и способы иммуноанализа можно обнаружить в *Basic and Clinical Immunology* (Stites & Terr eds., 7th ed. 1991). Кроме того, иммуноанализы можно проводить в любой из нескольких конфигураций, обширный обзор которых приведен в *Enzyme Immunoassay* (Maggio, ed., 1980); и Harlow & Lane, выше. Общий обзор иммуноанализов см. также в *Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology*, volume 37 (Asai, ed. 1993); *Basic and Clinical Immunology* (Stites & Ten, eds., 7th ed. 1991).

[00283] Общепринятые анализы для детекции уровня белка гена включают неконкурентные анализы, например, сэндвич-анализы, и конкурентные анализы. Как правило, можно использовать такой анализ, как анализ ELISA. Анализы ELISA известны в данной области, например, для анализа широкого множества тканей и образцов, включая кровь, плазму, сыворотку или костный мозг.

[00284] Доступно широкое множество способов иммуноанализа с использованием такого формата анализа, см., например, Патенты США No. 4016043, 4424279 и 4018653, полное содержание которых, таким образом, приведено в качестве ссылки. Они включают анализы одного участка и анализы двух участков, или «сэндвич»-анализы неконкурентных типов, так же как традиционные конкурентные анализы связывания. Эти анализы включают также непосредственное связывание меченого антитела с геном-мишенью. Сэндвич-анализы являются общепринятыми анализами. Существует ряд вариантов способа сэндвич-анализа. Например, в типичном прямом анализе, немеченое антитело иммобилизуют на твердом субстрате, и образец, подлежащий тестированию, приводят в контакт со связанной молекулой. После подходящего периода инкубации, в течение периода времени, достаточного, чтобы позволить формирование комплекса антитело-антиген, затем второе антитело, специфическое к антигену, меченное репортерной молекулой, способной подавать поддающийся детекции сигнал, добавляют и инкубируют, обеспечивая время, достаточное для формирования другого комплекса антитело-антиген-меченое антитело. Любой не вступивший в реакцию материал отмывают, и присутствие антигена определяют посредством наблюдения сигнала, образованного репортерной молекулой. Результаты либо могут являться качественными, по простому наблюдению видимого сигнала, либо их можно оценивать количественно посредством сравнения с контрольным образцом, содержащим известные количества гена.

[00285] Варианты прямого анализа включают одновременный анализ, в котором как образец, так и меченое антитело, добавляют одновременно к связанному антителу. Эти способы хорошо известны специалисту в данной области, включая любые незначительные изменения, как ясно очевидно. В типичном прямом сэндвич-анализе, первое антитело, обладающее специфичностью для гена, либо ковалентно, либо пассивно

связывают с твердой поверхностью. Твердая поверхность может представлять собой стекло или полимер, где наиболее общепринятыми полимерами являются целлюлоза, полиакриламид, нейлон, полистирол, поливинилхлорид или полипропилен. Твердые подложки могут находиться в форме пробирок, бусин, дисков из микропланшетов или любой другой поверхности, пригодной для проведения иммуноанализа. Способы связывания хорошо известны в данной области и, как правило, состоят из перекрестно сшивающего ковалентного связывания или физической адсорбции, комплекс полимер-антитело промывают при подготовке для тестируемого образца. Аликвоту образца, подлежащего тестированию, затем добавляют к твердофазному комплексу и инкубируют в течение достаточного периода времени (например, 2-40 минут или в течение ночи, если это более удобно) и в подходящих условиях (например, от комнатной температуры до 40°C, например, между 25°C и 32°C, включительно), чтобы позволить связывание любой субъединицы, присутствующей в антителе. После периода инкубации, твердую фазу с субъединицей антитела промывают и высушивают, и инкубируют с вторым антителом, специфическим для части продукта гена. Второе антитело связано с репортерной молекулой, которую используют, чтобы показать связывание второго антитела с молекулярным маркером.

[00286] В некоторых вариантах осуществления, проточную цитометрию (FACS) можно использовать для детекции уровня белка гена, который экспрессируется на поверхности клеток. Гены, кодирующие поверхностные белки (такие как CXCR3), можно детектировать с использованием антител против продуктов этих генов. Проточный цитометр детектирует и регистрирует интенсивность меченного флуорохромом антитела, которая показывает уровень экспрессии гена. Нефлуоресцентные цитоплазматические белки можно также наблюдать посредством окрашивания пермеабилizованных клеток. Краситель может представлять собой либо флуоресцентное соединение, способное связываться с конкретными молекулами, либо меченное флуорохромом антитело для связывания с выбранной молекулой.

[00287] Альтернативный способ включает иммобилизацию продукта гена-мишени в образце и затем подвергание иммобилизованной мишени воздействию специфического антитела, которое может являться или не являться меченым репортерной молекулой. В зависимости от количества мишени и силы сигнала репортерной молекулы, связанную мишень можно подвергать детекции посредством прямого мечения с использованием антитела. Альтернативно, второе меченое антитело, специфическое к первому антителу, подвергают воздействию комплекса мишень-первое антитело с формированием третичного комплекса мишень-первое антитело-второе антитело. Комплекс детектируют посредством сигнала, излучаемого меченой репортерной молекулой.

[00288] В случае ферментного иммуноанализа, фермент конъюгируют с вторым антителом, как правило, посредством глutarальдегида или периодата. Как ясно понятно, однако, существует широкое множество различных способов конъюгации, легко доступных для специалиста в данной области. Общепринятые ферменты, включая

пероксидазу хрена, оксидазу глюкозы, бета-галактозидазу и щелочную фосфатазу, и другие, обсуждают в настоящем описании. Субстраты, подлежащие использованию со специфическими ферментами, как правило, выбирают для получения, после гидролиза соответствующим ферментом, поддающегося детекции изменения окраски. Примеры пригодных ферментов включают щелочную фосфатазу и пероксидазу. Можно использовать также флуорогенные субстраты, образующие флуоресцентный продукт, в отличие от хромогенных субстратов, указанных выше. Во всех случаях, меченное ферментом антитело добавляют к комплексу антитело-молекулярный маркер, позволяют связываться, и затем избыток реагента отмывают. Раствор, содержащий подходящий субстрат, затем добавляют к комплексу антитело-антиген-антитело. Субстрат может вступать в реакцию с ферментом, связанным с вторым антителом, образуя качественный визуальный сигнал, который можно далее подвергать количественной оценке, обычно спектрофотометрически, для получения показателя количества гена, которое присутствовало в образце. Альтернативно, флуоресцентные соединения, такие как флуоресцеин и родамин, можно химически присоединять к антителам без изменения их емкости связывания. При активации посредством освещения светом конкретной длины волны, меченное флуорохромом антитело поглощает энергию света, индуцируя состояние возбудимости молекулы, с последующим излучением света характерного цвета, поддающегося визуальной детекции с использованием светового микроскопа. Как и для EIA, меченному флуоресцентной меткой антителу позволяют связываться с комплексом первое антитело-молекулярный маркер. После отмывки несвязавшегося реагента, оставшийся третичный комплекс затем подвергают воздействию света подходящей длины волны, наблюдаемая флуоресценция показывает присутствие представляющего интерес молекулярного маркера. Способы иммунофлуоресценции и EIA оба очень хорошо разработаны в данной области, и их обсуждают в настоящем описании.

[00289] Любые способы, как описано в настоящем описании или иным образом известно в данной области, можно использовать для определения уровня белка гена в образце от субъекта, описанного в настоящем описании. В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам лечения PTCL у субъекта, включающим определение уровня белка гена CXCL12 в образце от субъекта с использованием анализа IF и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если уровень белка гена CXCL12 в образце выше эталонного уровня экспрессии гена CXCL12.

[00290] В некоторых вариантах осуществления, способы, представленные в настоящем описании, включают определение доли клеток, экспрессирующих KIR3DL2, в образце от субъекта, имеющего PTCL, и введение терапевтически эффективного количества FTI субъекту, если доля клеток, экспрессирующих KIR3DL2, в образце ниже эталонного уровня.

[00291] Способы анализа строения клеток в образце от субъекта хорошо известны в данной области, включая такие способы, как анализ иммуногистохимии (ИНС), анализ

иммунофлуоресценции (IF) и проточная цитометрия (FACS).

[00292] В некоторых вариантах осуществления, строение клеток определяют посредством анализа ИНС. Множество анализов ИНС описаны в настоящем описании. В качестве примера, в некоторых вариантах осуществления, окрашивание ИНС можно проводить на депарафинизированном срезе ткани с использованием антитела, которое связывается с представляющим интерес белком, инкубации в течение ночи при 4°C, после блокирования пероксидазы и белка. Демаскировку эпитопа с использованием микроволн в 10 mM Tris/HCl pH9, содержащем 1 mM этилендиаминтетрауксусную кислоту, можно использовать для антитела, и соответствующий отрицательный контроль (без первичного антитела) и положительный контроль (срезы опухолей миндалин или молочной железы) можно окрашивать параллельно с каждой группой исследуемых опухолей. См., например, Iqbal et al., Blood 123(19): 2915-23 (2014).

[00293] В некоторых вариантах осуществления, строение клеток определяют посредством проточной цитометрии (FACS). Различные способы с использованием FACS для идентификации и подсчета специфических подгрупп Т-клеток хорошо известны в данной области и коммерчески доступны. Поверхностные маркеры клеток можно использовать для идентификации специфической популяции клеток. Посредством оценки уникального репертуара поверхностных маркеров клеток с использованием совместно нескольких антител, каждое из которых соединено с отличным флуорохромом, данную популяцию клеток можно идентифицировать и количественно оценивать. Доступные способы включают технологию многоцветной проточной цитометрии от BD Biosciences, технологию иммунофенотипирования посредством проточной цитометрии от Abcam и т.д. Различные способы отбора и анализа данных можно использовать для установления отличий популяций клеток.

[00294] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам, включающим анализ строения клеток в образце крови от субъекта с использованием проточной цитометрии.

[00295] Любые способы анализа уровней экспрессии (например, уровня белка или уровня мРНК), как описано в настоящем описании или иным образом известно в данной области, можно использовать для определения уровня дополнительного гена в образце, такие как анализ ИНС, анализ ИВ, анализ IF, FACS, ELISA, анализ микромассивов белков, qПЦР, qRT-ПЦР, РНК-секвенирование, анализ микромассивов РНК, SAGE, способ MassARRAY, секвенирование нового поколения или FISH.

В. Фармацевтические композиции

[00296] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании представлен способ лечения субъекта с использованием FTI или фармацевтической композиции, содержащей FTI. Фармацевтические композиции, представленные в настоящем описании, содержат терапевтически эффективные количества FTI и фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или наполнителя. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб; арглабин; периллиловый спирт; SCH-66336; L778123;

L739749; FTI-277; L744832; R208176; BMS 214662; AZD3409; или CP-609754. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00297] Можно получать составы FTI в форме пригодных фармацевтических препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, составы для замедленного высвобождения или эликсиры, для перорального введения, или в форме стерильных растворов или суспензий для офтальмологического или парентерального введения, так же как препаратов для чрескожных пластырей и ингаляторов сухого порошка. Как правило, FTI составляют в фармацевтические композиции с использованием технологий и способов, хорошо известных в данной области (см., например, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999).

[00298] В композициях, эффективные концентрации FTI и фармацевтически приемлемых солей смешивают с пригодным фармацевтическим носителем или основой. В конкретных вариантах осуществления, концентрации FTI в композициях являются эффективными для доставки количества, которое, после введения, лечит, предотвращает или облегчает одно или более из симптомов и/или прогрессирования злокачественных опухолей, включая гематологические злокачественные опухоли и солидные опухоли.

[00299] Композиции можно составлять для введения в однократной дозе. Для составления композиции, взвешенную фракцию FTI растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают с выбранной основой в эффективной концентрации, так что подвергаемое лечению состояние облегчают или смягчают. Фармацевтические носители или основы, пригодные для введения FTI, представленные в настоящем описании, включают любые такие носители, известные специалистам в данной области как пригодные для конкретного способа введения.

[00300] Кроме того, FTI можно составлять в качестве единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или можно комбинировать с другими активными ингредиентами. Липосомные суспензии, включая нацеленные на ткани липосомы, такие как нацеленные на опухоли липосомы, также могут являться пригодными в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомные составы можно получать, как известно в данной области. Кратко, липосомы, такие как многослойные везикулы (MLV), можно получать посредством высушивания фосфатидилхолина яиц и фосфатидилсерина головного мозга (молярное отношение 7:3) на внутренней части флакона. Добавляют раствор FTI, представленного в настоящем описании, в фосфатно-солевом буфере, не содержащем двухвалентных катионов (PBS), и флакон встряхивают до диспергирования липидной пленки. Полученные везикулы промывают для удаления всех неинкапсулированных соединений, осаждают посредством центрифугирования, и затем ресуспендируют в PBS.

[00301] FTI включают в фармацевтически приемлемый носитель в количестве, достаточном для проявления терапевтически полезного эффекта в отсутствие

нежелательных побочных эффектов у подвергаемого лечению пациента. Терапевтически эффективную концентрацию можно определять эмпирически посредством тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, описанных в настоящем описании, и затем экстраполяции из них доз для человека.

[00302] Концентрация FTI в фармацевтической композиции может зависеть от скорости абсорбции, распределения в тканях, инактивации и выведения FTI, физико-химических характеристик FTI, расписания дозирования и вводимого количества, так же как от других факторов, известных специалистам в данной области. Например, доставляемое количество является достаточным для облегчения одного или более симптомов злокачественных опухолей, включая гематопозитические злокачественные опухоли и солидные опухоли.

[00303] В конкретных вариантах осуществления, терапевтически эффективная доза должна приводить к концентрации активного ингредиента в сыворотке от приблизительно 0,1 нг/мл до приблизительно 50-100 мкг/мл. В одном варианте осуществления, фармацевтические композиции обеспечивают дозу от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 2000 мг соединения на килограмм массы тела в сутки. Фармацевтические единичные дозированные формы получают для обеспечения от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг и в конкретных вариантах осуществления, от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг необходимого активного ингредиента или комбинации необходимых ингредиентов на единичную дозированную форму.

[00304] FTI можно вводить сразу, или можно разделять на некоторое количество меньших доз для введения в некоторые интервалы времени. Понятно, что точная доза и длительность лечения являются функцией заболевания, подвергаемого лечению, и их можно определять эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или посредством экстраполяции из данных тестирования *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что значения концентраций и доз также можно менять в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные режимы дозирования необходимо корректировать с течением времени в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или руководящего введением композиций, и что диапазоны концентраций, представленные в настоящем описании, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического использования заявленных композиций.

[00305] Таким образом, эффективные концентрации или количества одного или более соединений, описанных в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемых солей, смешивают с пригодным фармацевтическим носителем или основой для системного, местного или локального введения для получения фармацевтических композиций. Соединения включают в количестве, эффективном для облегчения одного или более симптомов? или для лечения, задержки прогрессирования или предотвращения. Концентрация активного соединения в композиции может зависеть от скорости

абсорбции, распределения в тканях, инактивации и выведения активного соединения, расписания дозирования, вводимого количества, конкретного состава, так же как от других факторов, известных специалистам в данной области.

[00306] Композиции предназначены для введения подходящим способом, включая, но без ограничения, пероральный, парентеральный, ректальный, местный и локальный. Для перорального введения, можно получать составы капсул и таблеток. Композиции находятся в жидкой, полужидкой или твердой форме, и их составляют способом, пригодным для каждого способа введения.

[00307] Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного введения, могут включать любой из следующих компонентов: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, жирное масло, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль, диметилацетамид или другой синтетический растворитель; противомикробные средства, такие как бензиловый спирт и метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота и бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА); буферы, такие как ацетаты, цитраты и фосфаты; и средства для доведения тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты можно заключать в ампулы, шприц-ручки, одноразовые шприцы или флаконы для однократных или множественных доз, изготовленные из стекла, пластика или другого пригодного материала.

[00308] В случаях, когда FTI обладает недостаточной растворимостью, можно использовать способы для солюбилизации соединений. Такие способы известны специалистам в данной области, и включают, но без ограничения, использование сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), использование поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

[00309] После смешивания или добавления соединения(соединений), полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая намеченный способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или основе. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, и может быть определена эмпирически.

[00310] Фармацевтические композиции представлены для введения человеку и животным в единичных дозированных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, стерильные растворы или суспензии для парентерального введения, и растворы или суспензии для перорального введения, и масляно-водные эмульсии, содержащих пригодные количества соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтические терапевтически активные соединения и их соли составляют и вводят в единичных дозированных формах или множественных лекарственных формах. Единичные дозированные формы, в рамках изобретения, относятся к физически дискретным единицам, пригодным для субъектов - человека и животных, и упакованных

индивидуально, как известно в данной области. Каждая единичная доза содержит predetermined количество терапевтически активного соединения, достаточного для обеспечения желательного терапевтического эффекта, в ассоциации с необходимыми фармацевтическим носителем, основой или разбавителем. Примеры единичных дозированных форм включают ампулы и шприцы, и индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Единичные дозированные формы можно вводить в их долях или множествах. Множественная дозированная форма представляет собой множество идентичных единичных дозированных форм, упакованных в один контейнер для введения в форме разделенных единичных доз. Примеры множественных дозированных форм включают флаконы, бутылки с таблетками или капсулами, или бутылки емкостью в несколько пинт или галлонов. Таким образом, множественная дозированная форма представляет собой множество единичных доз, не разделенных при упаковке.

[00311] Можно получать также препараты с замедленным высвобождением. Пригодные примеры препаратов с замедленным высвобождением включают полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение, представленное в настоящем описании, где матрицы находятся в форме формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц для замедленного высвобождения включают пластыри для ионтофореза, полиэферы, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтил-метакрилат), или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата, не поддающийся деградации этиленвинилацетат, поддающиеся деградации сополимеры молочной кислоты-гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPOT™ (пригодные для инъекции микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты - гликолевой кислоты и ацетата леупролида) и поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту. В то время как полимеры, такие как этиленвинилацетат и молочная кислота - гликолевая кислота, позволяют высвобождение молекул в течение более 100 суток, конкретные гидрогели высвобождают белки в течение более коротких периодов времени. Когда инкапсулированные соединения остаются в организме в течение длительного времени, они могут денатурировать или агрегировать в результате воздействия влажности при 37°C, что приводит к потере биологической активности и возможным изменениям в их структуре. Можно разрабатывать рациональные способы стабилизации, в зависимости от вовлеченного механизма действия. Например, если обнаружено, что механизм агрегации представляет собой формирование межмолекулярных S-S связей посредством тио-дисульфидного обмена, стабилизацию можно осуществлять посредством модификации сульфгидрильных остатков, лиофилизации из кислых растворов, контроля содержания влажности, использования подходящих добавок и разработки специфических составов полимерной матрицы.

[00312] Можно получать лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне 0,005%-100%, с дополнением остатка с использованием нетоксичного носителя. Для перорального введения, получают фармацевтически приемлемую нетоксичную композицию посредством включения любого из обычно

применяемых наполнителей, например, такого как фармацевтические квалификации маннита, лактозы, крахмала, стеарата магния, талька, производных целлюлозы, кроскармеллозы натрия, глюкозы, сахарозы, карбоната магния или сахарина натрия. Такие композиции включают растворы, суспензии, таблетки, капсулы, порошки и составы для замедленного высвобождения, такие как, но без ограничения, имплантаты и микроинкапсулированные системы для доставки, и биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как коллаген, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, полиортоэфир, полимолочная кислота и другие. Способы получения этих композиций известны специалистам в данной области. Предусмотренные композиции могут содержать приблизительно 0,001%-100% активного ингредиента, в конкретных вариантах осуществления, приблизительно 0,1-85% или приблизительно 75-95%.

[00313] FTI или его фармацевтически приемлемые соли можно получать с носителями, защищающими соединение от быстрого выведения из организма, такими как составы или покрытия с замедленным высвобождением.

[00314] Композиция может включать другие активные соединения для получения желательных комбинаций свойств. Соединения, представленные в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящем описании, можно также вводить вместе с другим фармакологическим средством, как в общем известно в данной области, имеющим ценность для лечения одного или более из заболеваний или медицинских состояний, на которые ссылаются в настоящем описании выше, такие как заболевания, связанные с окислительным стрессом.

[00315] Не содержащие лактозы композиции, представленные в настоящем описании, могут содержать наполнители, хорошо известные в данной области и перечисленные, например, в Фармакопее США (USP) SP (XXI)/NF (XVI). Как правило, не содержащие лактозы композиции содержат активный ингредиент, связующее вещество/наполнитель и смазывающее вещество в фармацевтически совместимых и фармацевтически приемлемых количествах. Иллюстративные не содержащие лактозы лекарственные формы содержат активный ингредиент, микрокристаллическую целлюлозу, преклейстеризованный крахмал и стеарат магния.

[00316] Кроме того, включены безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие соединение, представленное в настоящем описании. Например, добавление воды (например, 5%) широко принято в области фармацевтики в качестве имитации длительного хранения для определения таких характеристик, как срок хранения или стабильность составов с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Фактически, вода и нагревание усиливают разложение некоторых соединений. Таким образом, действие воды на состав может обладать большой важностью, поскольку влагу и/или влажность обычно учитывают в ходе изготовления, манипуляций, упаковки, хранения, транспортировки и использования составов.

[00317] Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы,

представленные в настоящем описании, можно получать с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги, и в условиях низкой влаги или низкой влажности. Фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие лактозу и по меньшей мере один активный ингредиент, содержащий первичный или вторичный амин, являются безводными, если ожидают значительный контакт с влагой и/или влажностью в ходе изготовления, упаковки и/или хранения.

[00318] Безводную фармацевтическую композицию следует получать и хранить таким образом, чтобы поддерживать ее безводный характер. Соответственно, безводные композиции упаковывают с использованием материалов, как известно, предотвращающих воздействие воды, так что их можно включать в соответствующие формулярные наборы. Примеры пригодной упаковки включают, но без ограничения, герметически запечатанную фольгу, пластик, контейнеры для единичных доз (например, флаконы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

[00319] Пероральные фармацевтические лекарственные формы представляют собой твердое вещество, гель или жидкость. Твердые лекарственные формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Типы пероральных таблеток включают прессованные, жевательные пастилки и таблетки, которые можно покрывать кишечнорастворимой оболочкой, покрывать сахаром или покрывать пленкой. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, в то время как гранулы и порошки можно предоставлять в нешипучей или шипучей форме, в комбинации с другими ингредиентами, известными специалистам в данной области.

[00320] В конкретных вариантах осуществления, составы представляют собой твердые лекарственные формы, такие как капсулы или таблетки. Таблетки, пилюли, капсулы, лепешки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов, или соединений сходной природы: связующее вещество; разбавитель; дезинтегрирующее вещество; смазывающее вещество; вещество, способствующее скольжению; подсластитель; и придающее вкус средство.

[00321] Примеры связующих веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь, раствор глюкозы, камедь акации, раствор желатина, сахарозу и крахмальный клейстер. Смазывающие средства включают тальк, крахмал, стеарат магния или кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, крахмал, каолин, соль, маннит и фосфат дикальция. Вещества, способствующие скольжению, включают, но без ограничения, коллоидный диоксид кремния. Дезинтегрирующие средства включают кроскармеллозу натрия, натриевую соль гликолята крахмала, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар и карбоксиметилцеллюлозу. Окрашивающие средства включают, например, любой из одобренных сертифицированных водорастворимых красителей FD и C, их смеси; и нерастворимые в воде красители FD и C, суспендированные в гидрате оксида алюминия. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит и искусственные подсластители, такие как сахарин, и любое количество

высушенных распылением ароматизаторов. Придающие вкус средства включают натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, например, плодов, и синтетические смеси соединений, придающие приятные ощущения, такие как, но без ограничения, перечная мята и метилсалицилат. Увлажняющие средства включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Противорвотные покрытия включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Пленочные покрытия включают гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы.

[00322] Когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к материалу указанного выше типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, единичные дозированные формы могут содержать различные другие материалы, модифицирующие физическую форму единичной дозированной формы, например, покрытия из сахара и других кишечнорастворимых средств. Соединения можно вводить также в форме компонента эликсира, суспензии, сиропа, вафли, вскрываемой капсулы, жевательной резинки или т.п. Сироп может содержать, в дополнение к активным соединениям, сахарозу в качестве подсластителя и конкретные консерванты, красители и окрашивающие средства, и ароматизаторы.

[00323] Фармацевтически приемлемые носители, включенные в таблетки, представляют собой связующие вещества, смазывающие средства, разбавители, дезинтегрирующие средства, окрашивающие средства, придающие вкус средства и увлажняющие средства. Таблетки с кишечнорастворимым покрытием, из-за кишечнорастворимого покрытия, выдерживают действие желудочной кислоты и растворяются или дезинтегрируют в нейтральной или щелочной среде кишечника. Таблетки с сахарным покрытием представляют собой прессованные таблетки, на которые нанесены различные слои фармацевтически приемлемых веществ. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые полимерным или другим подходящим покрытием. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные посредством более одного цикла прессования с использованием вышеупомянутых фармацевтически приемлемых веществ. Окрашивающие средства также можно использовать в вышеуказанных лекарственных формах. Ароматизаторы и подсластители используют в прессованных таблетках, покрытых сахаром, многократно прессованных и жевательных таблетках. Ароматизаторы и подсластители являются особенно полезными для получения жевательных таблеток и пастилок.

[00324] Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, разведенные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, разведенные из шипучих гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют собой либо эмульсии масло-в-воде, либо эмульсии вода-в-масле.

[00325] Эликсиры представляет собой прозрачные подслащенные водно-спиртовые препараты. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в форме небольших шариков в другой жидкости. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в эмульсиях, представляют собой неводные жидкости, эмульгаторы и консерванты. В суспензиях используют фармацевтически приемлемые суспендирующие средства и консерванты. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в нешипучих гранулах, для разведения до жидких пероральных лекарственных форм, включают разбавители, подсластители и увлажняющие средства. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в шипучих гранулах, для разведения до жидких пероральных лекарственных форм, включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Окрашивающие и придающие вкус средства используют во всех вышеуказанных лекарственных формах.

[00326] Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, используемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгаторов включают желатин, гуммиарабик, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Суспендирующие средства включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум и гуммиарабик. Разбавители включают лактозу и сахарозу. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин. Увлажняющие средства включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Органические кислоты включают лимонную и виннокаменную кислоту. Источники диоксида углерода включают бикарбонат натрия и карбонат натрия. Окрашивающие средства включают любой из одобренных сертифицированных водорастворимых красителей FD и C, и их смеси. Придающие вкус средства включают натуральные ароматизаторы, экстрагированные из растений, например, плодов, и синтетические смеси соединений, придающие приятные вкусовые ощущения.

[00327] Для твердой лекарственной формы, раствор или суспензию, например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах, инкапсулируют в желатиновой капсуле. Такие растворы, и их получение и инкапсуляция, описаны в Патентах США No 4328245; 4409239; и 4410545. Для жидкой лекарственной формы, раствор, например, например, в полиэтиленгликоле, можно разбавлять достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например воды, для легкого отмеривания для введения.

[00328] Альтернативно, жидкие или полутвердые пероральные составы можно

получать посредством растворения или диспергирования активного соединения или соли в растительных маслах, гликолях, триглицеридах, сложных эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбонате) и других подобных носителях, и инкапсуляции этих растворов или суспензий в оболочки твердых или мягких желатиновых капсул. Другие составы, которые можно использовать, включают, но без ограничения, составы, содержащие соединение, представленное в настоящем описании, диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая, но без ограничения, 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля, и один или более антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, и дитиокарбаматы.

[00329] Другие составы включают, но без ограничения, водно-спиртовые растворы, включая фармацевтически приемлемый ацеталь. Спирты, используемые в этих составах, представляют собой любые фармацевтически приемлемые смешивающиеся с водой растворители, содержащие одну или более гидроксильных групп, включая, но без ограничения, пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но без ограничения, ди(низший алкил)ацетали низших алкиловых альдегидов, такие как диэтиловый ацеталь ацетальдегида.

[00330] Во всех вариантах осуществления, составы таблеток и капсул можно покрывать, как известно специалистам в данной области, чтобы модифицировать или замедлять высвобождение активного ингредиента. Таким образом, например, их можно покрывать с использованием общепринятого кишечнорастворимого покрытия, такого как фенилсалицилат, воски и ацетатфталат целлюлозы.

[00331] Парентеральное введение, обычно характеризующееся инъекцией, подкожной, внутримышечной или внутривенной, также представлено в настоящем описании. Пригодные для инъекции препараты можно получать в общепринятых формах, в форме жидких растворов или суспензий, в твердых формах, пригодных для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в форме эмульсий. Пригодные наполнители представляют собой, например, воду, солевой раствор, декстрозу, глицерин или этанол. Кроме того, если желательно, фармацевтические композиции, подлежащие введению, могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие средства или эмульгаторы, забуферивающие рН средства, стабилизаторы, усилители растворимости и другие такие средства, например, такие как ацетат натрия, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина и циклодекстрины. Имплантация системы для замедленного высвобождения или отсроченного высвобождения, так чтобы поддерживать постоянный

уровень дозирования, также предусмотрена в настоящем описании. Кратко, соединение, представленное в настоящем описании, диспергируют в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, природном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилена-винилацетата, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, сополимерах силикона и карбоната, гидрофильных полимерах, таких, как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагене, перекрестно сшитом поливинилом спирте и перекрестно сшитом частично гидролизованном поливинилацетате, которая окружена наружной полимерной мембраной, например, из полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида и винилацетата, винилиденхлорида, этилена и пропилена, иономерного полиэтилентерефталата, бутилкаучука, эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, которая является нерастворимой в жидкостях организма. Соединение диффундирует через наружную полимерную мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, в значительной степени зависит от его конкретной природы, так же как от активности соединения и потребностей субъекта.

[00332] Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые для инъекции, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые для объединения с растворителем непосредственно перед использованием, включая таблетки для получения препаратов для подкожного введения, стерильные суспензии, готовые для инъекции, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые для объединения с основой непосредственно перед использованием, и стерильные эмульсии. Растворы могут являться либо водными, либо неводными.

[00333] При внутривенном введении, пригодные носители включают физиологический солевой раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS), и растворы, содержащие загустители и солюбилизующие средства, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, и их смеси.

[00334] Фармацевтически приемлемые носители, используемые в парентеральных препаратах, включают водные основы, неводные основы, противомикробные средства, изотонические средства, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, эмульгаторы, секвестрирующие или хелатирующие средства и другие фармацевтически приемлемые вещества.

[00335] Примеры водных основ включают хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, раствор Рингера с декстрозой и лактатом для инъекций. Неводные парентеральные основы включают жирные масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. Противомикробные средства в бактериостатических или фунгистатических концентрациях необходимо добавлять в парентеральные препараты, упакованные в контейнеры для множественных доз, включающие фенолы или крезолы, ртутьсодержащие вещества, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловый и пропиловый сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензэтония. Изотонические средства включают хлорид натрия и декстрозы. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Локальные анестетики включают гидрохлорид прокаина. Суспендирующие и диспергирующие средства включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгаторы включают полисорбат 80 (TWEEN® 80). Средства, секвистрирующее или хелатирующие ионы металлов, включают ЭДТА. Фармацевтические носители включают также этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль в качестве смешивающихся с водой основ, и гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для доведения pH.

[00336] Концентрацию FTI корректируют так, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество соединения для получения желательного фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, массы тела и состояния пациента или животного, как известно в данной области. Единичную дозу парентеральных препаратов упаковывают в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, как известно и как осуществляют на практике в данной области.

[00337] В качестве иллюстрации, внутривенная или внутриартериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего FTI, является эффективным способом введения. Другой вариант осуществления представляет собой стерильный водный или масляный раствор или суспензию, содержащие активный материал, инъецированные, как необходимо для получения желательного фармакологического эффекта.

[00338] Инъецируемые препараты разрабатывают для местного и системного введения. Как правило, терапевтически эффективную дозу составляют, чтобы она содержала концентрацию от по меньшей мере приблизительно 0,1% масс./масс. вплоть до приблизительно 90% масс./масс. или более, например, более, чем 1% масс./масс. активного соединения в подвергаемой лечению ткани(тканях). Активный ингредиент можно вводить сразу, или можно разделять на некоторое количество более мелких доз, предназначенных для введения через некоторые интервалы времени. Понятно, что точная доза и длительность лечения являются функцией ткани, подвергаемой лечению, и их можно определять эмпирически с использованием известных протоколов тестирования

или посредством экстраполяции из данных тестирования *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что значения концентраций и доз также можно менять в зависимости от возраста индивидуума, подвергаемого лечению. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта, конкретные режимы дозирования необходимо корректировать с течением времени в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или руководящего введением составов, и что диапазоны концентраций, представленные в настоящем описании, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического использования заявленных составов.

[00339] FTI можно суспендировать в тонко измельченной или другой пригодной форме, или можно дериватизировать для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая намеченный способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или основе. Эффективная концентрация является достаточной для облегчения симптомов состояния и может быть определена эмпирически.

[00340] В настоящем описании представляют интерес также лиофилизированные порошки, которые можно разводить для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Их можно также разводить и составлять в форме твердых веществ или гелей.

[00341] Стерильный лиофилизированный порошок получают растворением FTI, представленного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, в подходящем растворителе. Растворитель может содержать наполнитель, улучшающий стабильность или другой фармакологический компонент порошка или разведенного раствора, полученного из порошка. Наполнители, которые можно использовать, включают, но без ограничения, декстрозу, сорбит, фруктозу, кукурузный сироп, ксилит, глицерин, глюкозу, сахарозу или другое подходящее средство. Растворитель может также содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия или другой подобный буфер, известный специалистам в данной области, в одном варианте осуществления, при приблизительно нейтральном pH. Посредством последующей стерильной фильтрации раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, получают желательный состав. Как правило, полученный раствор распределяют по флаконам для лиофилизации. Каждый флакон содержит однократную дозу (включая, но без ограничения, 10-1000 мг или 100-500 мг) или множественные дозы соединения. Лيوфилизированный порошок можно хранить в подходящих условиях, таких как температура от приблизительно 4°C до комнатной температуры.

[00342] Посредством разведения этого лиофилизованного порошка водой для инъекций получают состав для использования при парентеральном введении. Для разведения, добавляют приблизительно 1-50 мг, приблизительно 5-35 мг или приблизительно 9-30 мг лиофилизованного порошка на мл стерильной воды или другого пригодного носителя. Точное количество зависит от выбранного соединения. Такое

количество можно определять эмпирически.

[00343] Смеси для местного введения получают, как описано для локального или системного введения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или т.п., и их составляют в форме кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пен, аэрозолей, оросителей, спреев, суппозиторий, повязок, накожных пластырей или любых других составов, пригодных для местного введения.

[00344] FTI или фармацевтическую композицию, содержащую FTI, можно составлять в форме аэрозолей для местного введения, такого как ингаляция (см., например, Патенты США No. 4044126, 4414209 и 4364923, где описаны аэрозоли для доставки стероида, который можно использовать для лечения воспалительных заболеваний, в частности, астмы). Эти составы для введения в дыхательный тракт могут находиться в форме аэрозоля или раствора для ингалятора, или в форме тонкоизмельченного порошка для вдывания, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае, частицы состава могут иметь диаметр менее 50 микрон или менее 10 микрон.

[00345] FTI или фармацевтическую композицию, содержащую FTI, можно составлять для локального или местного введения, такого как местное введение на кожу и слизистые оболочки, такие как в глазу, в форме гелей, кремов и лосьонов и для введения в глаз или для интракостерального или интраспинального введения. Местное введение предусматривают для чрескожной доставки, а также для введения в глаза или слизистую оболочку, или для ингаляционных способов терапии. Можно вводить также назальные растворы активного соединения, отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми наполнителями. Эти растворы, в частности, предназначенные для офтальмологического использования, можно составлять в форме 0,01% - 10% изотонических растворов, pH приблизительно 5-7, с использованием подходящих солей.

[00346] Другие способы введения, такие как использование чрескожных пластырей, и ректальное введение, также предусмотрены в настоящем описании. Например, фармацевтические лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки для системного эффекта. Ректальные суппозитории, применяемые в настоящем описании, обозначают твердые тела для вставления в прямую кишку, которые плавятся или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или более фармацевтически или терапевтически активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемые вещества, используемые в ректальных суппозиториях, представляют собой основы или носители и средства для повышения температуры плавления. Примеры основ включают масло какао (теобромовое масло), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот. Можно использовать комбинации из различных основ. Средства для повышения температуры плавления суппозиторий включают спермацет и воск. Ректальные суппозитории можно получать способом

прессования или посредством формования. Иллюстративная масса ректального суппозитория составляет приблизительно 2-3 грамма. Таблетки и капсулы для ректального введения изготавливают с использованием таких же фармацевтически приемлемых веществ и посредством таких же способов, как для изготовления составов для перорального введения.

[00347] FTI или фармацевтическую композицию, содержащую FTI, представленные в настоящем описании, можно вводить посредством способов контролируемого высвобождения или посредством устройств для доставки, хорошо известных обычным специалистам в данной области. Примеры включают, но без ограничения, примеры, описанные в Патентах США No.: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; и 4008719, 5674533, 5059595, 5591767, 5120548, 5073543, 5639476, 5354556, 5639480, 5733566, 5739108, 5891474, 5922356, 5972891, 5980945, 5993855, 6045830, 6087324, 6113943, 6197350, 6248363, 6264970, 6267981, 6376461, 6419961, 6589548, 6613358, 6699500 и 6740634, содержание каждого из которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки. Такие лекарственные формы можно использовать для обеспечения замедленного или контролируемого высвобождения FTI с использованием, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций для обеспечения желательного профиля высвобождения в различных пропорциях. Пригодные составы с контролируемым высвобождением, известные обычным специалистам в данной области, включая составы, описанные в настоящем описании, можно легко выбирать для использования с активными ингредиентами, представленными в настоящем описании.

[00348] Все фармацевтические продукты с контролируемым высвобождением имеют общей целью улучшение терапии с использованием лекарственных средств по сравнению с тем, чего достигают посредством их неконтролируемых эквивалентов. В одном варианте осуществления, использование оптимально разработанных препаратов с контролируемым высвобождением в медицинском лечении характеризуется минимумом лекарственного вещества, применяемого для излечения или контроля состояния за минимальное количество времени. В конкретных вариантах осуществления, преимущества составов с контролируемым высвобождением включают продленную активность лекарственного средства, уменьшенную частоту дозирования и улучшенное соблюдение пациентом режима лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением можно использовать для воздействия на время начала действия или другие характеристики, такие как уровень лекарственного средства в крови, и можно, таким образом, влиять на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

[00349] Большинство составов с контролируемым высвобождением разработаны для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро оказывает желательный терапевтический эффект, и

постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства для поддержания этого уровня терапевтического эффекта в течение длительного периода времени. Для поддержания этого постоянного уровня лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы с такой скоростью, которая будет замещать количество лекарственного средства, подвергнутое метаболизму и выведению из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента можно стимулировать посредством различных условий, включая, но без ограничения, pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

[00350] В конкретных вариантах осуществления, FTI можно вводить с использованием внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, чрескожного пластыря, липосом или других способов введения. В одном варианте осуществления, можно использовать насос (см., Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). В другом варианте осуществления, можно использовать полимерные материалы. В другом варианте осуществления, систему для контролируемого высвобождения можно помещать поблизости от терапевтической мишени, т.е., таким образом, необходима только часть системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

[00351] В некоторых вариантах осуществления, устройство для контролируемого высвобождения вводят субъекту поблизости от участка неприемлемой иммунной активации или опухоли. Другие системы для контролируемого высвобождения обсуждают в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). FTI можно диспергировать в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилате, полибутилметакрилате, пластифицированном или непластифицированном поливинилхлориде, пластифицированном нейлоне, пластифицированном полиэтилентерефталате, природном каучуке, полиизопрене, полиизобутилене, полибутадиене, полиэтилене, сополимерах этилена-винилацетата, силиконовых каучуках, полидиметилсилоксанах, сополимерах силикона и карбоната, гидрофильных полимерах, таких, как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагене, перекрестно сшитом поливинилом спирте и перекрестно сшитом частично гидролизованном поливинилацетате, которая окружена наружной полимерной мембраной, например, из полиэтилена, полипропилена, сополимеров этилена/пропилена, сополимеров этилена/этилакрилата, сополимеров этилена/винилацетата, силиконовых каучуков, полидиметилсилоксанов, неопренового каучука, хлорированного полиэтилена, поливинилхлорида, сополимеров винилхлорида и винилацетата, винилиденхлорида, этилена и пропилена, иономерного полиэтилентерефталата, бутилкаучука, эпихлоргидриновых каучуков, сополимера этилена/винилового спирта, терполимера этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимера этилена/винилоксиэтанола, которая является нерастворимой в жидкостях организма. Затем активный ингредиент диффундирует через наружную полимерную

мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процентное содержание активного ингредиента, содержащегося в таких парентеральных композициях, в значительной степени зависит от его конкретной природы, так же как от потребностей субъекта.

[00352] FTI или фармацевтическую композицию FTI можно упаковывать в форме изделий, содержащих упаковочный материал, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, представленные в настоящем описании, которые используют для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов или прогрессирования злокачественных опухолей, включая гематологические злокачественные опухоли и солидные опухоли, и этикетку, указывающую, что соединение или его фармацевтически приемлемую соль используют для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов или прогрессирования злокачественной опухоли, включая гематологические злокачественные опухоли и солидные опухоли.

[00353] Изделия, представленные в настоящем описании, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования для упаковки фармацевтических продуктов, хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Патенты США No. 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но без ограничения, блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, шприц-ручки, бутылки и любые упаковочные материалы, подходящие для выбранного состава и намеченного способа введения и лечения. Предусматривают широкий диапазон составов соединений и композиций, представленных в настоящем описании.

[00354] В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей FTI, вводят перорально или парентерально. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит типифарниб в качестве активного ингредиента, и ее вводят перорально в количестве от 1 вплоть до 1500 мг/кг ежедневно, либо в форме однократной дозы, либо разделенную на более, чем одну дозу, или более конкретно, в количестве от 10 до 1200 мг/кг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит типифарниб в качестве активного ингредиента, и ее вводят перорально в количестве 100 мг/кг ежедневно, 200 мг/кг ежедневно, 300 мг/кг ежедневно, 400 мг/кг ежедневно, 500 мг/кг ежедневно, 600 мг/кг ежедневно, 700 мг/кг ежедневно, 800 мг/кг ежедневно, 900 мг/кг ежедневно, 1000 мг/кг ежедневно, 1100 мг/кг ежедневно или 1200 мг/кг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00355] В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 200-1500 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 200-1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 400 мг ежедневно. В некоторых

вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 500 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 600 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 700 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 800 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 900 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1000 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1100 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1025, 1050, 1075, 1100, 1125, 1150, 1175 или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1400 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00356] В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 200-1400 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300-1200 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300-900 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 600 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 700 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 800 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 900 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1000 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1100 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1200 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, 1025, 1050, 1075, 1100, 1125, 1150, 1175 или 1200 мг b.i.d. В некоторых вариантах осуществления, FTI для использования в композициях и способах, представленных в настоящем описании, представляет собой типифарниб.

[00357] Как понятно специалисту в данной области, дозу меняют в зависимости от применяемой лекарственной формы, состояния и чувствительности пациента, способа введения и других факторов. Точную дозу определяет специалист-практик, в свете факторов, относящихся к субъекту, требующему лечения. Дозу и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней активного ингредиента или для поддержания желательного эффекта. Факторы, которые можно принимать во внимание, включают тяжесть состояния заболевания, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных средств, реакции чувствительности, и устойчивость/ответ на лечение. Во время цикла лечения, ежедневную дозу можно менять. В некоторых вариантах осуществления, начальную дозу можно титровать вниз в ходе цикла лечения. В некоторых вариантах осуществления, начальную дозу можно титровать вверх в ходе цикла лечения. Конечная

доза может зависеть от возникновения зависимой от дозы токсичности и других факторов. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 300 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 400 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 500 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 600 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 700 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 800 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 900 мг, 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 900 мг ежедневно и увеличивают ее до максимальной дозы 1000 мг, 1100 мг или 1200 мг ежедневно. Увеличение дозы можно выполнять сразу или ступенчато. Например, начальную дозу 600 мг ежедневно можно увеличивать до конечной дозы 1000 мг ежедневно посредством увеличения на 100 мг в сутки в течение 4 суток, или посредством увеличения на 200 мг в сутки в течение 2 суток, или посредством увеличения на 400 мг сразу. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб.

[00358] В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в относительно высокой начальной дозе и титруют ее вниз до более низкой дозы, в зависимости от ответа пациента и других факторов. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 1200 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 1100 мг, 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 1100 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 1000 мг, 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 1000 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 900 мг, 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 900 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 800 мг, 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 800 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 700 мг, 600 мг, 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в начальной дозе 600 мг ежедневно и уменьшают ее до конечной дозы 500 мг, 400 мг или 300 мг ежедневно. Уменьшение дозы можно выполнять сразу или ступенчато. В некоторых вариантах осуществления, FTI представляет собой типифарниб. Например, начальную дозу 900 мг ежедневно можно уменьшать до конечной дозы 600 мг

ежесуточно посредством уменьшения на 100 мг в сутки в течение 3 суток, или посредством уменьшения на 300 мг сразу.

[00359] Цикл лечения может иметь различную длину. В некоторых вариантах осуществления, цикл лечения может составлять одну неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, цикл лечения составляет 4 недели. Цикл лечения может иметь прерывающееся расписание. В некоторых вариантах осуществления, 2-недельный цикл лечения может содержать 5-суточное дозирование с последующим 9-суточным отдыхом. В некоторых вариантах осуществления, 2-недельный цикл лечения может содержать 6-суточное дозирование с последующим 8-суточным отдыхом. В некоторых вариантах осуществления, 2-недельный цикл лечения может содержать 7-суточное дозирование с последующим 7-суточным отдыхом. В некоторых вариантах осуществления, 2-недельный цикл лечения может содержать 8-суточное дозирование с последующим 6-суточным отдыхом. В некоторых вариантах осуществления, 2-недельный цикл лечения может содержать 9-суточное дозирование с последующим 5-суточным отдыхом.

[00360] В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят ежесуточно в течение 3 из 4 недель в повторяющихся 4-недельных циклах. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят ежесуточно в чередующиеся недели (одна неделя введения, одна неделя отдыха) в повторяющихся 4-недельных циклах. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 300 мг b.i.d. перорально в течение 3 из 4 недель в повторяющихся 4-недельных циклах. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 600 мг b.i.d. перорально в течение 3 из 4 недель в повторяющихся 4-недельных циклах. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 900 мг b.i.d. перорально в чередующиеся недели (одна неделя введения, одна неделя отдыха) в повторяющихся 4-недельных циклах. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1200 мг b.i.d. перорально в чередующиеся недели (сутки 1-7 и 15-21 из повторяющихся 28-суточных циклов). В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в дозе 1200 мг b.i.d. перорально в течение суток 1-5 и 15-19 из повторяющихся 28-суточных циклов.

[00361] В некоторых вариантах осуществления, можно принимать использование режима введения 900 мг типифарниба b.i.d. в чередующиеся недели. В этом режиме, пациентам вводят начальную дозу 900 мг, po, bid на сутки 1-7 и 15-21 из 28-суточных циклов лечения. В отсутствие неконтролируемой токсичности, субъектов можно продолжать подвергать лечению типифарнибом в течение вплоть до 12 месяцев. Дозу также можно увеличивать до 1200 мг bid, если субъект хорошо переносит лечение. Можно включать также ступенчатое уменьшение дозы на 300 мг для контроля связанной с лечением, возникшей во время лечения токсичности.

[00362] В некоторых других вариантах осуществления, типифарниб вводят перорально в дозе 300 мг bid ежесуточно в течение 21 суток, с последующей 1 неделей отдыха, в 28-суточных циклах лечения (21-суточное расписание; Cheng DT, et al,

JMolDiagn. (2015) 17(3):251-64). В некоторых вариантах осуществления, принимают 5-суточное дозирование, лежащее в диапазоне от 25 до 1300 мг b.i.d. с последующим 9-суточным отдыхом (5-суточное расписание; Zujewski J., J Clin Oncol, (2000) Feb;18(4):927-41). В некоторых вариантах осуществления, принимают 7-суточное bid дозирование с последующим 7-суточным отдыхом (7-суточное расписание; Lara PN Jr., Anticancer Drugs., (2005) 16(3):317-21; Kirschbaum MH, Leukemia., (2011) Oct;25(10): 1543-7). В 7-суточном расписании, пациентам можно вводить начальную дозу 300 мг bid с увеличением дозы по 300 мг до максимальной планируемой дозы 1800 мг bid. В исследовании с 7-суточным расписанием, пациентом можно вводить также типифарниб bid на сутки 1-7 и сутки 15-21 из 28-суточных циклов в дозах вплоть до 1600 мг bid.

[00363] В предшествующих исследованиях показано, что FTI ингибирует рост опухолей млекопитающих при введении в форме расписания с дозированием дважды в сутки. Обнаружено, что введение FTI в однократной дозе ежедневно в течение от одних до пяти суток вызывает заметную супрессию роста опухолей, длящуюся в течение по меньшей мере 21 суток. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят в диапазоне дозирования 50-400 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят при 200 мг/кг. Режимы дозирования для конкретных FTI также хорошо известны в данной области (например, Патент США No. 6838467, полное содержание которого приведено в настоящем описании в качестве ссылки). Например, пригодные дозы для соединений арглабина (WO98/28303), периллового спирта (WO 99/45712), SCH-66336 (Патент США No. 5874442), L778123 (WO 00/01691), 2(S)-[2(S)-[2(R)-амино-3-меркапто]пропиламино-3(S)-метил]-пентилокси-3-фенилпропионил-метионинсульфона (WO94/10138), BMS 214662 (WO 97/30992), AZD3409; соединений Pfizer A и B (WO 00/12499 и WO 00/12498) приведены в описаниях вышеупомянутых патентов, содержание которых приведено в настоящем описании в качестве ссылки, или известны специалисту в данной области, или могут быть легко определены специалистом в данной области.

[00364] Применительно к периллиловому спирту, лекарственное средство можно вводить при 1-4 г в сутки для пациента-человека массой 150 фунтов (68 кг). В одном варианте осуществления, 1-2 г в сутки для пациента-человека массой 150 фунтов (68 кг). SCH-66336, как правило, можно вводить в единичной дозе приблизительно от приблизительно 0,1 мг до 100 мг, более предпочтительно, от приблизительно 1 мг до 300 мг, в соответствии с конкретным применением. Соединения L778123 и 1-(3-хлорфенил)-4-[1-(4-цианобензил)-5-имидазолилметил]-2- пиперазинона можно вводить пациенту-человеку в количестве между приблизительно 0,1 мг/кг массы тела до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки, предпочтительно между 0,5 мг/кг массы тела и приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки.

[00365] Соединения Pfizer A и B можно вводить в дозах, лежащих в диапазоне от приблизительно 1,0 мг вплоть до приблизительно 500 мг в сутки, предпочтительно, от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг в сутки в однократной или дробных (т.е. множественных) дозах. Терапевтические соединения обычно вводят в ежесуточных дозах,

лежащих в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг на кг массы тела в сутки, в однократной или дробных дозах. BMS 214662 можно вводить в диапазоне дозирования приблизительно от 0,05 до 200 мг/кг/сутки, предпочтительно, менее 100 мг/кг/сутки, в однократной дозе или в 2-4 дробных дозах.

[00366] В некоторых вариантах осуществления, лечение FTI проводят в комбинации с радиотерапией, или терапией радиоактивным облучением. Радиотерапия включает использование γ -излучения, рентгеновского излучения и/или направленную доставку радиоактивных изотопов к клеткам опухолей. Предусмотрены также другие формы повреждающих ДНК факторов, такие как микроволны, протонное облучение (Патенты США No. 5760395 и 4870287; полное содержание всех из которых, таким образом, приведено в качестве ссылки) и УФ-облучение. Наиболее вероятно, что все эти факторы вызывают широкий диапазон повреждения ДНК, предшественников ДНК, репликации и репарации ДНК, и сборки и поддержания хромосом.

[00367] В некоторых вариантах осуществления, вводят терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей FTI, которое эффективно сенситизирует опухоль у хозяина к облучению. (Патент США No. 6545020, полное содержание которого, таким образом, приведено в качестве ссылки). Облучение может представлять собой ионизирующее излучение и в частности, гамма-излучение. В некоторых вариантах осуществления, гамма-излучение испускают посредством линейных ускорителей или посредством радиоактивных изотопов. Облучение опухоли посредством радиоактивных изотопов может являться внешним или внутренним.

[00368] Облучение может представлять собой также рентгеновское облучение. Диапазоны дозирования для рентгеновского излучения лежат в диапазоне от ежедневных доз 50-200 рентген для длительных периодов времени (3-4 недель), до однократных доз 2000-6000 рентген. Диапазоны дозирования для радиоактивных изотопов широко меняются и зависят от времени полужизни изотопа, силы и типа радиоактивного излучения, и поглощения неопластическими клетками.

[00369] В некоторых вариантах осуществления, введение фармацевтической композиции начинают вплоть до одного месяца, в частности, вплоть до 10 суток или недели, до облучения опухоли. Кроме того, если облучение опухоли является дробным, введение фармацевтической композиции поддерживают в интервале между первым и последним сеансом облучения.

[00370] Количество FTI, доза облучения и промежутки между дозами облучения зависят от серии параметров, таких как тип опухоли, ее локализации, реакция пациентов на химиотерапию или радиотерапию, и в конечном счете терапевт и радиолог определяют их в каждом индивидуальном случае.

С. Комбинированная терапия

[00371] В некоторых вариантах осуществления, представленные в настоящем описании способы дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества второго действующего вещества или поддерживающую терапию. Второе

действующее вещество может представлять собой химиотерапевтическое средство. Химиотерапевтическое средство или лекарственное средство можно классифицировать по их механизму активности внутри клетки, например, могут ли они влиять на клеточный цикл, и на какой стадии. Альтернативно, средство можно классифицировать на основании его способности напрямую перекрестно сшивать ДНК, интеркалировать в ДНК, или индуцировать хромосомные и митотические аберрации посредством влияния на синтез нуклеиновой кислоты.

[00372] Примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентioфосфорамид и триметилломеламин; ацетогинины (особенно буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; СС-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и СВ1-ТМ1); элеутеробин; панкреастатин; саркодиктин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид мехлорэтаминоксида, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднемустин, трофосфамид и урамустин; нитрозмочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гамма II и калихеамицин омега II); динемидин, включая динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; так же как хромофор неокарциностантин и родственные хромофоры хромопротеинов - эндииновые антибиотики, аклациномизины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, сактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловую кислоту, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, такие как калюстерон, пропионат дромостанолон, эпителиостанол, мепителиостан, и тестостерон; средства, подавляющие функции надпочечников, такие как митотан и трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота;

ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминолевулиновую кислоту; энилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; элфорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевину; лентинан; лонидаинин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитраэрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахаридный комплекс PSK; разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2''-трихлортриэтиламин; трихотецены (особенно токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангвидин); уретан; виндезин; декарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ага-С»); циклофосфамид; таксоиды, например, паклитаксел и доцетаксел, гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; координационные комплексы платины, такие как цисплатин, оксалиплатин, и карбоплатин; винбластин; платину; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; винорелбин; новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; иринотекан (например, СРТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; карбоплатин, прокарбазин, пликомицин, гемцитабин, навелбин, транс-платину и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных.

[00373] Вторые действующие вещества могут представлять собой крупные молекулы (например, белки) или малые молекулы (например, синтетические неорганические, металлоорганические, или органические молекулы). В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой гипометилирующее ДНК средство, терапевтическое антитело, специфически связывающее антиген злокачественной опухоли, гематопоетический фактор роста, цитокин, противораковое средство, антибиотик, ингибитор сох-2, иммуномодулирующее средство, антитимоцитарный глобулин, иммуносупрессивное средство, кортикостероид или их фармакологически активный мутант или производное.

[00374] В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой гипометилирующее ДНК средство, такое как аналог цитидина (например, азацитидин) или 5-азадезоксцитидин (например, децитабин). В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой циторедуктивное средство, включая, но без ограничения, индукционную терапию, топотекан, гидреа, РО этопозид, леналидомид, LDAC и тиогуанин. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой митоксантрон, этопозид, цитарабин или вальсподар. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой митоксантрон плюс вальсподар, этопозид плюс вальсподар или цитарабин плюс вальсподар. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой идарубицин, флударабин, топотекан, или ага-С. В некоторых других вариантах осуществления, второе действующее вещество

представляет собой идарубицин плюс ara-C, флударабин плюс ara-C, митоксантрон плюс ara-C, или топотекан плюс ara-C. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество представляет собой хинин. Можно использовать другие комбинации средств, указанных выше, и дозы может определять терапевт.

[00375] Для любого конкретного типа злокачественной опухоли, описанного в настоящем описании, способы лечения, как описано в настоящем описании или иным образом доступно в данной области, можно использовать в комбинации с лечением FTI. Например, лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с FTI против PTCL, включают белинонат (Белеодак®) и пралатрексат (Фолотин®), выпускаемые на рынок Spectrum Pharmaceuticals, ромидепсин (Истодакс®), выпускаемый на рынок Celgene, и брентуксимаб ведотин (Адцетрис®) (против ALCL), выпускаемый на рынок Seattle Genetics; лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с FTI против MDS, включают азацитидин (Видаза®) и леналидомид (Ревлимид®), выпускаемые на рынок Celgene, и децитабин (Дакоген®) выпускаемый на рынок Otsuka и Johnson & Johnson; лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации с FTI против рака щитовидной железы, включают вандетаниб (Капрелса®) от AstraZeneca, сорафениб (Нексавар®) от Bayer, кабозантиниб (Кометрик®) от Exelixis и ленватиниб (Ленвима®) от Eisai.

[00376] Нецитотоксические лекарственные средства, такие как пралатрексат (Фолотин®), ромидепсин (Истодакс®) и белинонат (Белеодак®), также можно использовать в комбинации с лечением FTI.

[00377] В некоторых вариантах осуществления, предусматривают, что второе действующее вещество или второе лекарственное средство, используемое в комбинации с FTI, можно вводить до, во время или после лечения FTI. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество или второе лекарственное средство, используемое в комбинации с FTI, можно вводить до лечения FTI. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество или второе лекарственное средство, используемое в комбинации с FTI, можно вводить в то же время, что и лечение FTI. В некоторых вариантах осуществления, второе действующее вещество или второе лекарственное средство, используемое в комбинации с FTI, можно вводить после лечения FTI.

[00378] Лечение FTI можно также проводить в комбинации с трансплантацией костного мозга. В некоторых вариантах осуществления, FTI вводят до трансплантации костного мозга. В других вариантах осуществления, FTI вводят после трансплантации костного мозга.

[00379] Специалисту в данной области понятно, что способы, описанные в настоящем описании, включают использование любой перестановки или комбинации конкретных FTI, состава, режима дозирования, дополнительной терапии, для лечения субъекта, описанного в настоящем описании.

[00380] В некоторых вариантах осуществления, субъекту, имеющему PTCL,

отобранному для лечения типифарнибом, вводят дозу 900 мг b.i.d. перорально в чередующиеся недели (одна неделя введения, одна неделя отдыха) в повторяющихся 4-недельных циклах.

[00381] В некоторых вариантах осуществления, субъекту, имеющему PTCL, отобранному для лечения типифарнибом, вводят дозу 600 мг b.i.d. перорально в чередующиеся недели (одна неделя введения, одна неделя отдыха) в повторяющихся 4-недельных циклах.

[00382] Понятно, что модификации, которые по существу не влияют на функционирование различных вариантов осуществления этого изобретения, также представлены в пределах определения изобретения, представленного в настоящем описании. Соответственно, следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не ограничения настоящего изобретения. Полное содержание всех процитированных в настоящем описании ссылок приведено в качестве ссылки.

ПРИМЕР I

Нейтропения может вносить вклад в прогнозирование клинического ответа на типифарниб при MDS

[00383] Клиническое исследование типифарниба (300 мг bid (дважды в сутки), 3 недели лечения/1 неделя отдыха) проводили для 82 субъектов с повышенным риском MDS/CMML. 67 субъектов являлись зависимыми от трансфузии (TD) при включении в исследование, при этом субъекта, подвергаемого проведению одной или более трансфузий эритроцитов (RBC) во время скрининга и вплоть до первого введения типифарниба, классифицировали как TD. Обнаружено, что 11 (16%) из этих исходных 67 TD субъектов, которым вводили типифарниб, перешли к независимости от трансфузии (TI), которая продолжалась от 55 до 666 суток.

[00384] На ФИГ. 1A показана диаграмма, иллюстрирующая результаты ретроспективного анализа результатов исследования для 67 зависимых от трансфузии субъектов с MDS. 30/67 (45%) субъектов с MDS первоначально классифицировали как имеющих нейтропению, от умеренной до тяжелой, на основании их абсолютного количества нейтрофилов (ANC) < 1000 клеток/мкл крови до введения типифарниба. ANC остальных 37/67 (55%) субъектов с MDS составляло ≥ 1000 клеток/мкл крови. 9/30 (30%) субъектов с MDS с нейтропенией, от умеренной до тяжелой, и 2/37 (5%) субъектов с MDS без нейтропении, от умеренной до тяжелой, перешли к независимости от трансфузии во время исследования типифарниба. Обнаружено, что 9/30 (30%) субъектов с MDS с нейтропенией, от умеренной до тяжелой, имели высокое количество бластов в периферической крови (BI) $> 1\%$, и обнаружено, что остальные 21/30 (70%) субъектов с MDS с нейтропенией имели низкое количество бластов в периферической крови $\leq 1\%$. Обнаружено, что 1/9 (11%) субъектов с MDS с нейтропенией и высоким количеством бластов в периферической крови перешли к независимости от трансфузии во время клинического исследования, в то время как обнаружено, что 8/21 (38%) субъектов с MDS с нейтропенией и низким количеством бластов в периферической крови перешли к

независимости от трансфузии. Большинство субъектов, у которых развилась независимость от трансфузии, имели промежуточный (промеж.) риск развития AML.

[00385] На ФИГ. 1В показана кривая рабочих характеристик приемника (ROC), иллюстрирующая применимость нейтропении до введения типифарниба в качестве прогностического фактора для перехода к независимости от трансфузии во время клинического исследования типифарниба из ФИГ. 1А. С использованием $ANC \leq 1100$ клеток/мкл крови в качестве критерия классификации для субъекта с MDS с нейтропенией, переход к независимости от трансфузии был прогнозирован с чувствительностью 82% и специфичностью 63% ($P=0,005$).

[00386] На ФИГ. 1С показан график, на который нанесены количества тромбоцитов и лейкоцитов, наблюдаемые во время клинического исследования типифарниба у иллюстративного субъекта с MDS с нейтропенией (ANC при скрининге=400 клеток/мкл крови) при включении в исследование. Увеличение количества тромбоцитов и лейкоцитов (WBC) наблюдали у субъекта с MDS после двух циклов введения типифарниба (300 мг bid, 3 недели лечения/1 неделя отдыха), и субъект перешел от зависимости от трансфузии эритроцитов (RBC) и тромбоцитов к независимости от трансфузии. Обнаружено, что независимость от трансфузии RBC и тромбоцитов персистировала в течение периода 308 суток.

[00387] Этот пример показывает, что нейтропения может являться полезным маркером для прогнозирования способности отвечать на типифарниб у пациентов с злокачественными опухолями с MDS. Обнаружено, что типифарниб является особенно эффективным для перевода зависимых от трансфузии пациентов к независимости от трансфузии. Большинство объективных ответов (CR, CRp, PR) также обнаружены у субъектов с $ANC < 1000$ клеток/мкл крови при включении в исследование.

ПРИМЕР II

По хомингу в костном мозге миелоидных клеток, проявляющемуся нейтропенией и/или низким количеством бластов в крови, можно прогнозировать клиническое преимущество типифарниба при AML

[00388] Клинические исследования типифарниба проводили у впервые диагностированных пожилых пациентов с AML с плохим риском (СТЕР-20, фаза 2) и рецидивирующим и невосприимчивым AML (INT-17, фаза 2). Отбор пациентов в этих исследованиях не был основан на генетических маркерах. Опубликованы эпизодические доказательства активности типифарниба в качестве монотерапии. Однако, общая клиническая активность в популяции пациентов не поддерживала регистрации типифарниба. Кроме того, в современном исследовании фазы 3 (AML301, N=457) не удалось идентифицировать увеличенной эффективности типифарниба по сравнению с BSC (включая гидроксимочевину) в качестве терапии 1^{-й} линии у пожилых пациентов с впервые диагностированным, *de novo*, или вторичным AML (отношение рисков=1,02, не значимое). Медиана OS в общем исследовании составляла 107 суток для группы типифарниба и 109 суток для группы BSC при AML301.

[00389] На ФИГ. 2А показан график, иллюстрирующий количество бластов в костном мозге, бластов в крови и WBC, наблюдаемое в образцах от пожилых пациентов с AML с плохим риском (СТЕР-20), в зависимости от уровня экспрессии CXCL12 в костном мозге пациентов. Обнаружено, что высокая экспрессия CXCL12 ассоциирована с низким количеством циркулирующих бластов в крови, несмотря на значительный процент бластов в костном мозге. Эти результаты позволяют предполагать, что увеличенная экспрессия CXCL12 приводит к увеличенному хомингу бластов при AML в костном мозге пациента.

[00390] На ФИГ. 2В показаны результаты двух исследований типифарниба (верхняя панель: СТЕР-20; нижняя панель: AML-301). Пациенты с AML с низким процентом циркулирующих бластов в крови (<1 и $<10\%$) и высоким процентом бластов в костном мозге ($>40\%$) получают клиническое преимущество от лечения типифарнибом в отношении выживаемости без прогрессирования (PFS, СТЕР20) или выживаемости (AML301). Медиана выживаемости увеличивалась приблизительно вдвое для лечения типифарнибом (201 суток) в подгруппе пациентов с высоким количеством бластов в ВМ и низким количеством бластов в периферической крови, в то время как эффекта на хоминг не наблюдали для BSC. Пациенты AML301, N=82 (18% от размера исследования), HR=0,58, 109 (BSC) по сравнению с 201 (типифарниб) суток, P=0,019. Эти результаты показывают, что с использованием низкого количества бластов в крови с высоким количеством бластов в костном мозге идентифицируют популяцию пациентов с AML, испытывающих лучшие исходы при лечении типифарнибом.

[00391] На ФИГ. 2С показаны результаты двух исследований типифарниба (верхняя панель: СТЕР-20; нижняя панель: AML-301), показывающих, что для подвергнутых лечению типифарнибом пациентов с AML с BMR $<0,1$ до лечения (СТЕР-20: N=57; AML-301: N=73), показана медианная выживаемость без прогрессирования (PFS) 93 суток (СТЕР-20) или 83 суток (AML-301). Для подвергнутых лечению типифарнибом пациентов с AML с BMR $\geq 0,1$ (СТЕР-20: N=84; AML-301: N=140) до лечения показана медианная PFS 47 суток (СТЕР-20) или 60 суток (AML-301). Эти результаты показывают, что более низкие соотношения бластов в крови и костном мозге у пациентов с AML до введения типифарниба были ассоциированы с лучшими клиническими исходами для типифарниба.

[00392] На ФИГ. 3А-Н показаны результаты клинического исследования типифарниба для подгрупп пожилых или ослабленных пациентов с AML (AML-301) с нейтропенией различной степени. На ФИГ. 3А показаны вероятности выживаемости с течением времени для всех пациентов, подвергнутых введению типифарниба или эталонному лечению. На ФИГ. 3В-3Г показаны вероятности выживаемости в подгруппах пациентов с AML с WBC $> 2,1 \times 10^9$ клеток/л и ANC $< 1,2 \times 10^9$ клеток/л (ФИГ. 3В), ANC $< 1,0$ (ФИГ. 3С), ANC $< 0,8$ (ФИГ. 3Д), ANC $< 0,6$ (ФИГ. 3Е) и ANC $< 0,4$ (ФИГ. 3Г). Эти результаты показывают, что у субъектов с AML с WBC в нормальном диапазоне, увеличенная нейтропения была ассоциирована с улучшенными клиническими

преимуществами типифарниба. На ФИГ. 3G показаны результаты для эталонных групп пациентов с лейкопенией с $ANC < 1$ и $WBC < 2$ (слева) или $WBC > 2$ (справа). Эти результаты показывают, что у субъектов с AML, изолированная нейтропения, но не общая лейкопения (низкое WBC, позволяющее предполагать миелосупрессию), была ассоциирована с улучшенными клиническими преимуществами типифарниба. На ФИГ. 3H показан исход для пациентов с $ANC < 1$ и количествами тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ клеток/л (слева) или > 50 (справа). Эти результаты показывают, что у субъектов с AML, изолированная нейтропения но не тромбоцитопения, на которую указывает низкое количество тромбоцитов, была ассоциирована с улучшенными клиническими преимуществами типифарниба.

[00393] На ФИГ. 4A показаны графики вероятности выживаемости пациентов с AML с нейтропенией ($ANC < 1000$ /мкл крови) подвергнутых введению типифарниба или эталонному лечению (AML-301). Субпопуляции пациентов, показанные на ФИГ. 4A, стратифицировали на основании количества бластов в костном мозге (верхние панели слева ($MB < 45\%$) и справа ($MB > 45\%$)) или количества бластов в периферической крови (нижние панели слева ($PB < 20\%$) и справа ($PB > 20\%$)). Обнаружено, что субъекты с AML с более высоким количеством бластов в костном мозге и более низким количеством бластов в периферической крови получают большие клинические преимущества от типифарниба. На ФИГ. 4B показан контрольный график, сравнивающий количества WBC, ANC, PB и MB у пациентов с AML с нейтропенией ($ANC < 1,000$ /мкл крови), подвергнутых введению типифарниба или эталонной терапии. На ФИГ. 4C показан контрольный график, сравнивающий общую выживаемость у пациентов, подвергнутых лечению типифарнибом или эталонным лекарственным средством, в тертилях BMR. Суммарно, эти результаты показывают, что по увеличенному количеству бластов в костном мозге и уменьшенному количеству бластов в крови прогнозировали улучшенные вероятности выживаемости у пациента с AML с нейтропенией, которому вводили типифарниб. Для пациентов с BMR в нижнем тертиле, $BMR < 0,027$, показан лучший исход для типифарниба, чем для BSC, в AML301.

[00394] На ФИГ. 5 A показаны вероятности выживаемости для пациентов с AML с нейтропенией, характеризующихся $ANC/WBC < 0,4$, $WBC > 2$, и количеством тромбоцитов (PTL) > 20 , подвергнутых введению типифарниба или эталонной терапии ($N=135$; 30% исследования AML-301). Фракция ANC в этой группе пациентов была ниже нижнего предела нормы (LLN; $\leq 40\%$), WBC составляло по меньшей мере LLN (> 2 гига/л), и количество тромбоцитов было низким, но выше уровня кровотечения (> 20 гига/л). Определили, что отношение рисков для этой популяции пациентов составляло 0,7 (медианная выживаемость 98 суток для BSC по сравнению с 146 суток для типифарниба) с $P=0,046$. Эти результаты показывают, что клиническое преимущество типифарниба достигнуто для популяции пациентов с AML с нейтропенией с использованием относительно мягких гематологических критериев отбора.

[00395] На ФИГ. 5B показаны вероятности выживаемости для пациентов с AML с

нейтропенией, характеризующихся $ANC/WBC < 0,3$ и количеством бластов в костном мозге $> 60\%$ ($N=110$; 24% исследования AML-301). Определили, что отношение рисков для этой популяции пациентов составляет 0,67 с $P=0,08$. Эти результаты показывают, что клиническое преимущество типифарниба достигнуто для пациентов с AML, имеющих тяжелую нейтропению и высокую опухолевую нагрузку.

[00396] На ФИГ. 6А и 6В показаны графики, иллюстрирующие результаты исследования типифарниба для субъектов с рецидивирующим или невосприимчивым AML (INT-17 R/R AML). В исследовании невосприимчивого AML, для большинства субъектов показаны нейтропения и миелосупрессия. В костном мозге субъектов с невосприимчивым AML в основном обнаружена экспрессия низких уровней CXCL12. Небольшая подгруппа субъектов (~15%) представляла высокие уровни CXCR4, хоминг в костном мозге клеток опухолей и чувствительность к типифарнибу. На ФИГ. 6А проиллюстрированы относительные количества бластов в крови у пациентов с рецидивирующим или невосприимчивым AML, стратифицированным на основании уровней экспрессии CXCR4. Обнаружено, что субъекты с невосприимчивым и рецидивирующим AML, экспрессирующие более высокие уровни CXCR4, имеют значительно уменьшенное количество бластов в крови, относительно субъектов, экспрессирующих более низкие уровни CXCR4. На ФИГ. 6В проиллюстрированы вероятности PFS для субъектов с рецидивирующим или невосприимчивым AML, стратифицированных на основании уровней экспрессии CXCR4. Субъекты с AML со сверхэкспрессией CXCR4 ($N=8$; медиана PFS=143 суток) имели лучшие клинические исходы, чем субъекты с AML с относительно более низкими уровнями экспрессии CXCR4 ($N=49$; медиана PFS=29 суток). Эти результаты показывают, что низкие количества циркулирующих бластов и сверхэкспрессия CXCR4 были ассоциированы с клиническими преимуществами при рецидивирующем или невосприимчивом AML.

[00397] На ФИГ. 6С показаны вероятности выживаемости субъектов с рецидивирующим или невосприимчивым AML, подвергнутых лечению типифарнибом в исследовании INT-17, в соответствии с квинтилями соотношения CXCR4/CXCR2. Данные соотношения CXCR4/CXCR2 были доступны для 57 субъектов с общей выживаемостью 87 суток. Медианы выживаемости групп квинтилей 1-5 CXCR4/CXCR2 составляли, соответственно, 56, 78, 44, 105 и 182 суток, $p=0,057$. Врезка: Сравнение подгруппы 5^{-го} квинтиля соотношения CXCR4/CXCR2 с остальными субъектами. Медианные выживаемости составляли, соответственно, 182 по сравнению с 74 суток, $HR=0,52$, $p=0,04$. Эти данные показывают, что субъекты с рецидивирующим/невосприимчивым AML с высоким соотношением экспрессии CXCR4 к CXCR2 в костном мозге получали большее клиническое преимущество от терапии типифарнибом.

[00398] ФИГ. 7. (А) Вероятности PFS для ранее не подвергнутых лечению пожилых или ослабленных субъектов с AML с высоким соотношением CXCR4/CXCR2, по сравнению с остальными пациентами, включенными в исследование СТЕР-20. Данные исхода и экспрессии доступны для 34 субъектов в исследовании. Медиана выживаемости

субъектов с соотношением экспрессии CXCR4/CXCR2 в костном мозге в верхнем квартиле составляла 406 суток, по сравнению с 67 суток в квартилях 1^{-м}-3^{-ем}, HR=0,44, p=0,09. Медианная общая PFS составляла 84 суток. (В) Вероятности выживаемости для ранее не подвергнутых лечению пожилых или ослабленных субъектов с AML с высоким соотношением CXCR4/CXCR2, по сравнению с остальными пациентами в исследовании СТЕР-20. Медиана выживаемости субъектов с соотношением экспрессии CXCR4/CXCR2 в костном мозге в верхнем квартиле составляла 728 суток, по сравнению с 179 суток в квартилях 1^{-м}-3^{-ем}, HR=0,26, p=0,07. Медианная общая выживаемость составляла 233 суток. Эти данные показывают, что ранее не подвергаемые лечению пациенты с AML с высоким соотношением экспрессии CXCR4/CXCR2 получали клиническое преимущество от лечения типифарнибом.

[00399] В заключение, эти примеры иллюстрируют, что высокая экспрессия CXCL12 может быть ассоциирована с хомингом в костном мозге (см., например, ФИГ. 2А) и улучшенным ответом на типифарниб при AML (см., например, ФИГ. 2В). Кроме того, без ограничения теорией, авторы настоящего изобретения считают, что нейтропения, вторичная по отношению к хомингу CXCL12 в костном мозге (например, как показано по низким BMR), является полезным биомаркером активности типифарниба при AML и MDS.

ПРИМЕР III

По экспрессии CXCL12 или соотношению экспрессии CXCL12/CXCR4 можно прогнозировать клиническое преимущество типифарниба при множестве гематологических злокачественных новообразований

[00400] Девять полных ответов (CR) и 13 наилучших ответов прогрессирования заболевания (PD) наблюдали у 34 пациентов с доступными данными по экспрессии генов в ВМ в исследовании СТЕР20. По экспрессии CXCL12 отдельно или в виде соотношения с экспрессией его рецептора CXCR4 прогнозировали полный ответ на лечение типифарнибом (p=0,08, p=0,001) (ФИГ. 20А). CXCL12 и соотношение CXCL12/CXCR4 также являлись прогностическими для 2 частичных ответов (PR), наблюдаемых у 13 пациентов с высоко рецидивирующим/невосприимчивым РТCL на очень поздних стадиях с доступным GEP (p=0,009, p=0,0007) (ФИГ. 20В). Четыре объективных ответа и 1 синдром лизиса опухоли зарегистрированы у 17 подвергнутых лечению типифарнибом субъектов с СММЛ с доступными данными экспрессии генов в ВМ до лечения (ФИГ. 20С). Экспрессия CXCL12 (p=0,07) и соотношение CXCL12/CXCR4 (p=0,03) являлись прогностическими для этих событий (ФИГ. 20С). Только 3 CR зарегистрированы у 58 пациентов с доступными данными экспрессии генов в ВМ в исследовании INT-17. Два из этих CR наблюдали у субъектов с высокой экспрессией CXCR4 в ВМ до лечения. В совокупности, эти данные показывают, что по экспрессии CXCL12 или соотношению экспрессии CXCL12/CXCR4 можно прогнозировать клиническое преимущество типифарниба при множестве гематологических злокачественных новообразований

ПРИМЕР IV

Лечение типифарнибом уменьшало экспрессию CXCL12

[00401] ELISA использовали для определения уровней CXCL12 в плазме у пациентов с PTCL, подвергнутых лечению типифарнибом. Как показано на ФИГ. 21А, для трех пациентов, которым вводили типифарниб в течение по меньшей мере 30 суток, показан уменьшенный уровень CXCL12 в плазме приблизительно на сутки 30. Эффект типифарниба на секрецию хемокинов и цитокинов в костном мозге (ВМ) исследовали с использованием первичных культур ВМ мышей CD1 и массивов антител. Как показано на ФИГ. 21В, CXCL12 являлся высоко представленным цитокином, секретированным в этой модели, и его уровни уменьшались после обработки 100 нМ типифарнибом.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественной опухоли, ассоциированной с хомингом в костном мозге миелоидных клеток, у субъекта, включающий избирательное введение терапевтически эффективного количества ингибитора фарнезилтрансферазы (FTI) субъекту, имеющему (a) абсолютное количество нейтрофилов (ANC) ниже эталонного значения ANC; (b) соотношение бластов в крови и костном мозге (BMR) ниже эталонного значения BMR, и/или (c) количество бластов в периферической крови ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови, и, необязательно, количество бластов в костном мозге выше эталонного значения количества бластов в костном мозге.

2. Способ по п.1, где FTI избирательно вводят субъекту, который имеет (d) экспрессию CXCL12 и/или CXCR4 выше эталонного значения.

3. Способ по пп. 1 или 2, где FTI избирательно вводят субъекту, который имеет (e) более высокое соотношение экспрессии рецептора хоминга и мобилизующего рецептора, чем эталонное соотношение; где, необязательно, рецептор хоминга представляет собой CXCR4, CXCR3 или их комбинацию, и мобилизующий рецептор представляет собой CXCR2, CXCR1 или их комбинацию.

4. Способ по пп. 1 или 2, где FTI избирательно вводят субъекту, который имеет (f) более высокое соотношение экспрессии CXCL12 и экспрессии CXCR4 или URAS, и/или (g) более высокое соотношение экспрессии CXCR4 и CXCL2, чем эталонное соотношение.

5. Способ по п.1, где эталонное значение ANC составляет 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл.

6. Способ по п.5, где эталонное значение ANC составляет ANC 1000/мкл.

7. Способ по п.5 или 6, где количество лейкоцитов (WBC) у субъекта выше нижнего предела нормального диапазона для контрольной группы здоровых.

8. Способ по п.7, где значение WBC составляет >2000/мкл.

9. Способ по п.8, где эталонное значение BMR составляет 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01.

10. Способ по п.9, где эталонное значение BMR составляет 0,03.

11. Способ по п.1, где эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%.

12. Способ по п.11, где эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 1%.

13. Способ по п.1, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%.

14. Способ по п.13, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%.

15. Способ по п.1, где эталонное значение количества бластов в костном мозге

составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%, и процент бластов в образце крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%.

16. Способ по п.15, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%, и эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 10%.

17. Способ по любому из пп. 1-16, включающий анализ ANC, BMR, количества бластов в периферической крови, количества бластов в костном мозге, экспрессии CXCL12, экспрессии CXCR4, соотношения экспрессии CXCL12 и HRAS или CXCR4, и/или соотношения экспрессии одного или более рецепторов хоминга и одного или более мобилизующих рецепторов в образце от субъекта, до введения FTI субъекту субъекту.

18. Способ по п.17, где образец представляет собой образец крови, биоптат опухоли, аспират или биоптат костного мозга, образец плазмы, образец клеток или образец ткани лимфатического узла.

19. Способ по п.17, где образец представляет собой выделенные клетки.

20. Способ по любому из пп. 17-19, включающий определение того, что ANC в образце ниже эталонного значения ANC.

21. Способ по п.20, где эталонное значение ANC составляет 1500/мкл, 1400/мкл, 1300/мкл, 1200/мкл, 1100/мкл, 1000/мкл, 900/мкл, 800/мкл, 700/мкл, 600/мкл, 500/мкл, 400/мкл, 300/мкл или 200/мкл.

22. Способ по п.21, где эталонное значение ANC составляет 1000/мкл.

23. Способ по п.21 или 22, включающий определение того, что количество лейкоцитов (WBC) в образце выше нижнего предела нормального диапазона для контрольной группы здоровых.

24. Способ по п.23, где значение WBC составляет >2000/мкл.

25. Способ по любому из пп. 17-24, включающий определение того, что BMR в образце ниже эталонного значения BMR.

26. Способ по п.25, где эталонное значение BMR составляет 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 или 0,01.

27. Способ по п.26, где эталонное значение BMR составляет 0,03.

28. Способ по любому из пп. 17-27, включающий определение того, что количество бластов в периферической крови в образце ниже эталонного значения количества бластов в периферической крови.

29. Способ по п.28, где эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,0%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%.

30. Способ по п.29, где эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 1%.

31. Способ по любому из пп. 17-30, включающий определение того, что количество бластов в костном мозге в образце выше эталонного значения количества бластов в

костном мозге.

32. Способ по п.31, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%.

33. Способ по п.32, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%.

34. Способ по п.31, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75%, и процент бластов в образце крови составляет 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1%.

35. Способ по п.34, где эталонное значение количества бластов в костном мозге составляет 45%, и эталонное значение количества бластов в периферической крови составляет 10%.

36. Способ по любому из пп. 17-35, включающий определение того, что уровень экспрессии белка, белковой фракции или РНК CXCL12 в образце выше эталонного уровня экспрессии CXCL12.

37. Способ по любому из пп. 17-36, включающий определение последовательности ДНК гена CXCL12.

38. Способ по п.37, где последовательность гена CXCL12 представляет собой одонуклеотидный вариант (SNV) или вариант 3-штрих-нетранслируемой области (3'-UTR) гена CXCL12.

39. Способ по любому из пп. 17-38, включающий определение последовательности ДНК CXCR4.

40. Способ по п.39, где последовательность ДНК CXCR4 содержит активирующую мутацию гена CXCR4.

41. Способ по любому из пп. 17-40, включающий определение того, что соотношение уровня экспрессии CXCL12 и уровня экспрессии CXCR4, или соотношение уровня экспрессии CXCL12 и уровня экспрессии HRAS в образце превышает эталонное соотношение.

42. Способ по п.1, где субъект, имеющий злокачественную опухоль, имеет умеренную или тяжелую нейтропению.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где субъект является зависимым от трансфузии до введения FТI субъекту.

44. Способ по п.43, где способ является эффективным для перевода зависимого от трансфузии субъекта в независимого от трансфузии субъекта.

45. Способ по любому из пп. 1-44, где злокачественная опухоль представляет собой лимфому, лейкоз или метастаз в костном мозге негематологической злокачественной опухоли.

46. Способ по любому из пп. 1-45, где злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML).

47. Способ по п.46, где AML является впервые диагностированным AML.

48. Способ по п.47, где субъект, имеющий AML, представляет собой пожилого пациента с AML с плохим риском.

49. Способ по любому из пп. 46-48, где AML представляет собой рецидивирующий или невосприимчивый AML.

50. Способ по любому из пп. 1-45, где злокачественная опухоль представляет собой миелодиспластический синдром (MDS).

51. Способ по любому из пп. 1-45, где злокачественная опухоль представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML).

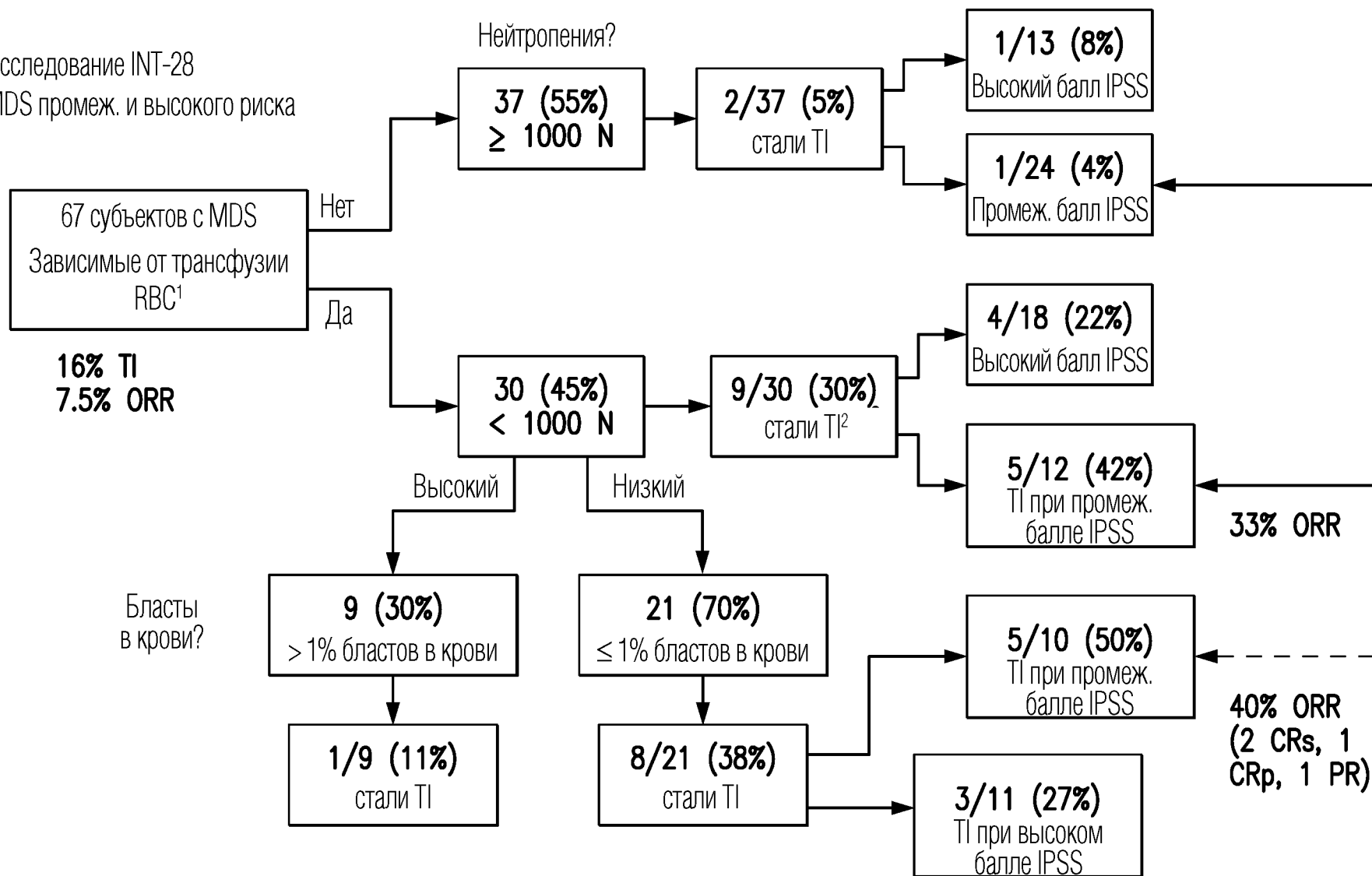
52. Способ по любому из пп. 1-45, где злокачественная опухоль представляет собой хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML).

53. Способ по любому из пп. 1-45, где злокачественная опухоль представляет собой Т-клеточный лейкоз.

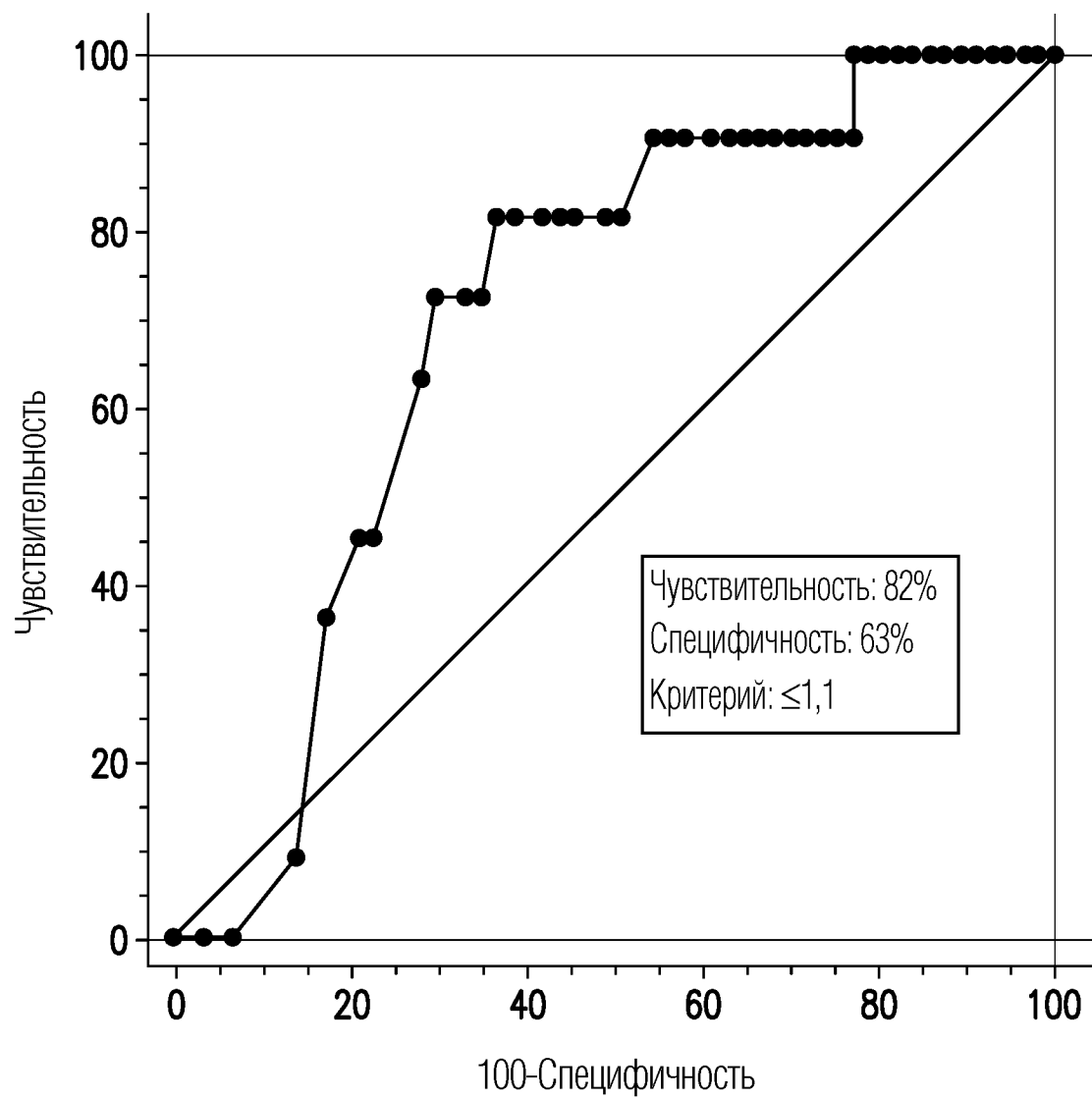
54. Способ по любому из пп. 1-53, где FTI выбран из группы, состоящей из типифарниба, арглабина, периллилового спирта, SCH-66336, L778123, L739749, FTI-277, L744832, CP-609754, R208176, AZD3409 и BMS-214662.

55. Способ по п.54, где FTI представляет собой типифарниб.

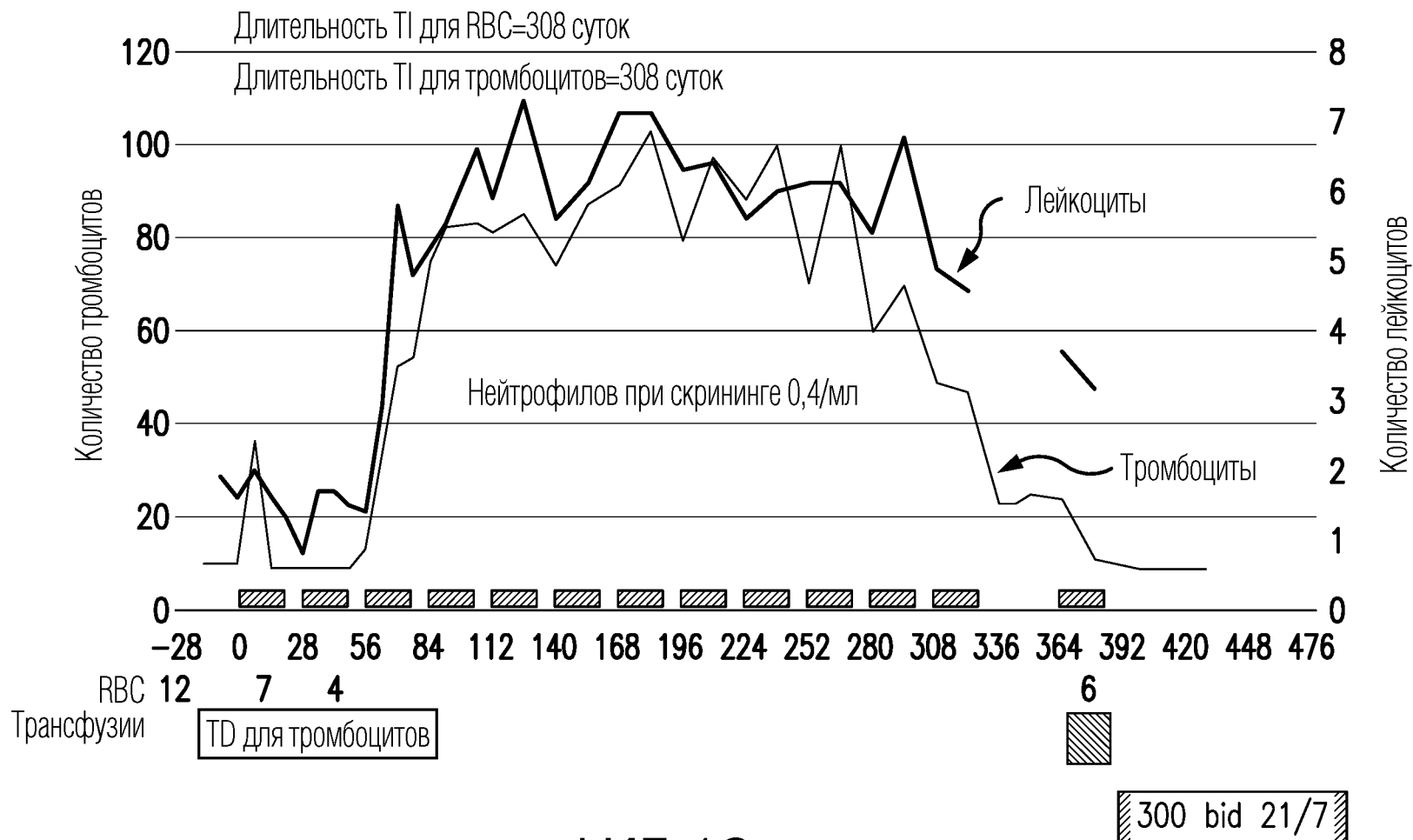
Исследование INT-28
MDS промез. и высокого риска



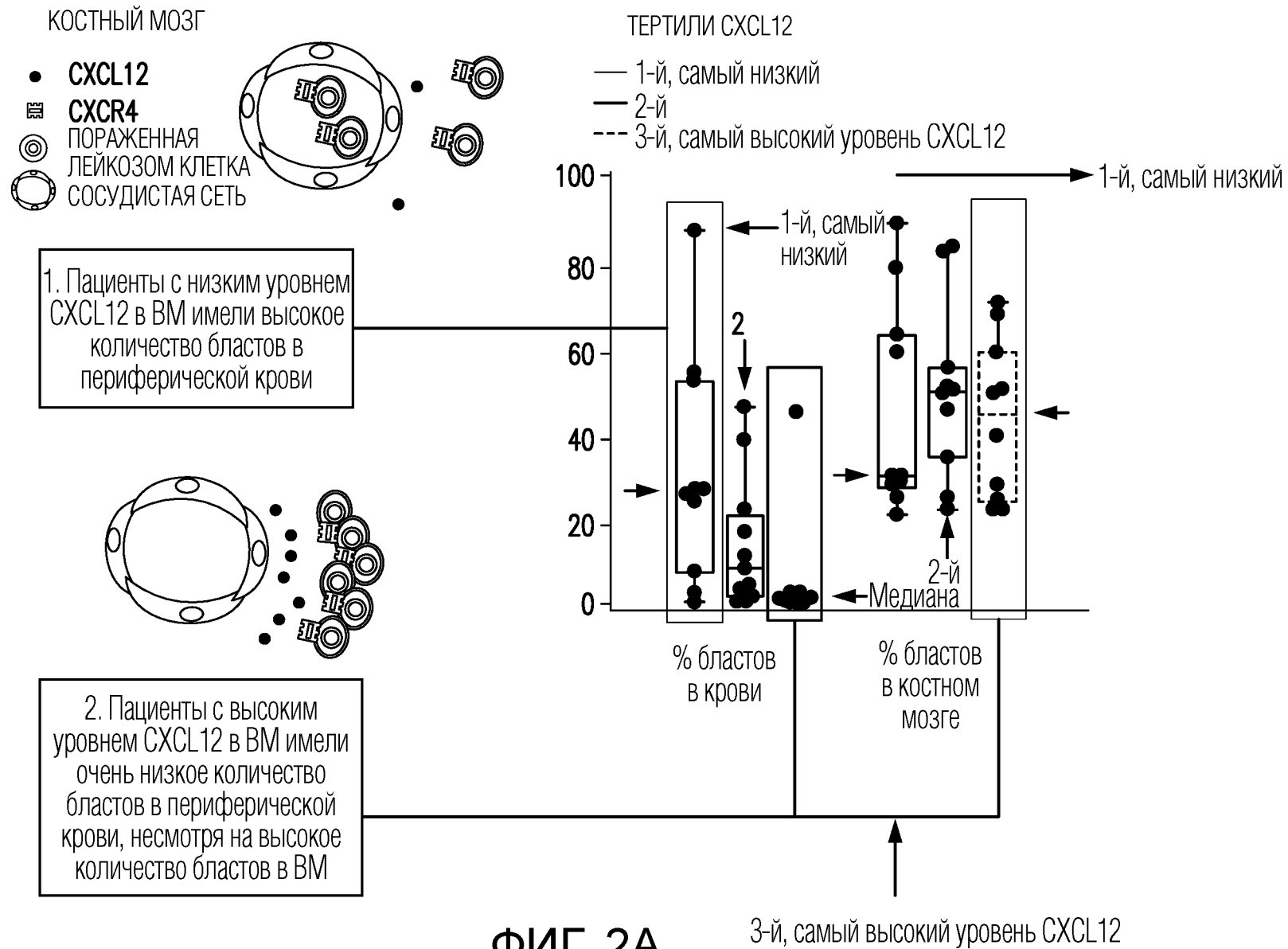
ФИГ. 1А

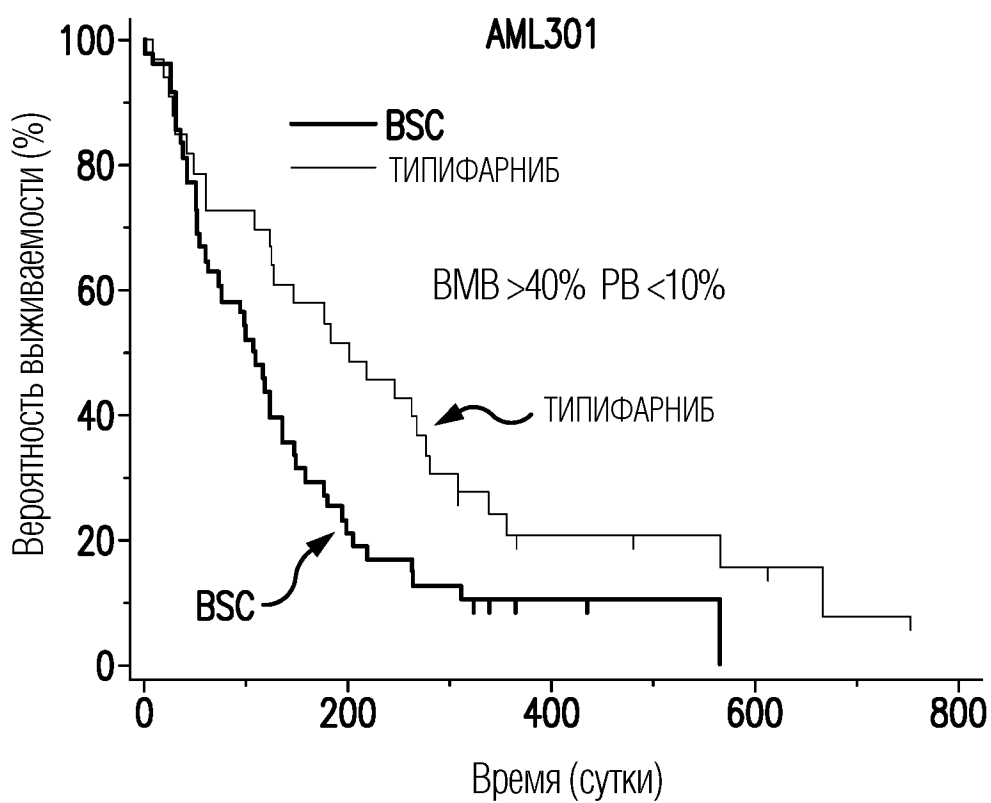
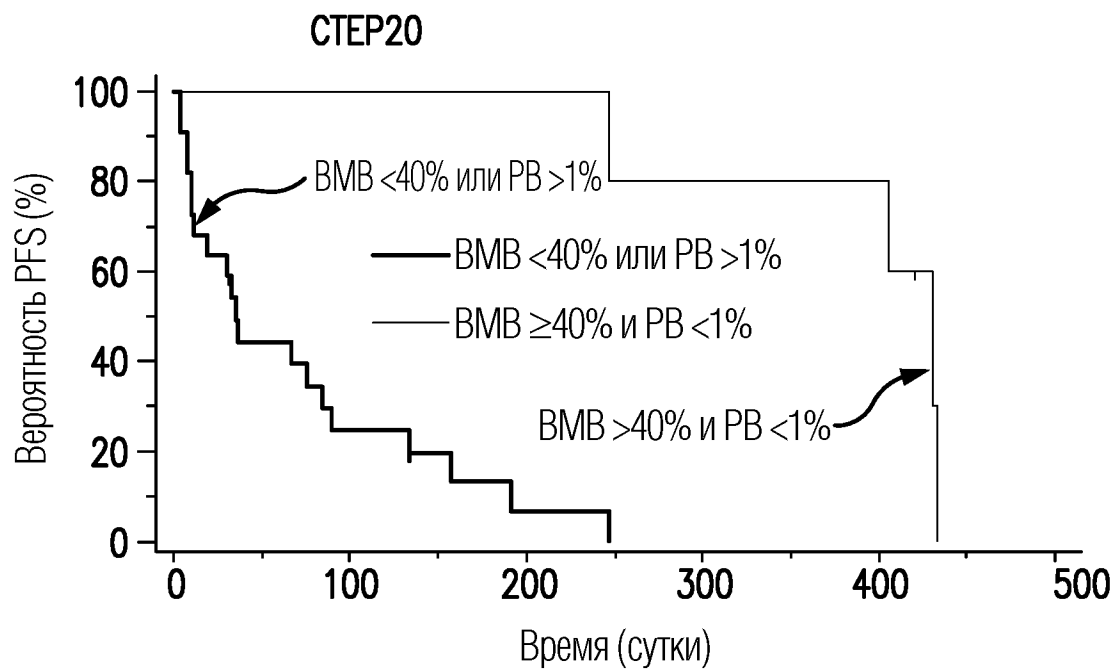


ФИГ. 1В

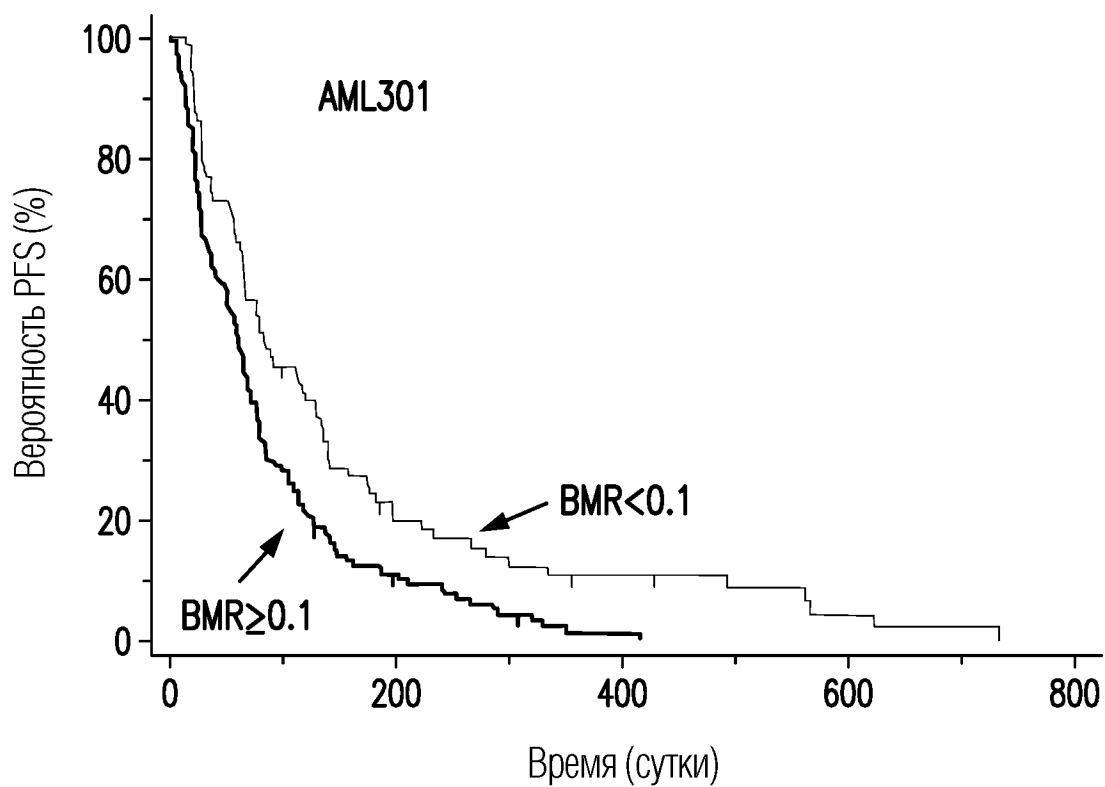
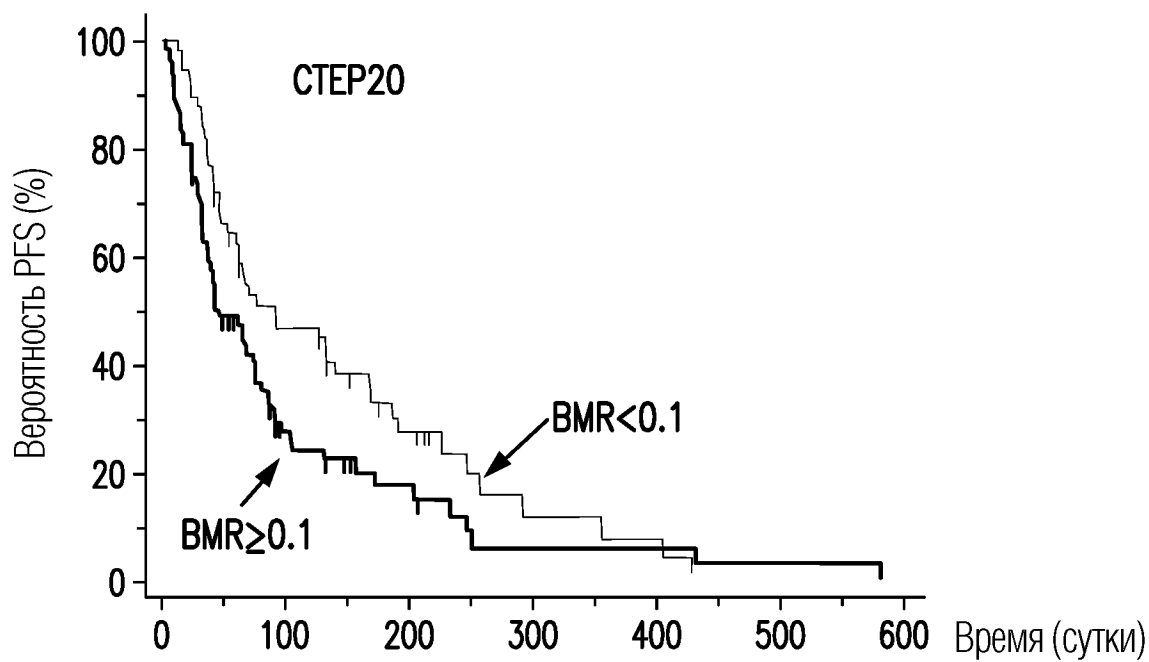


ФИГ. 1С

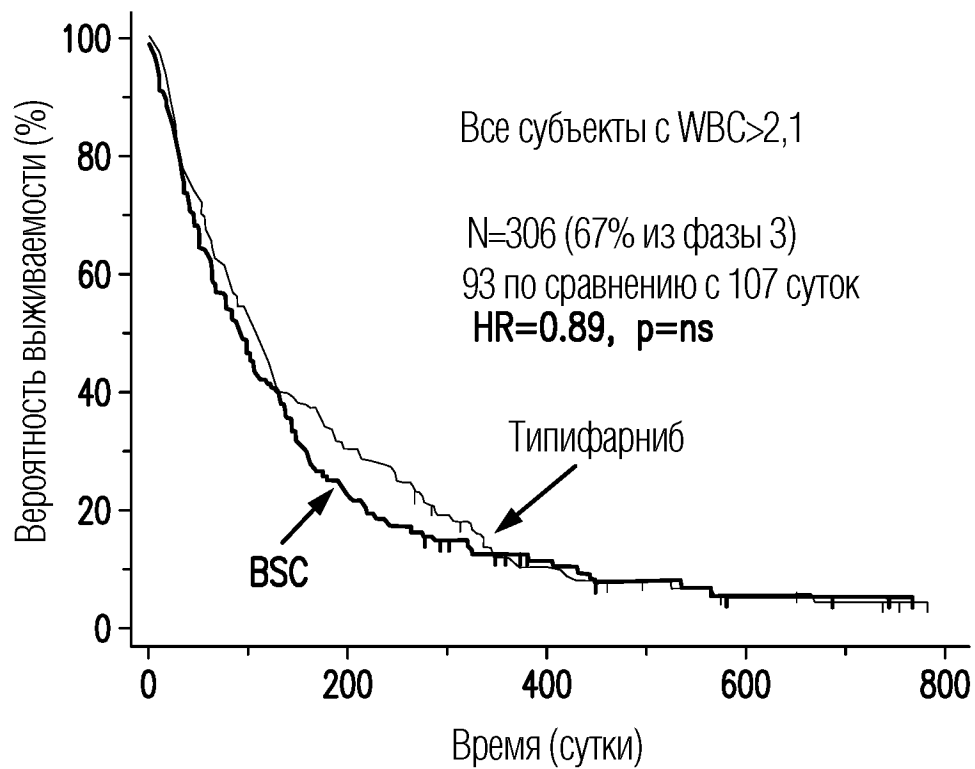




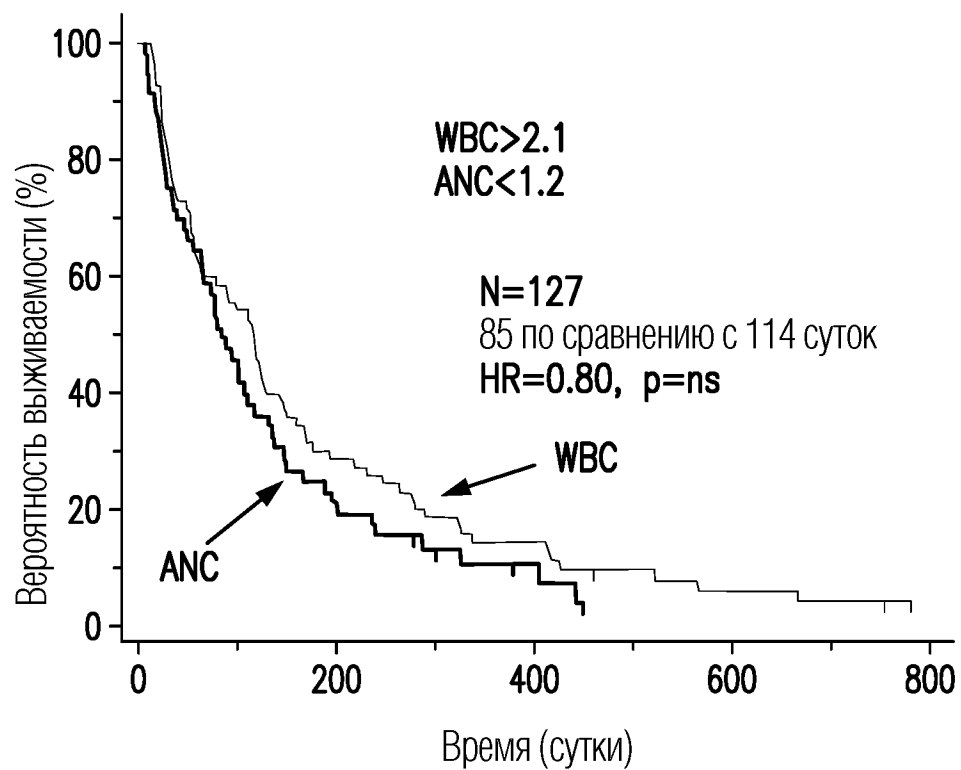
ФИГ. 2В



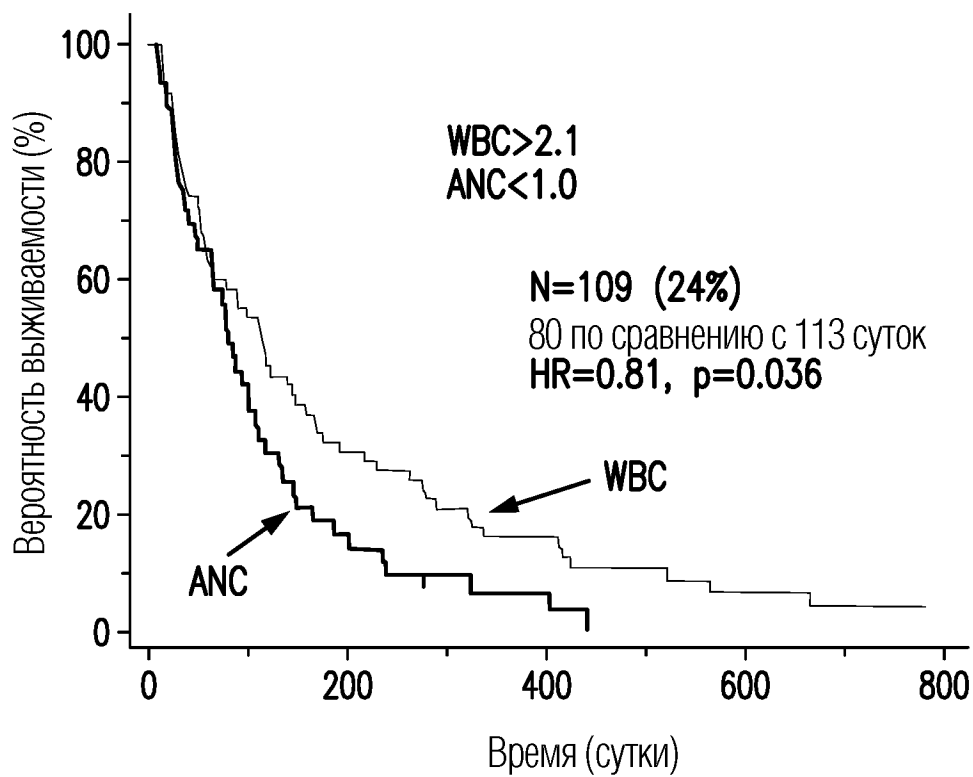
ФИГ. 2С



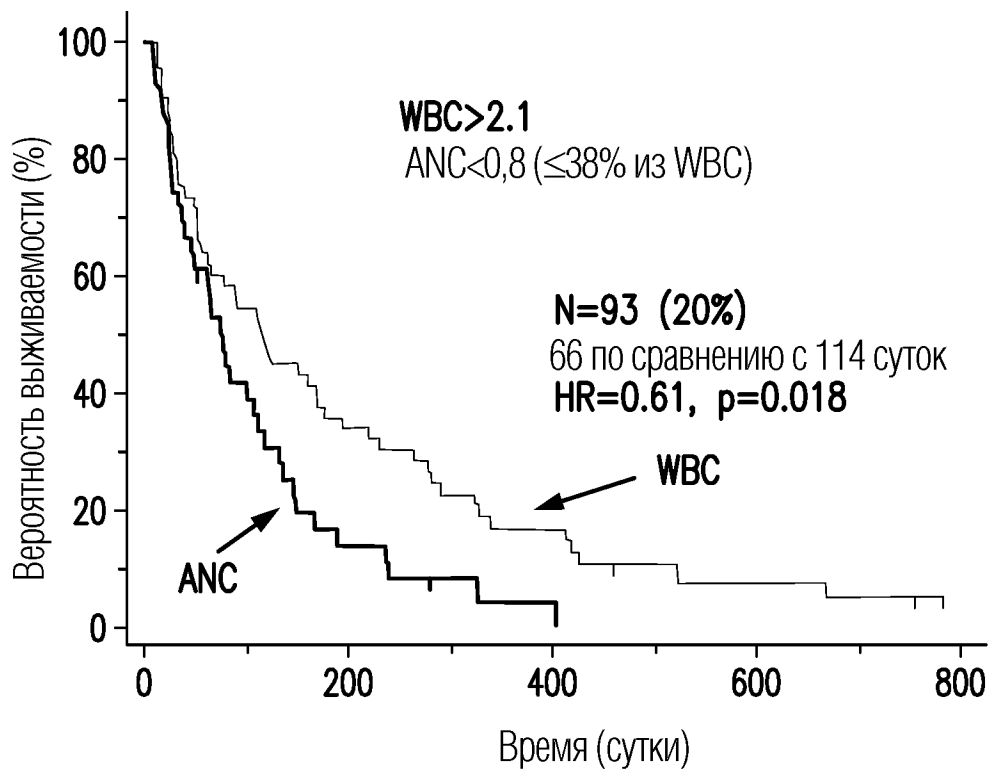
ФИГ. 3А



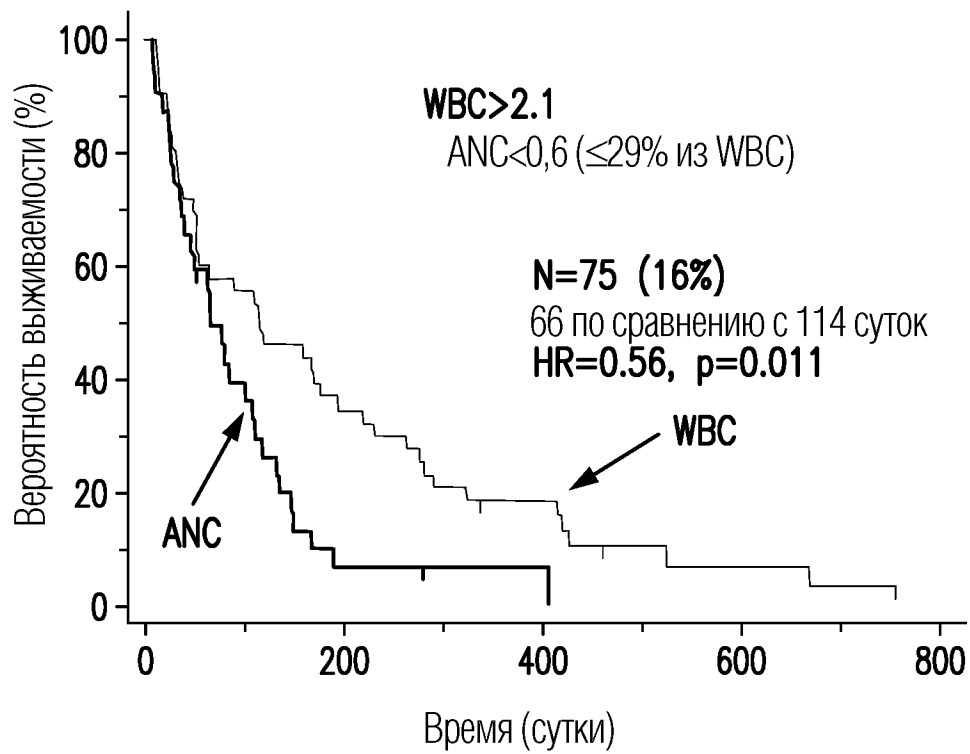
ФИГ. 3В



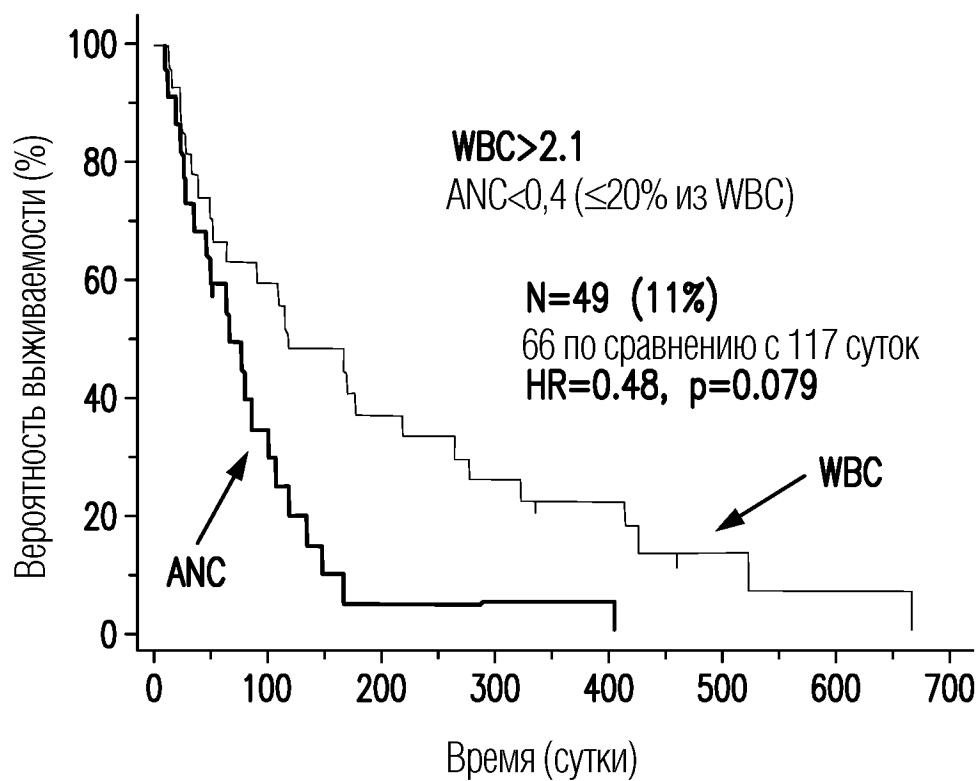
ФИГ. 3С



ФИГ. 3D

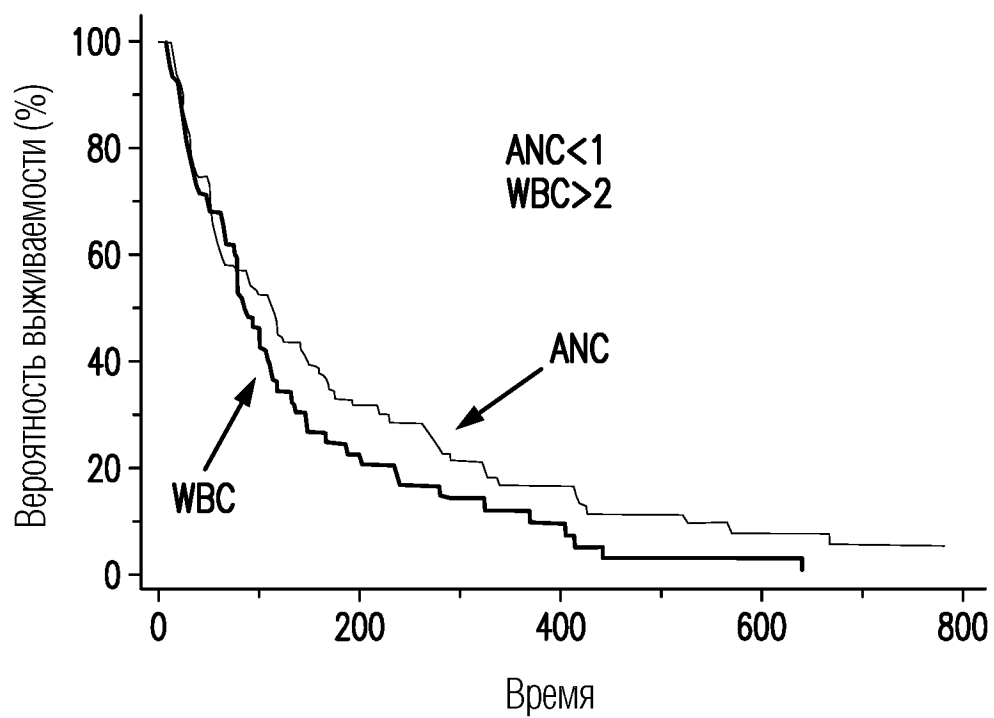
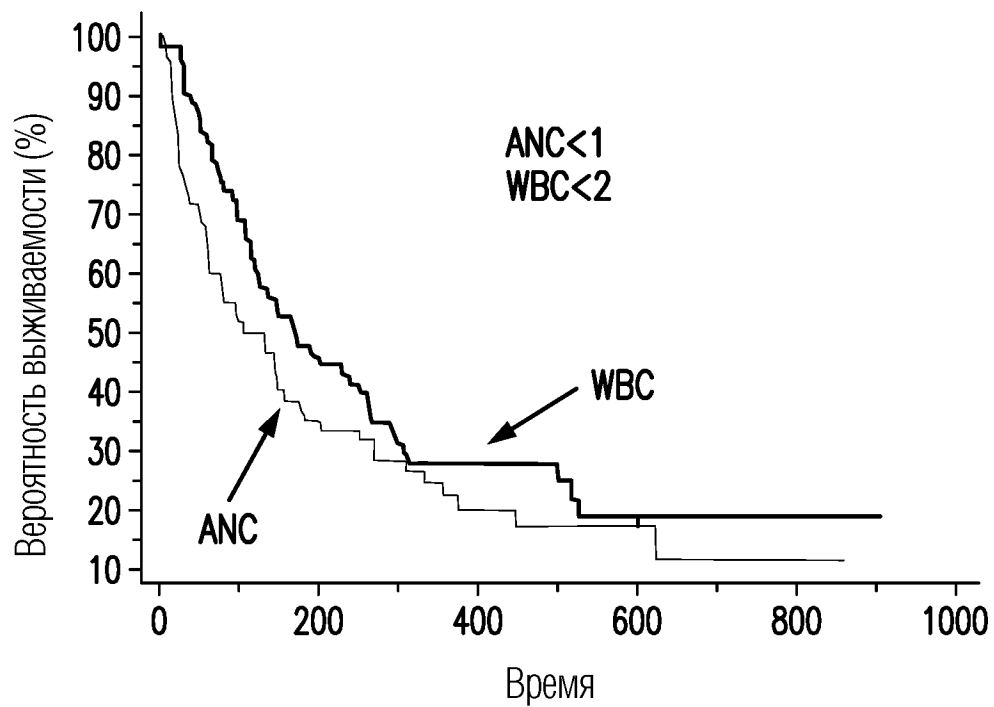


ФИГ. 3Е

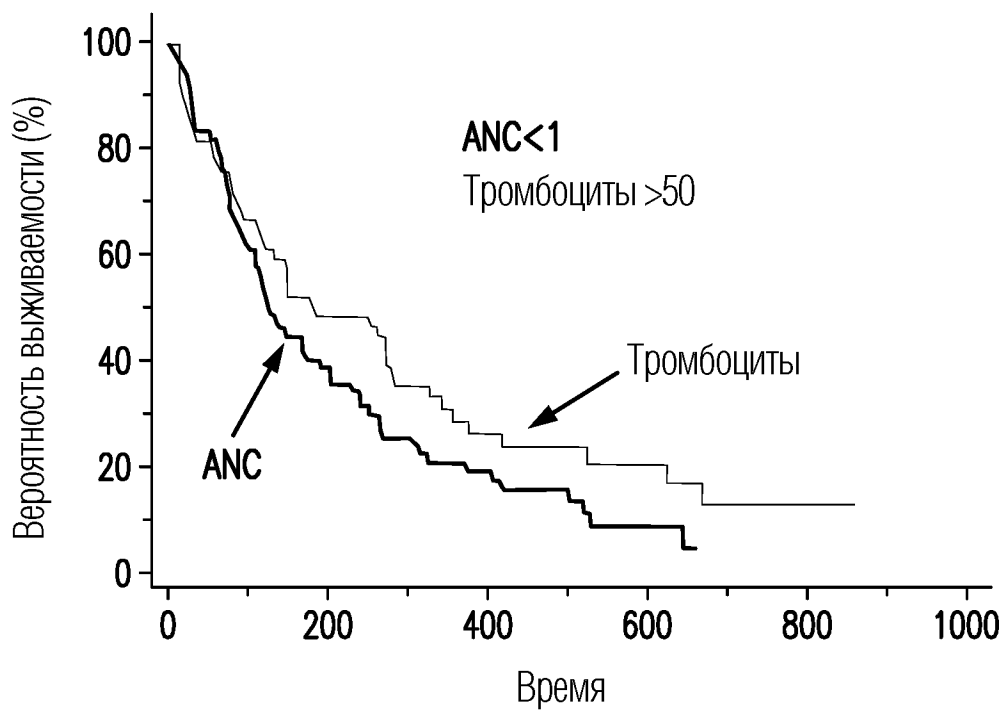
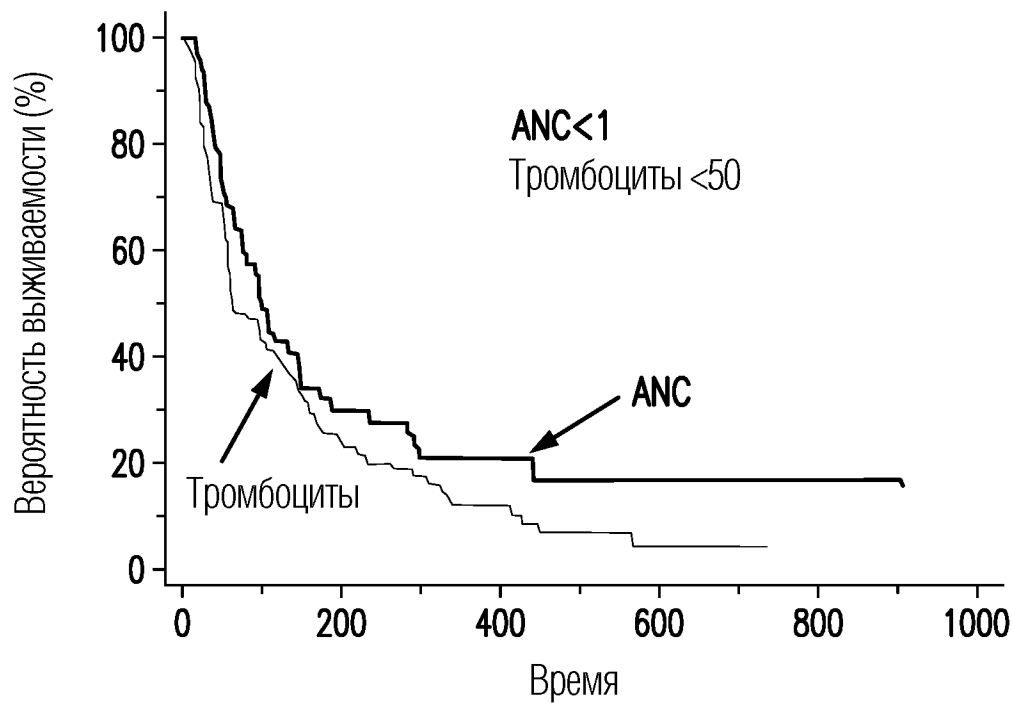


ФИГ. 3F

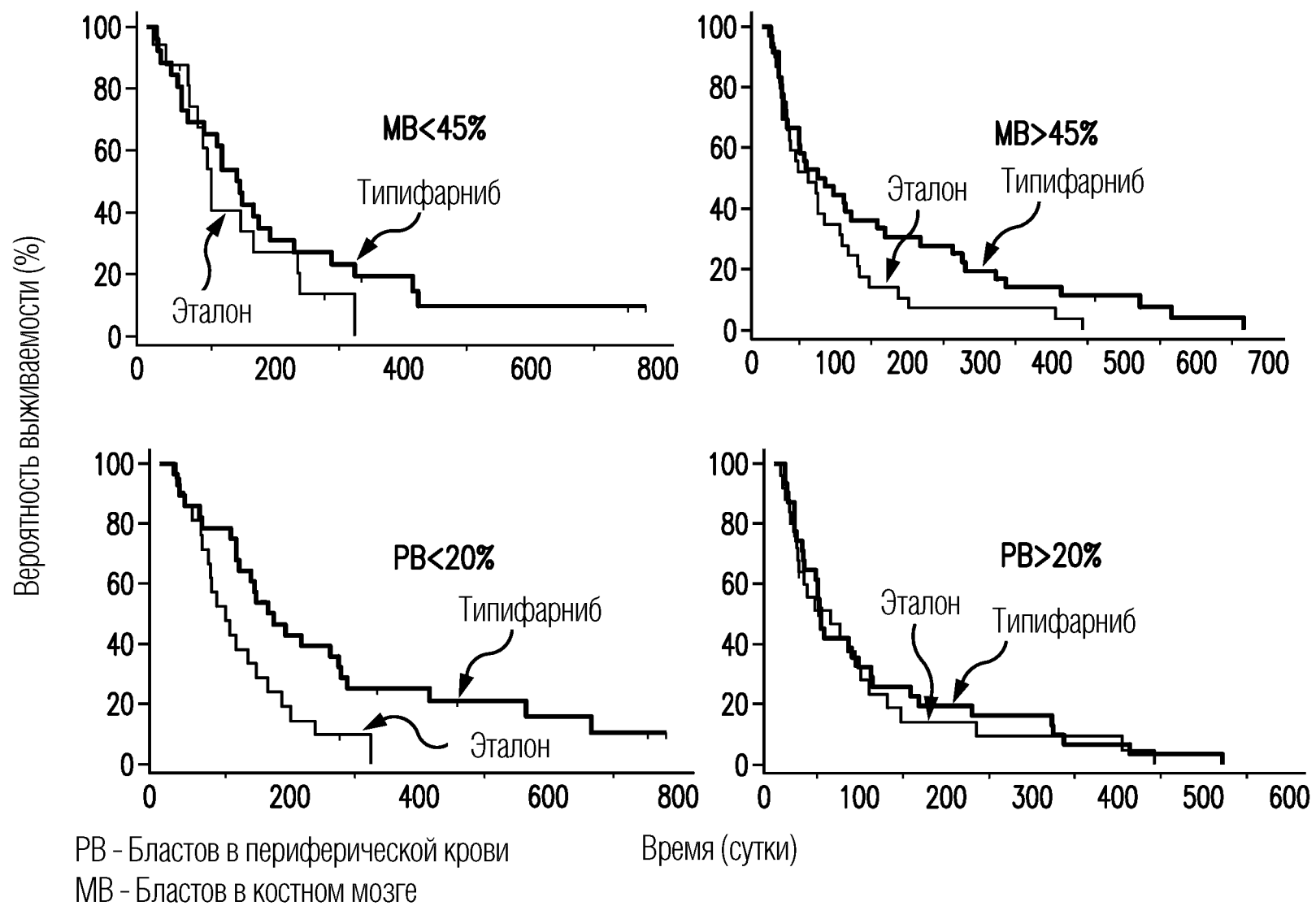
10/29



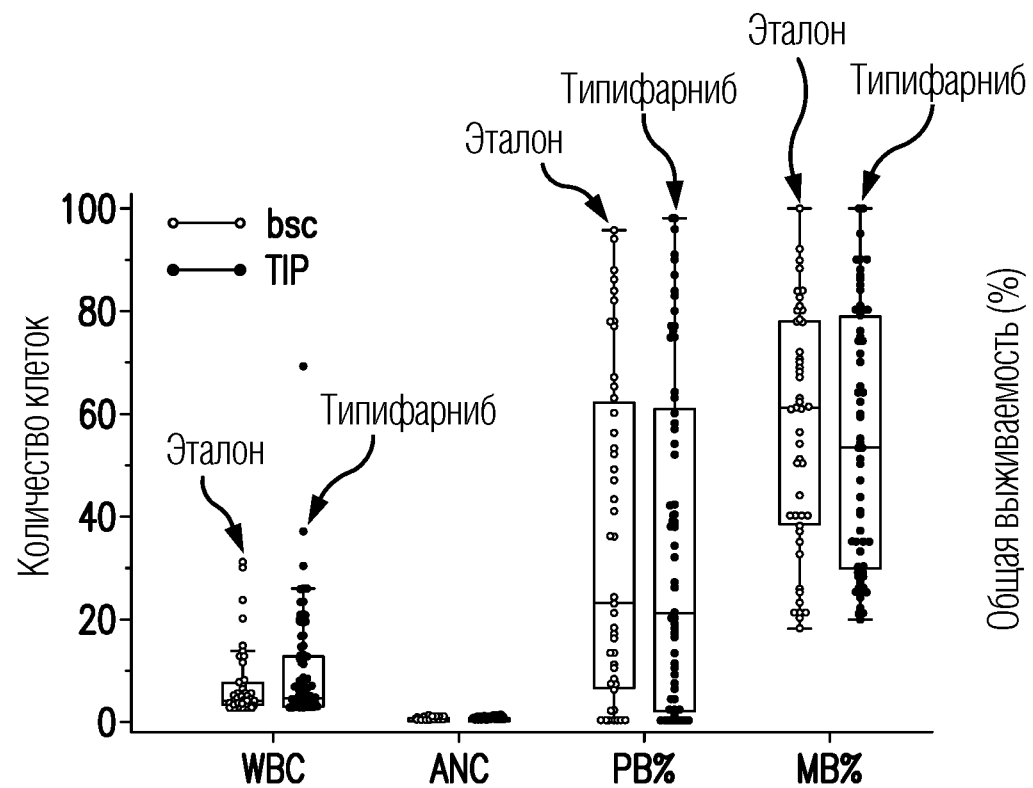
ФИГ. 3G



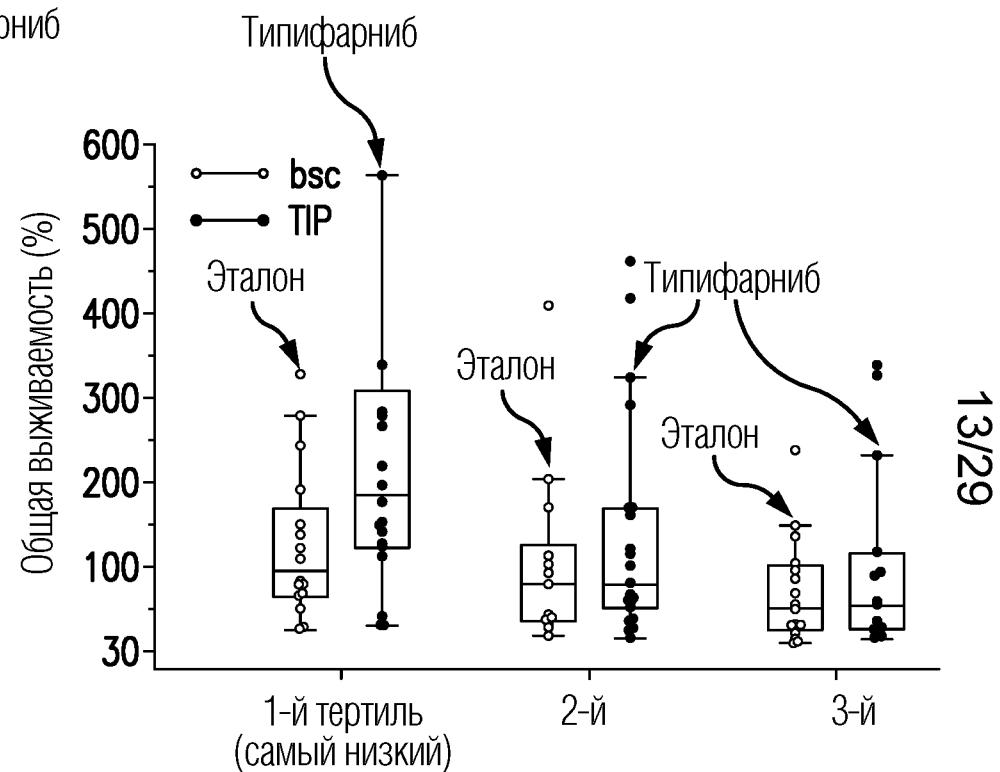
ФИГ. 3Н



ФИГ. 4А

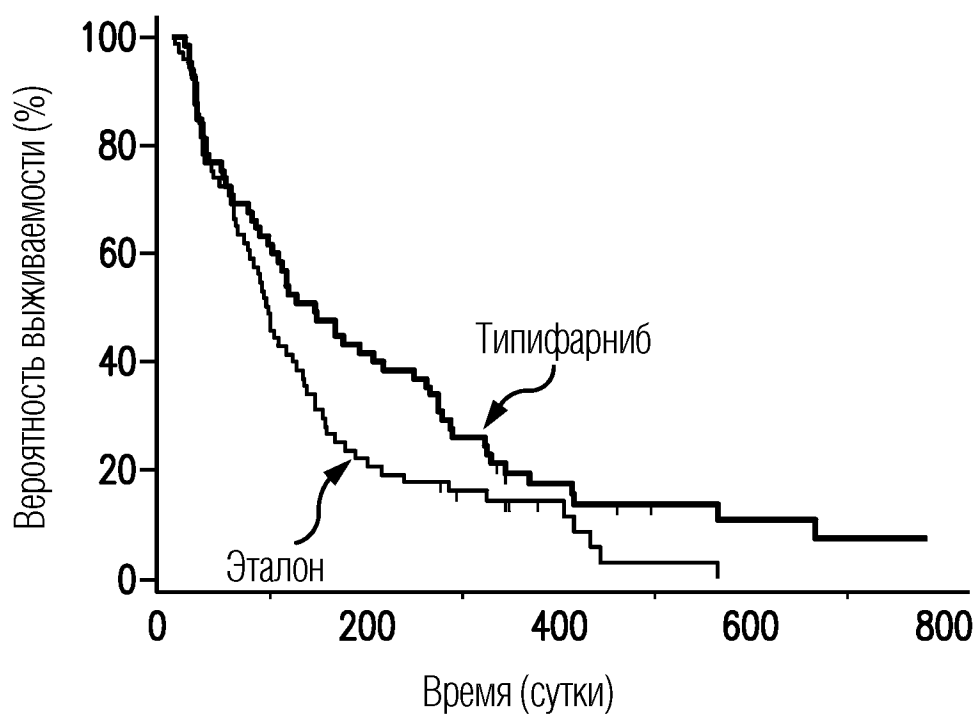


ФИГ. 4В

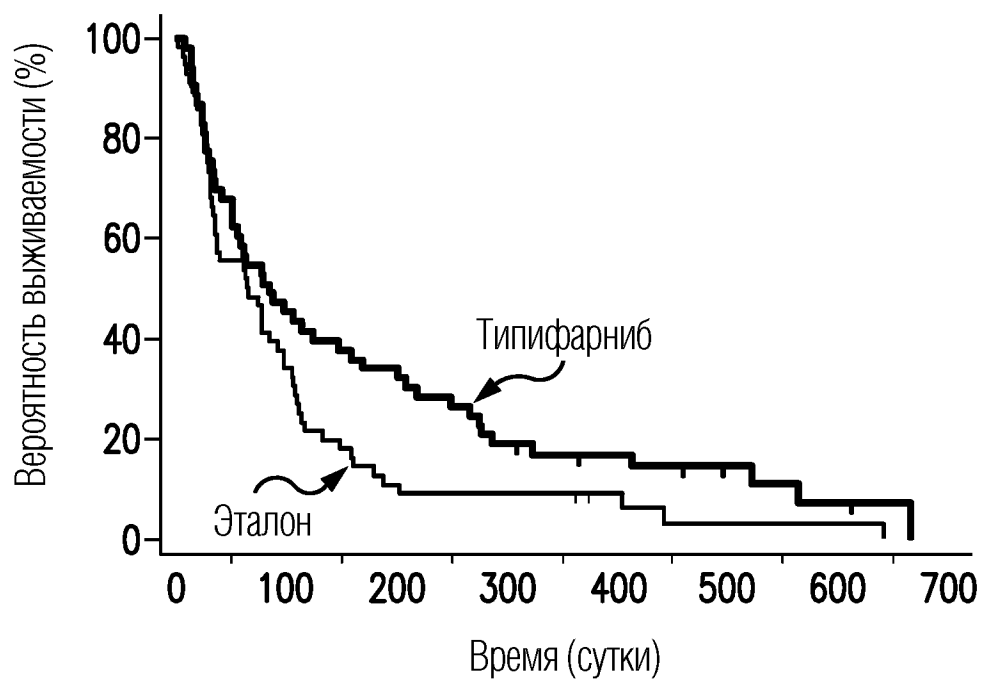


<0.027

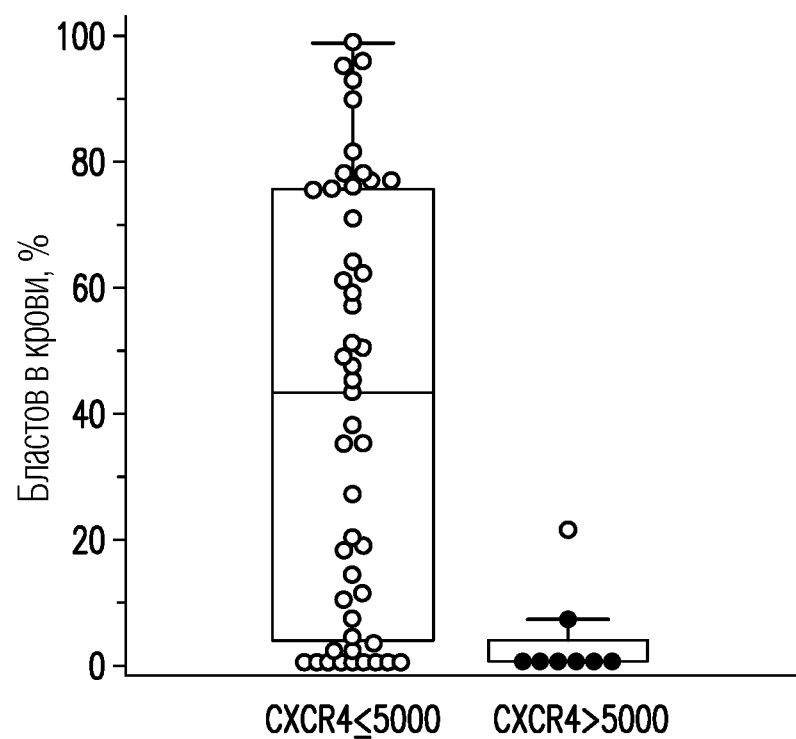
ФИГ. 4С



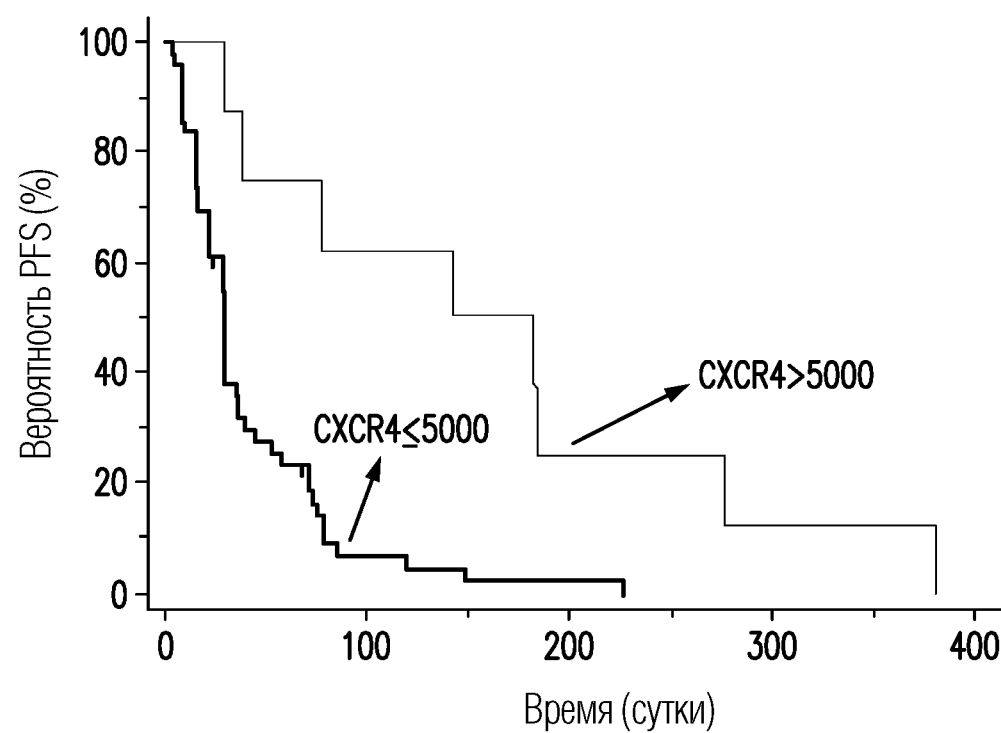
ФИГ. 5А



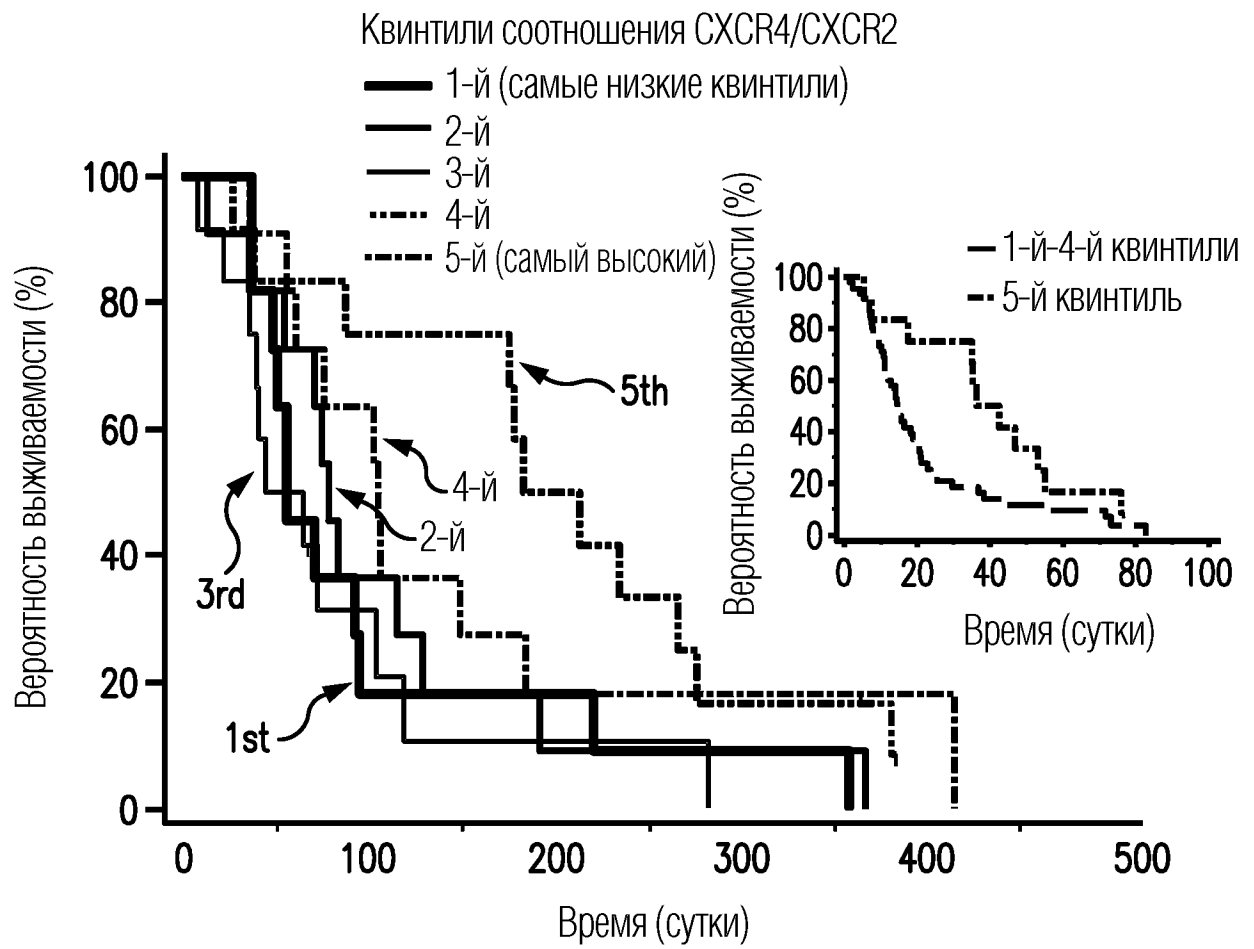
ФИГ. 5В



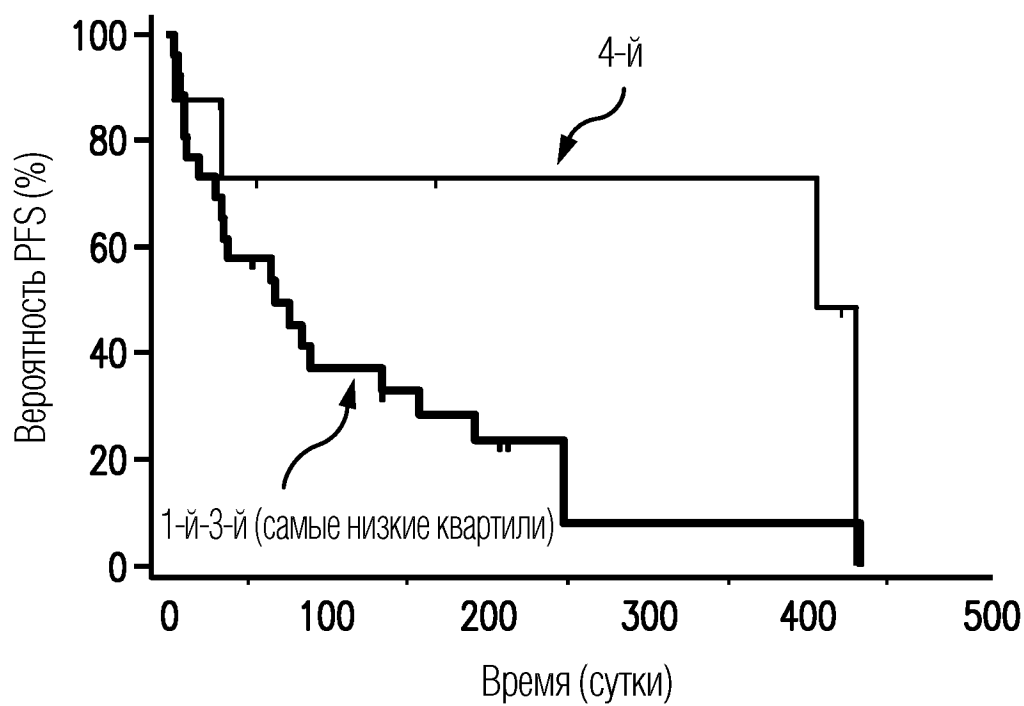
ФИГ. 6А



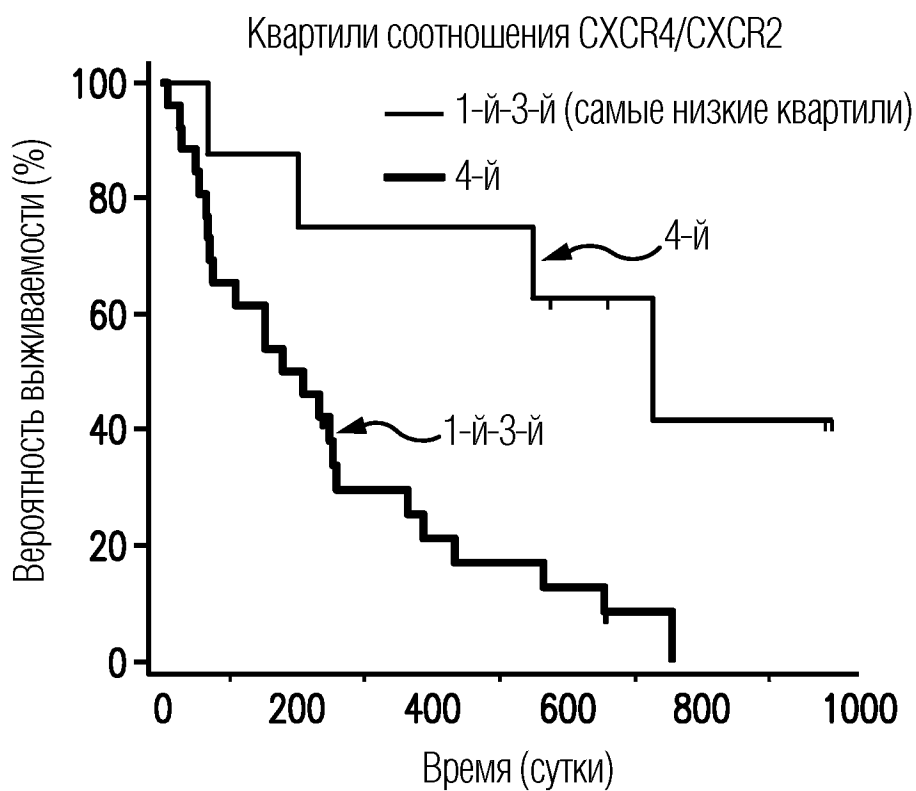
ФИГ. 6В



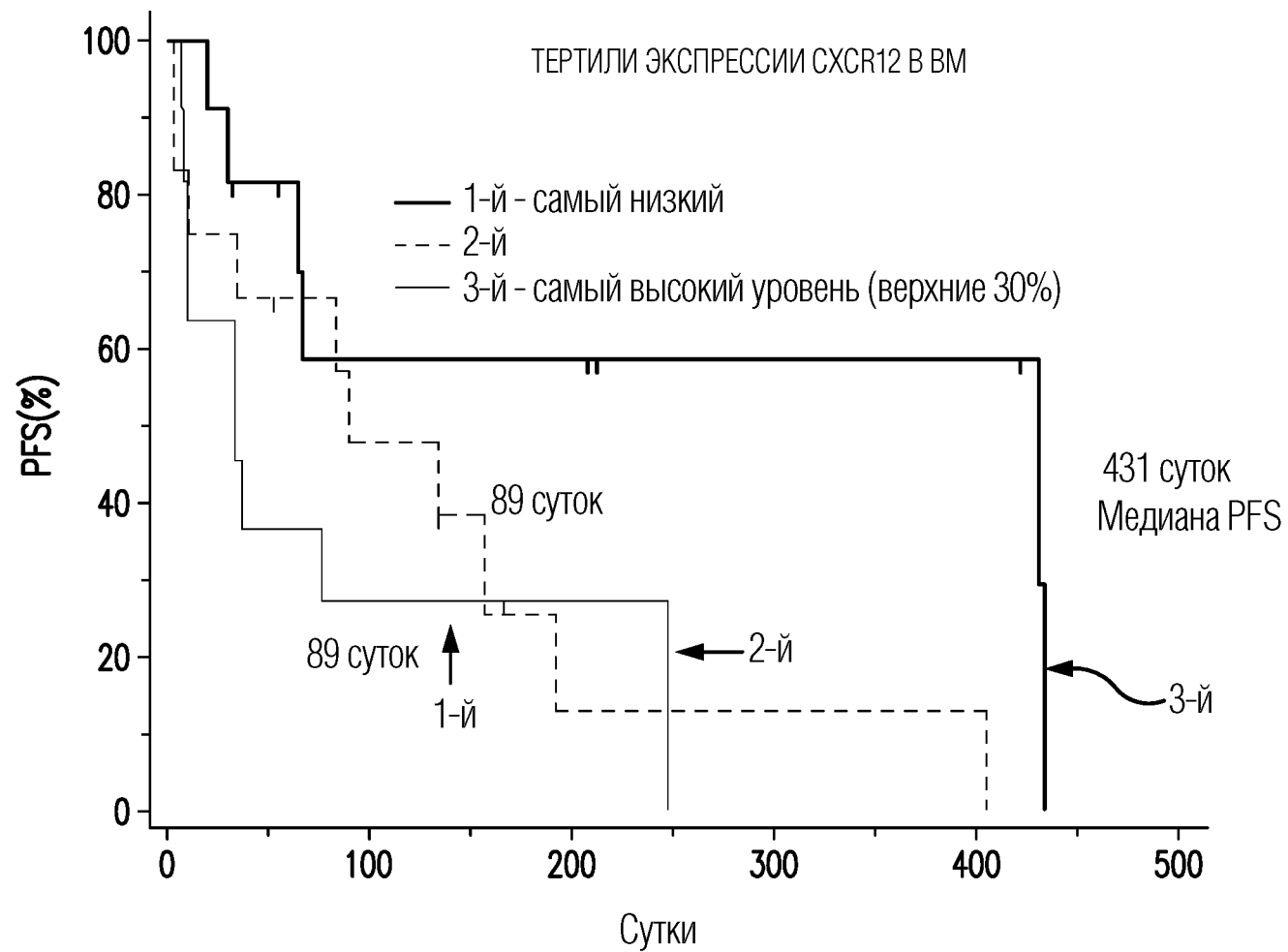
ФИГ. 6С



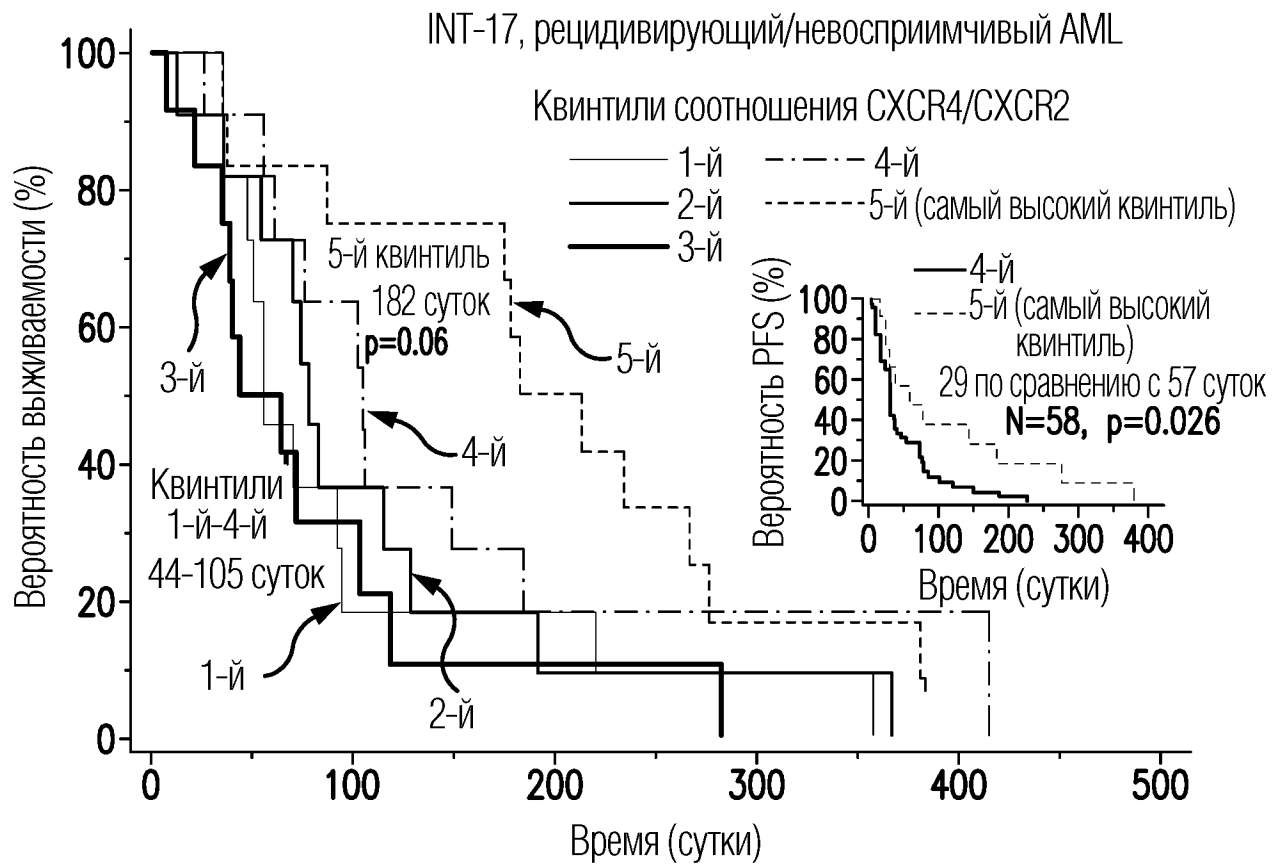
ФИГ. 7А



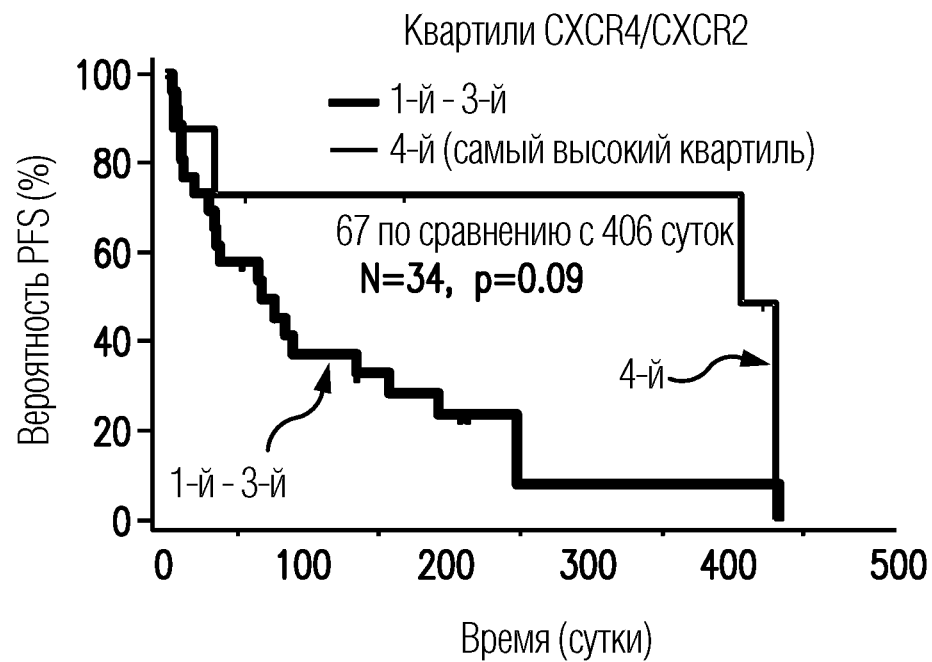
ФИГ. 7В



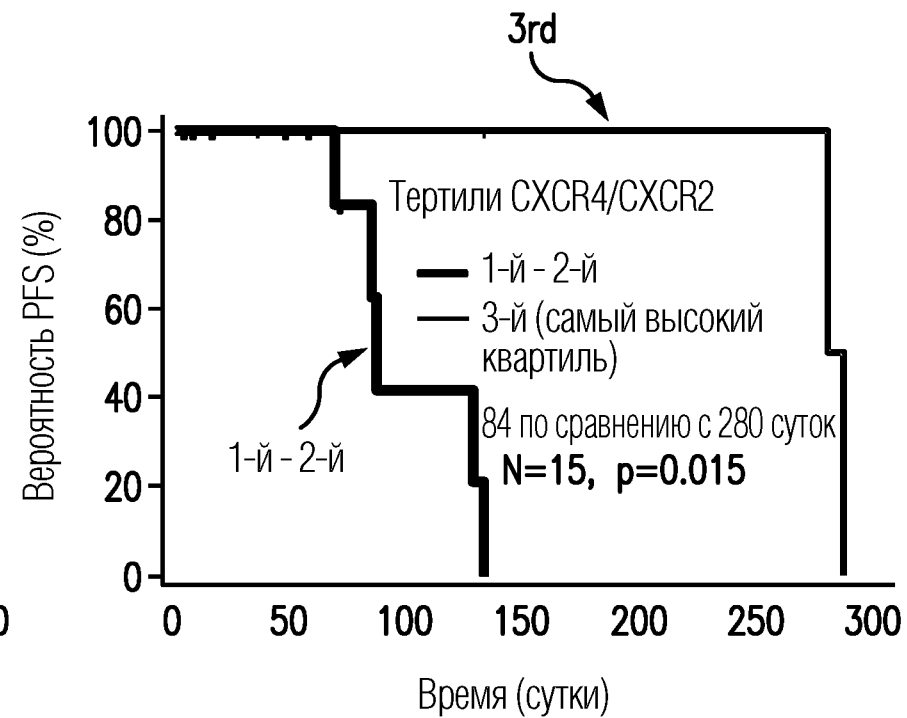
ФИГ. 8



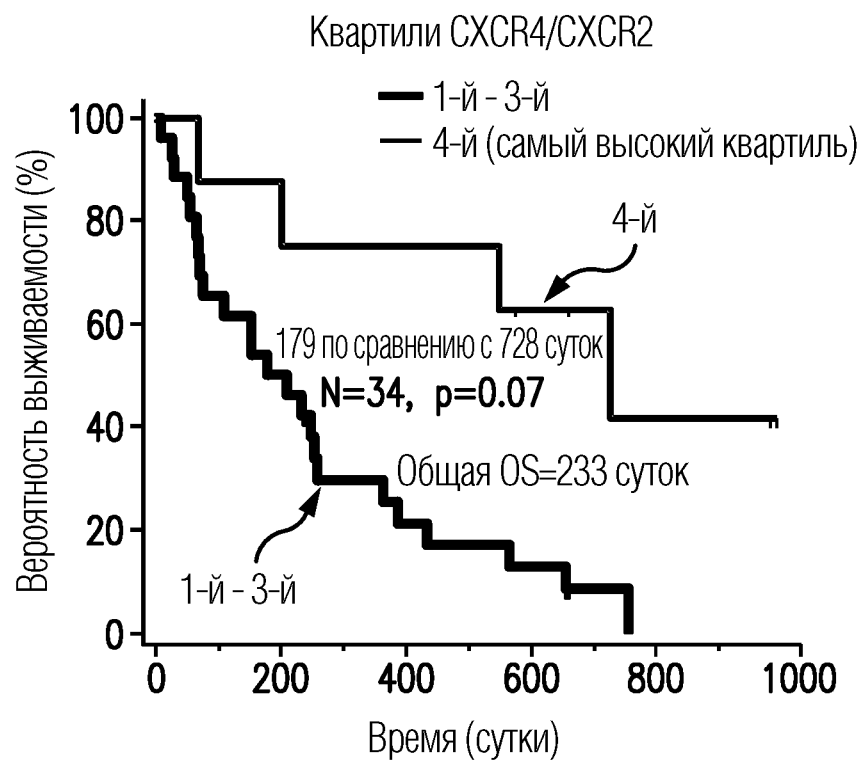
ФИГ. 9



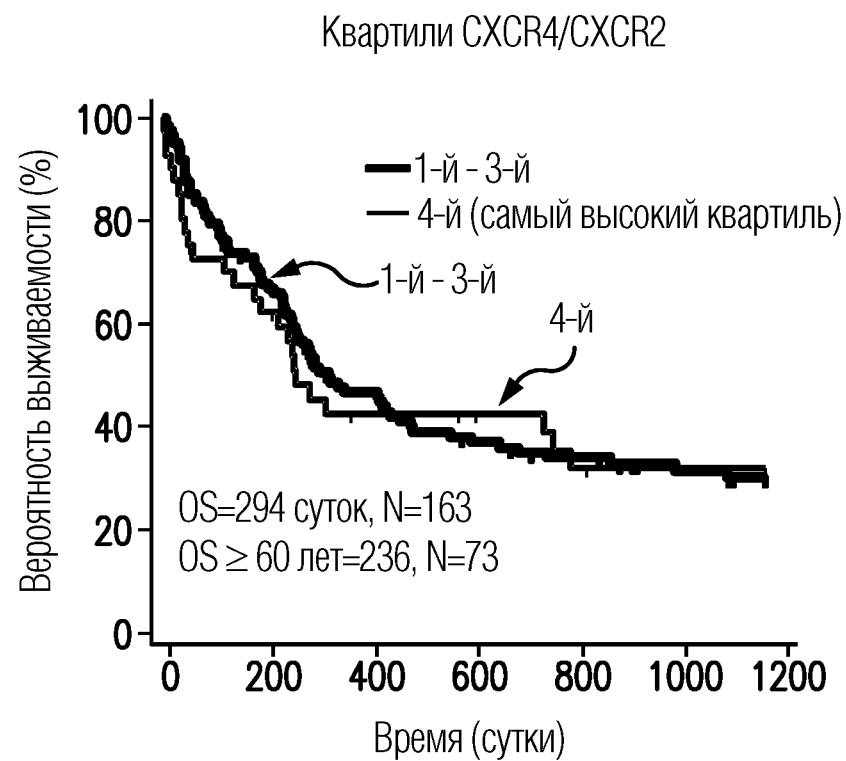
ФИГ. 10А



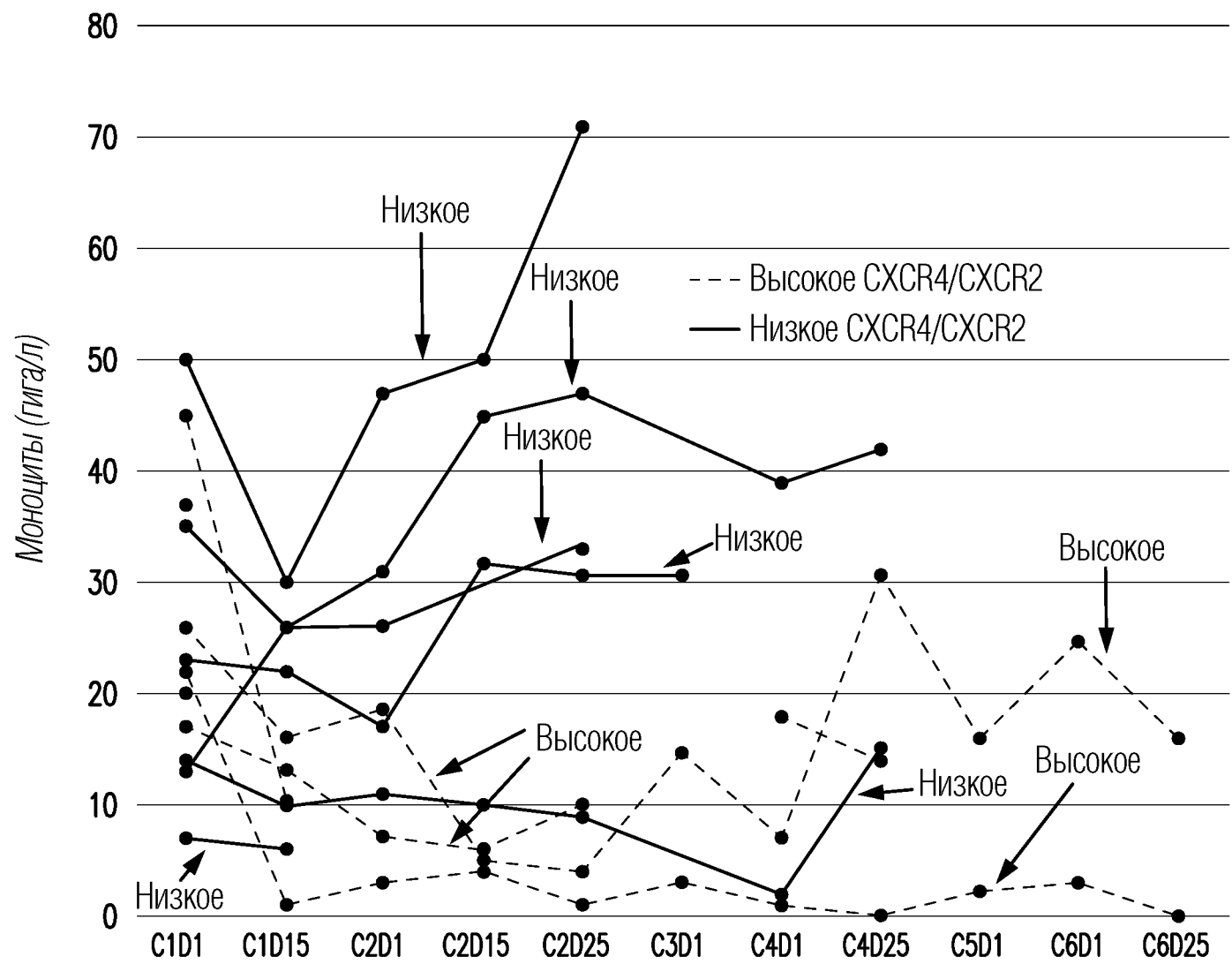
ФИГ. 10В



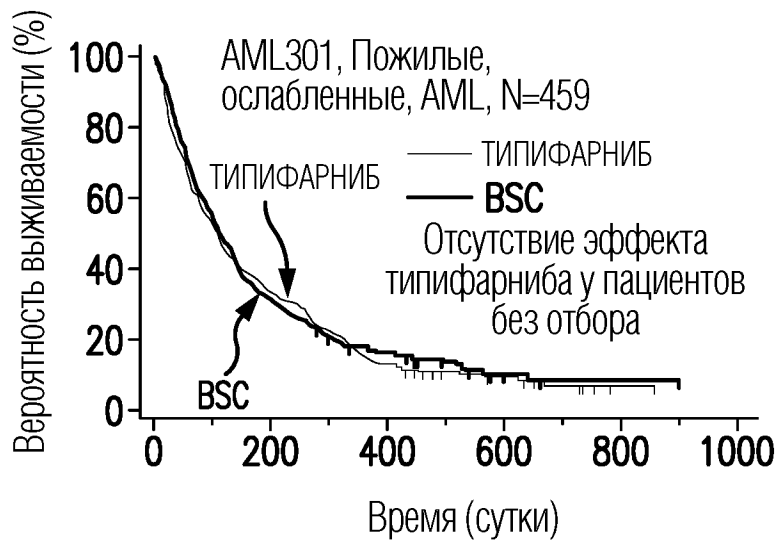
ФИГ. 11А



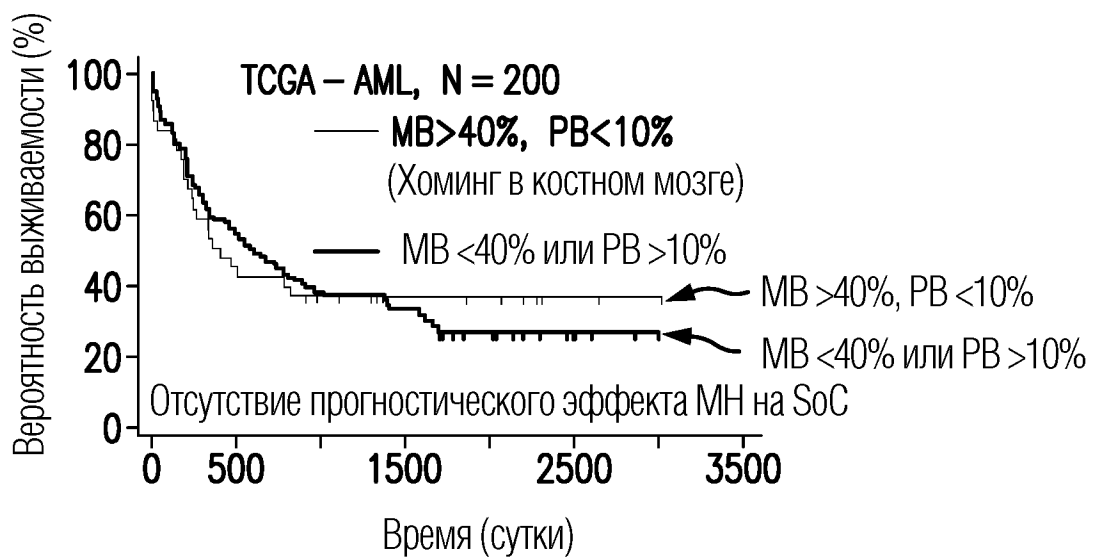
ФИГ. 11В



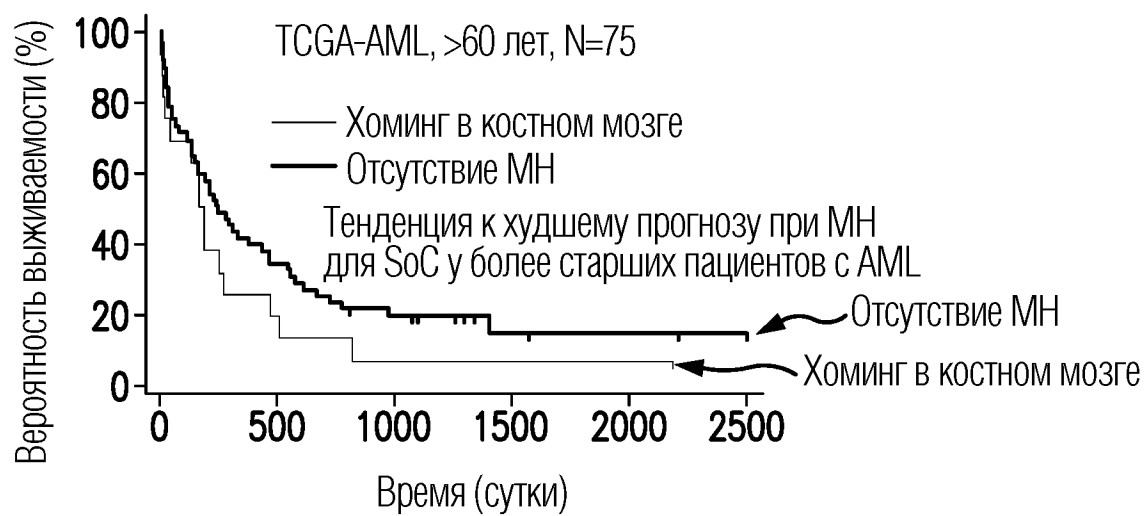
ФИГ. 12



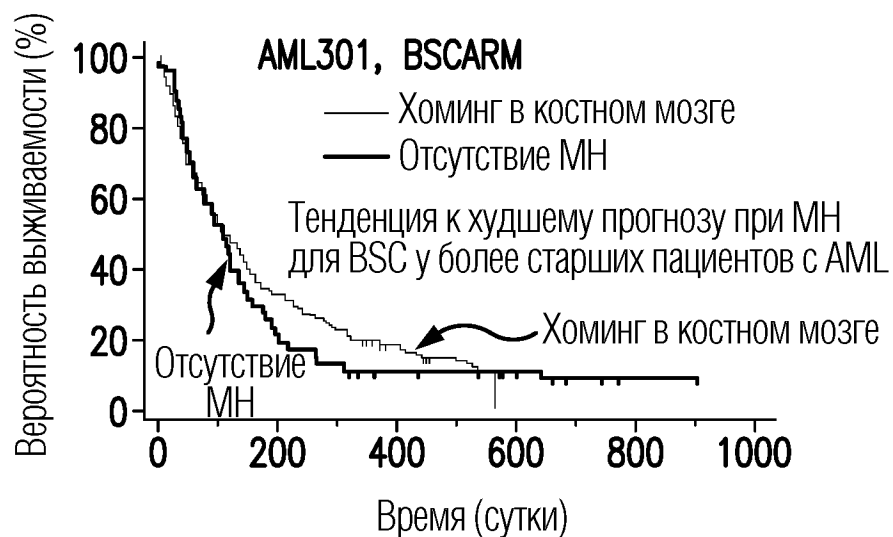
ФИГ. 13



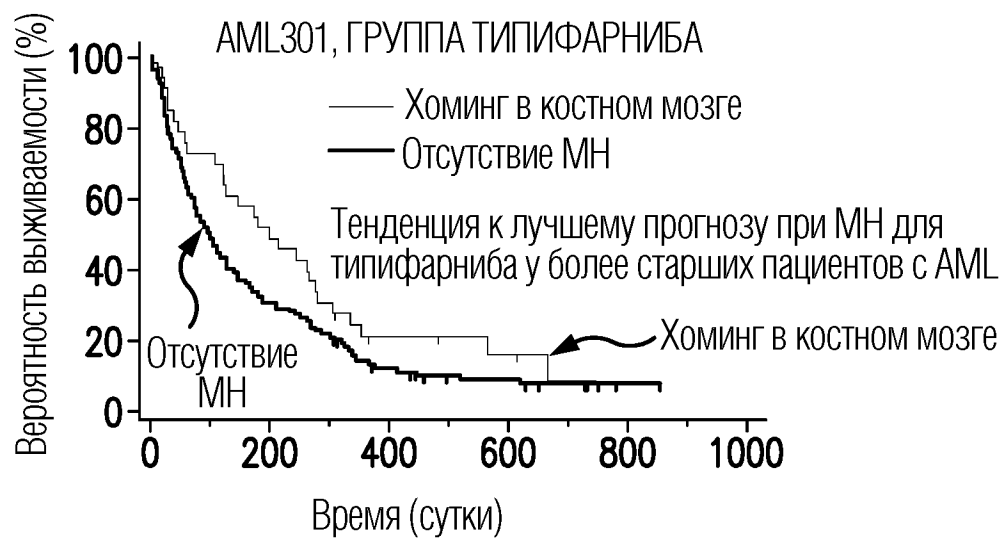
ФИГ. 14



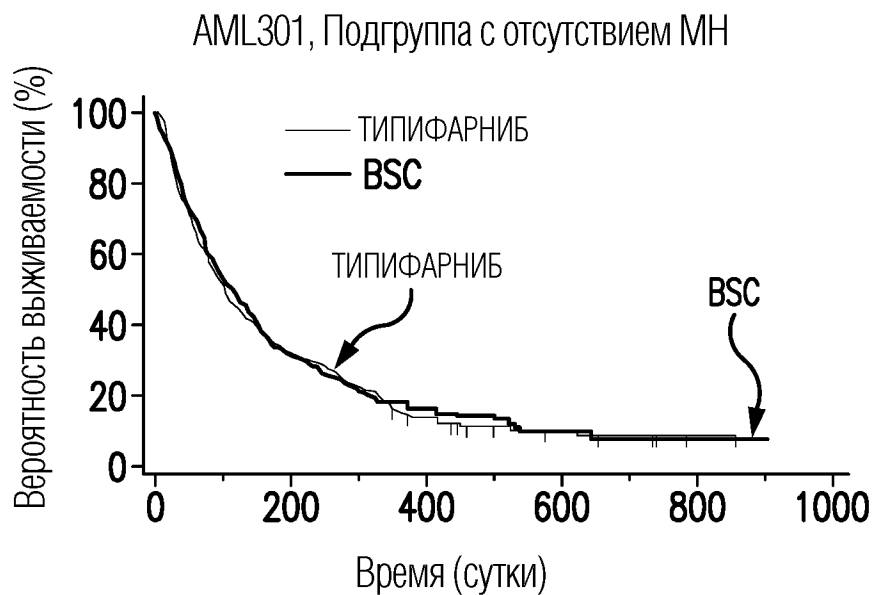
ФИГ. 15



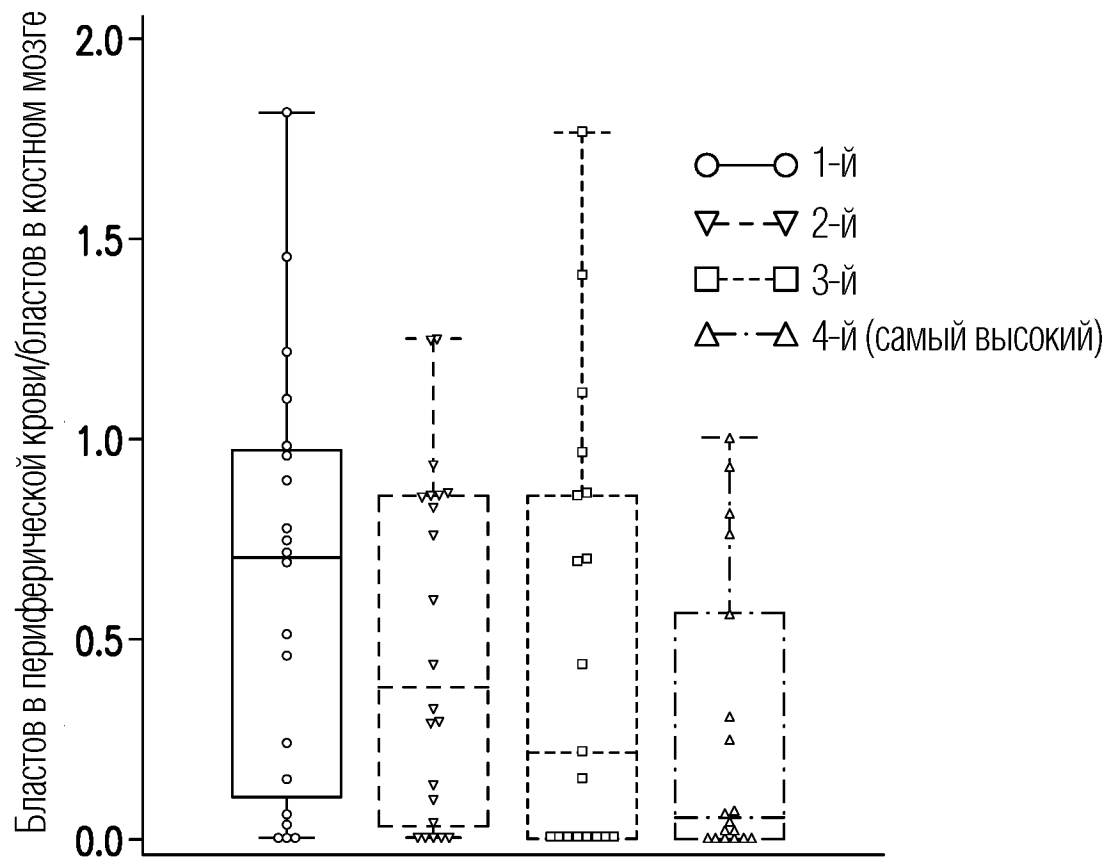
ФИГ. 16



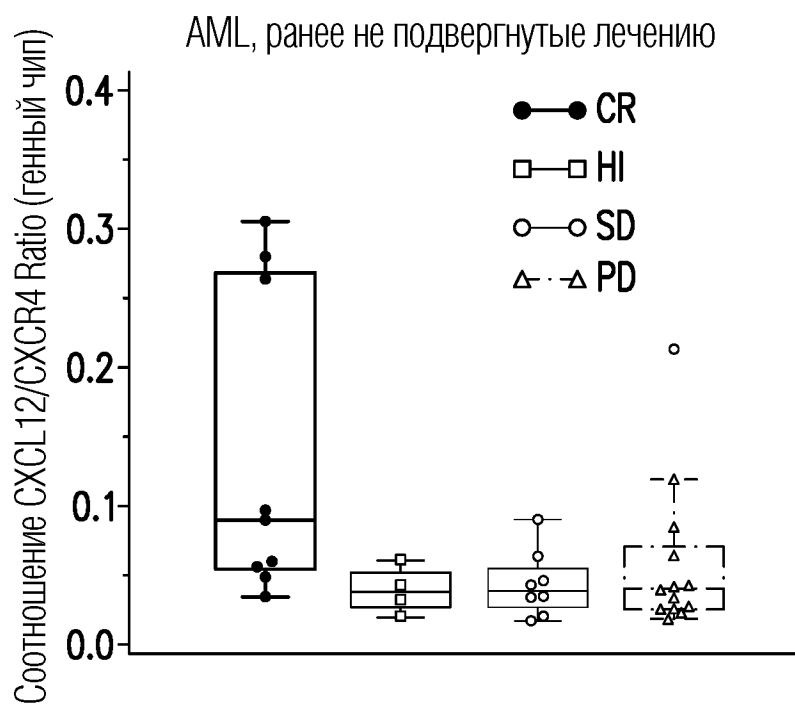
ФИГ. 17



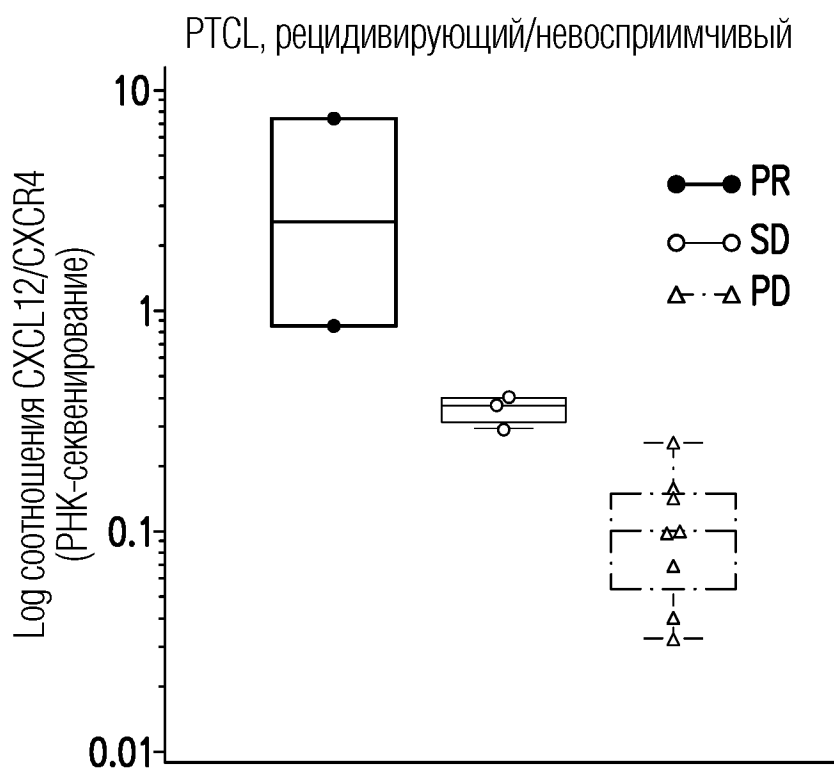
ФИГ. 18



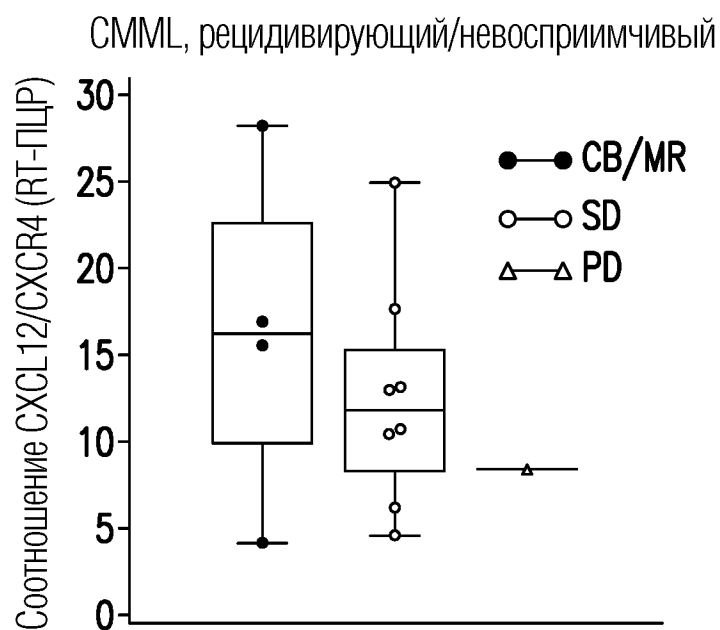
ФИГ. 19



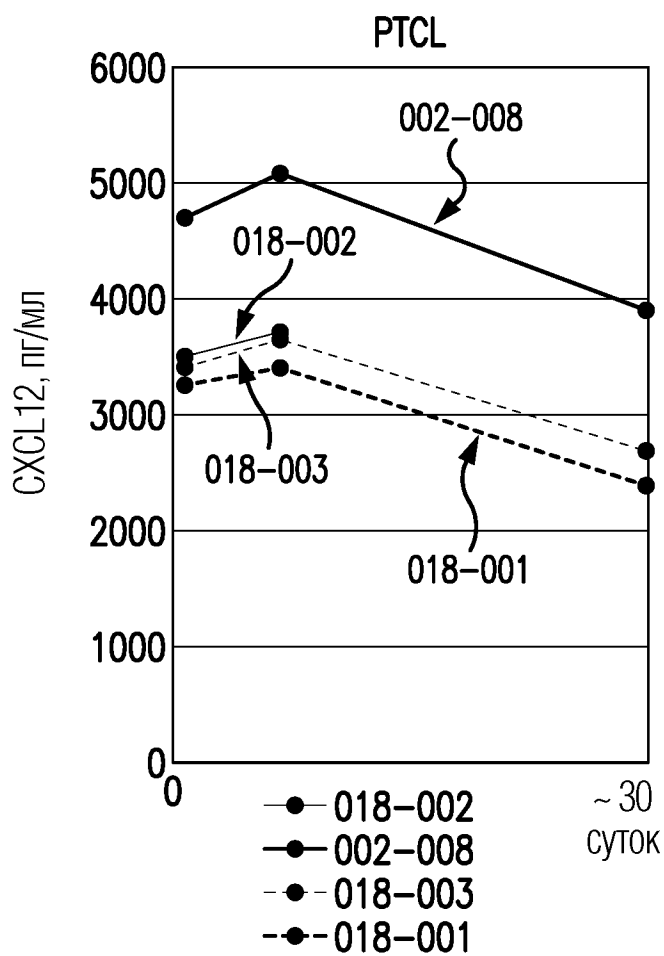
ФИГ. 20А



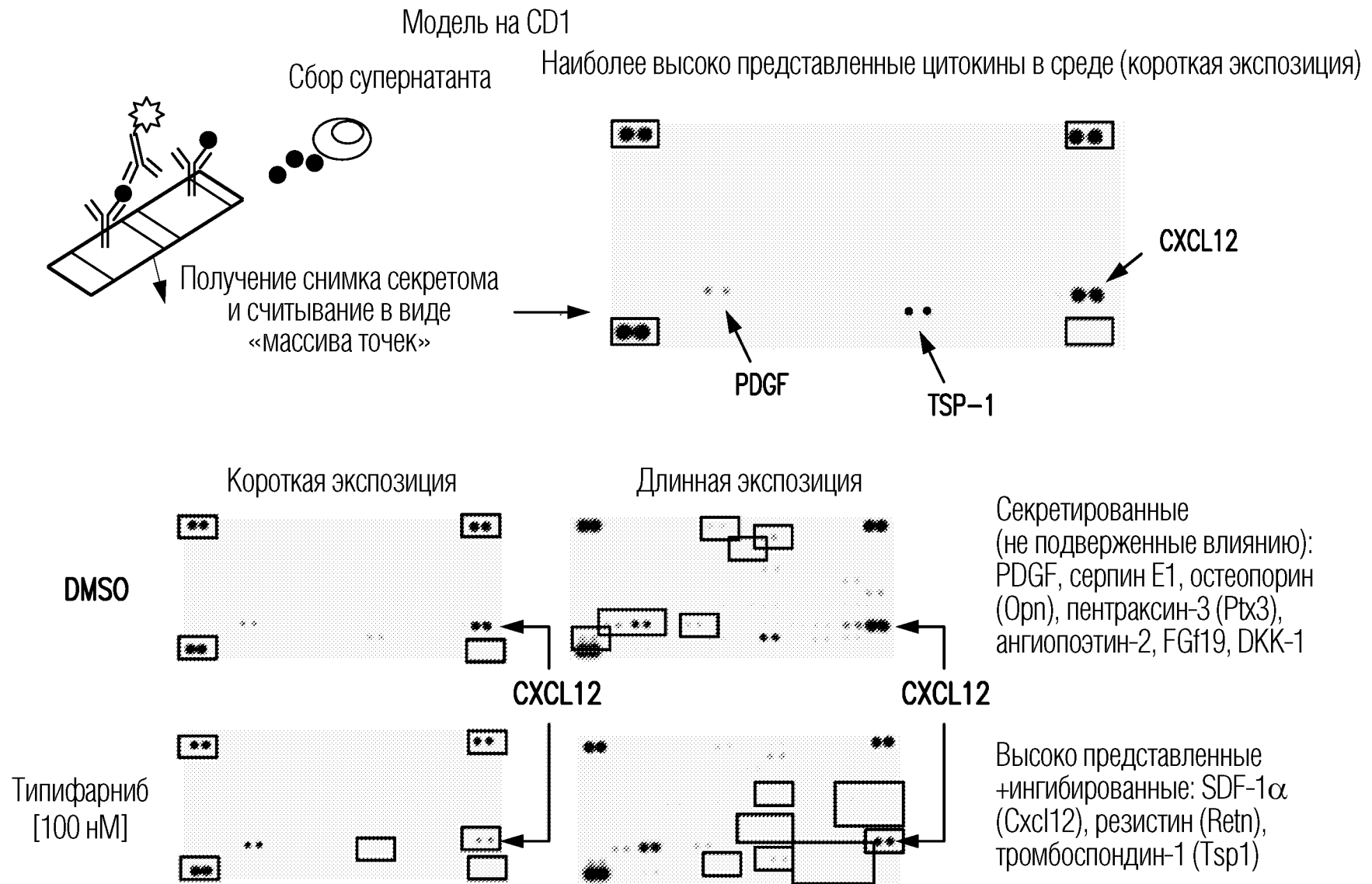
ФИГ. 20В



ФИГ. 20С



ФИГ. 21А



ФИГ. 21В