

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202191354 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.08.11

(51) Int. Cl. C12Q 1/00 (2006.01)  
C12Q 1/68 (2018.01)  
C12Q 1/6809 (2018.01)  
C12Q 1/6876 (2018.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.11.14

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

(31) 62/767,636

(72) Изобретатель:

(32) 2018.11.15

Барибо Фредерик, Бродмеркел Кэрри,  
Ли Силинь, Сато Такахиро, Телеско  
Шэннон, Ян Фэйфэй, Десай Прерак  
(US)

(33) US

(86) PCT/US2019/061459

(87) WO 2020/102519 2020.05.22

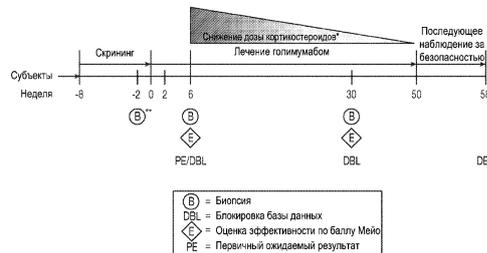
(71) Заявитель:

ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны биомаркеры, указывающие на ответ на терапию воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (CD). Также описаны зонды, способные обнаруживать биомаркеры, и связанные с ними способы и наборы для прогнозирования ответа на терапию воспалительного заболевания кишечника.



\*Решение о снижении дозы кортикостероидов остается на усмотрение исследователя.

\*\* Биопсия необходимо выполнять во время эндоскопии в течение 2 недель после первого введения исследуемого агента.

A1

202191354

202191354

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568746EA/085

### СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение по существу относится к прогнозированию ответа на терапию воспалительного заболевания кишечника у субъекта и предлагает способы, реагенты и наборы, пригодные для этой цели. В настоящем документе предложена группа биомаркеров, которые указывают на ответ на терапию воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит и болезнь Крона, зонды, способные обнаруживать панель биомаркеров, и связанные с ними способы и наборы для прогнозирования ответа на терапию воспалительного заболевания кишечника. В настоящем документе также предложена группа биомаркеров, которые указывают на ответ к комбинированной терапии для лечения воспалительного заболевания кишечника.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой хроническое заболевание с неконтролируемым воспалением желудочно-кишечной системы, причем болезнь Крона (СД) и язвенный колит (ЯК) представляют собой два основных подтипа заболевания. Варианты лечения пациентов с ВЗК значительно улучшились с внедрением биологических препаратов, что снизило частоту посещений больницы и хирургических операций (Rutgeerts, et al., *Gastroenterology*, 2009, 136: 1182-1197). Однако даже биологические препараты, такие как голимумаб (терапия против ФНО), демонстрируют показатели не ответивших на лечение пациентов вплоть до 50% (Sandborn, et al., *Gastroenterology*, 2014, 146: 85-95; quiz e14-15). По мере появления новых лекарственных средств, имеющих различные механизмы действия, возможность идентификации подгрупп пациентов, имеющих различные ответы на различные виды противовоспалительной терапии, может оказаться благоприятной, включая снижение уровня воздействия на пациентов неэффективных способов лечения, достижение более высоких частот ответа и возможность лечения прогностических пациентов, не ответивших на лечение, способами альтернативной терапии и комбинированной терапии для избежания поэтапного прогона через менее эффективные способы лечения.

С этой целью во многих предыдущих исследованиях были определены потенциальные биомаркеры для прогнозирования ответа на терапию против ФНО при ВЗК. (Arijs, et al., *Gut*, 2009, 58: 1612-1619; Kolho, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2015, 110: 921-930; Shaw, et al., *Genome Med.*, 2016, 8: 75; Ferrante, et al., *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, 13: 123-128; Zhou, et al., *mSystems*, 2018, 3; West et al., *Nat. Med.*, 2017, 23:579-589). Однако все эти исследования ограничены в своем клиническом применении, поскольку либо использовали пробы малого размера, либо не были проверены в независимой когорте.

Таким образом, желательно разработать биомаркеры, которые прогнозируют ответ на лечение ВЗК, определяют ответивших на лечение и/или не ответивших на лечение

пациентов, предпочтительно до того, как субъект получит лечение от заболевания. Аналогичным образом, сохраняется общая потребность в разработке биомаркеров, которые прогнозируют ответ на комбинированную терапию ВЗК. Биомаркеры также могут использоваться для других целей, например для разделения пациентов на группы в клинических исследованиях.

Приведенное выше описание представлено исключительно для лучшего понимания природы проблем, стоящих перед данной областью техники, и не должно толковаться каким-либо образом как признание предшествующего уровня техники; а также цитирование какой-либо ссылки в настоящем документе не должно толковаться как признание, что такая ссылка представляет собой «предшествующий уровень техники» в сравнении с настоящей заявкой.

### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к прогнозированию ответа на терапию воспалительного заболевания кишечника у субъекта и предлагает способы, реагенты и наборы, пригодные для этой цели.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК антиинтерлейкином (IL), включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), компонента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

б. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение анти-IL.

В других вариантах осуществления панель биомаркеров, предложенная в настоящем документе, содержит СМТМ2, С5АР1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPA, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3.

В некоторых вариантах осуществления пробу получают до того, как субъект получал лечение анти-IL.

В определенных вариантах осуществления предложенный в настоящем документе зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления зонд представляет собой нуклеиновую кислоту. В других вариантах осуществления зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-

14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

В некоторых вариантах осуществления паттерн панели биомаркеров, предложенных в настоящем документе, определяют по формуле: (a) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (b) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы.

В определенных вариантах осуществления уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР). В других вариантах осуществления праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52.

В некоторых вариантах осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на лечение ВЗК анти-интерлейкином (IL), если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК ингибитором JAK (JAKi), включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), компонента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

б. определение паттерна панели биомаркеров;  
причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у пациента ответ на лечение JAKi.

В некоторых вариантах осуществления пробу получают до того, как субъект получал

лечение JAKi.

В некоторых вариантах осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на лечение ВЗК JAKi, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

В еще одном аспекте в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, состоящую из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР); и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;  
причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В некоторых вариантах осуществления пробу получают до того, как субъект получал противовоспалительное лечение.

В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает введение субъекту одного или более из противовоспалительного лечения ВЗК.

В некоторых вариантах осуществления субъекты, не ответившие на лечение, имеют одну или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из высокой тяжести заболевания, микробного дисбиоза и высоких уровней воспалительной активности.

В других вариантах осуществления субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию.

В одном аспекте комбинированная терапия, предложенная в настоящем документе, включает в себя два или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D.

В другом аспекте комбинированная терапия, предложенная в настоящем документе, включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

В некоторых вариантах осуществления предложенное в настоящем документе противовоспалительное лечение представляет собой лечение, подавляющее активность фактора некроза опухоли (ФНО), лечение ингибитором JAK (JAKi) или лечение антиинтерлейкином (IL). В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение анти-IL-23 или анти-IL-12/23. В других вариантах осуществления лечение анти-IL представляет собой устекинумаб. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение ингибитором JAK. В других вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение против ФНО. В некоторых вариантах осуществления лечение против ФНО представляет собой голимумаб.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

а. прогнозирование ответа субъекта на противовоспалительное лечение ВЗК,

включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

(ii) определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на противовоспалительное лечение; и

b. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В дополнительных вариантах осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234. В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

a. прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента, не ответившего на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

(ii) определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

(iii) определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа; и

b. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В дополнительных вариантах осуществления панель биомаркеров для способа лечения субъекта, предложенного в настоящем документе, включает в себя CMTM2, C5AR1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPА, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3. В некоторых вариантах осуществления пробу получают до того, как субъект получал противовоспалительное лечение. В определенных вариантах осуществления предложенный в настоящем документе зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления зонд представляет собой нуклеиновую кислоту. В других вариантах осуществления зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50. В некоторых вариантах осуществления паттерн панели биомаркеров, предложенных в настоящем документе, определяют по формуле: (a) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (b) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы. В определенных вариантах осуществления уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР). В других вариантах осуществления праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52.

В дополнительном варианте осуществления прогностических субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию. В настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента не имеющего ответа на противовоспалительное лечение ВЗК, и введение субъекту комбинированной терапии, содержащей два или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D. В дополнительном варианте осуществления комбинированная терапия включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов,

фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

В некоторых вариантах осуществления предложенное в настоящем документе противовоспалительное лечение для способа лечения субъекта с диагностированным ВЗК представляет собой лечение, подавляющее активность фактора некроза опухоли (ФНО), лечение ингибитором JAK (JAKi) или лечение антиинтерлейкином (IL). В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение анти-IL-23 или анти-IL-12/23. В других вариантах осуществления лечение анти-IL представляет собой устекинумаб. В некоторых вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение ингибитором JAK. В других вариантах осуществления противовоспалительное лечение представляет собой лечение против ФНО. В некоторых вариантах осуществления лечение против ФНО представляет собой голимумаб.

В определенных вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает прогнозирование ответа на основании одной или более других характеристик субъекта. В других вариантах осуществления другие характеристики выбраны из группы, состоящей из уровней белка, микробиома кишечника, гистологических и клинических характеристик субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на неделе 6, 30 или 50 лечения или после нее или в любое время между ними.

В одном аспекте проба представляет собой пробу ткани или пробу крови.

В одном аспекте ВЗК представляет собой по меньшей мере одно из язвенного колита (ЯК) или болезни Крона (CD).

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил по меньшей мере одну терапию, выбранную из группы, состоящей из: ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6 меркаптопурина (6 MP), или субъект продемонстрировал кортикостероидную зависимость.

В одном аспекте в настоящем документе предложен набор для прогнозирования ответа на лечение у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), причем набор содержит набор изолированных зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA),

супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В другом аспекте набор, предложенный в настоящем документе, содержит набор отдельных зондов, способных обнаруживать все биомаркеры, выбранные из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит терапевтический агент.

Дополнительные аспекты, признаки и преимущества настоящего изобретения будут более понятны после прочтения представленного ниже подробного описания изобретения и формулы изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, будут более понятны при изучении вместе с приложенными рисунками. Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на чертежах.

Патент или комплект материалов заявки содержит по меньшей мере один цветной рисунок. Копии данного патента или публикации заявки на патент с цветным(-и) рисунком(-ами) будут предоставлены патентным офисом по запросу и после оплаты необходимой пошлины.

На Фиг. 1 изображена диаграмма исследования PROgECT (Telesco SE, et al., Gastroenterology, 2018 Oct.,155(4):1008-1011.e8; и номер Clinical Trials.gov составляет NCT01988961)), показывающая временные шкалы лечения и конечных показателей.

На Фиг. 2 изображено распределение сигнатуры молекулярного прогнозирования (MPS) в когортах PROgECT, PURSUIT и UNIFI.

На Фиг. 3A-3B изображен анализ экспрессии генов биопсий толстой кишки, собранных у прогностических нечувствительных (NR) и прогнозируемых чувствительных (R) пациентов в PROgECT: количество генов, по-разному экспрессируемых ( $FC > 2$ ,  $FDR < 0,05$ ), между прогностическими NR и прогностическими R и между пациентами с истинным NR и истинным R (Фиг. 3A); тепловая карта оценок сигнатурного анализа набора генов (GSVA) (Фиг. 3B); лучшие 10 биогенных путей с использованием генов, дифференциально экспрессируемых у прогностических NR и прогностических R пациентов (Таблица 7).

На Фиг. 4A-4B изображен анализ фекального микробиома 16S для прогностических

NR и прогностических R пациентов в PROgECT: Индекс разнообразия Шеннона сравнивает прогностических NR и прогностических R пациентов ( $P > 0,05$ ) (Фиг. 4А) и ASV, дифференциально экспрессируемые у прогностических NR и прогностических R пациентов (Фиг. 4В) при минимальном диагностически значимом результате FDR 0,005.

На Фиг. 5 изображены характеристики эффективности модели MPS, измеренные в экспрессии гена цельной крови в когорте исследования PURSUIT (AUC 0,90).

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; причем каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Обсуждение документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое обсуждение не является допущением того, что любой или каждый такой источник являются частью предшествующего уровня знаний в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

Все технические и научные термины в настоящем документе, если не указано иное, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае, определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в настоящем описании.

Следует отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле изобретения форма единственного числа включает объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое значение, как правило, включает  $\pm 10\%$  от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (мас./об.) включает от 0,9% (мас./об.) до 11% (мас./об.). В контексте настоящего документа использование числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду. Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

Используемые в настоящем документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий» или

любая другая их вариация подразумевают включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение из него какого-либо другого целого числа или группы целых чисел, и являются не исключающими или неограничивающими. Например, композиция, смесь, процесс, способ, изделие или устройство, которое содержит перечень элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, но может включать другие элементы, не перечисленные прямо или присущие такой композиции, смеси, процессу, способу, изделию или устройству. Кроме того, если в явной форме не указано иное, союз «или» относится к включающему «или», а не к исключающему «или». Например, условие «А или В» выполняется в любой одной из следующих ситуаций: А истинно (или присутствует), а В ложно (или отсутствует), А ложно (или отсутствует), а В истинно (или присутствует), и оба элемента А и В истинны (или присутствуют).

Следует также понимать, что термины «около», «приблизительно», «в основном», «главным образом» и подобные термины, используемые в настоящем документе при упоминании размера или характеристики компонента предпочтительного изобретения, указывают на то, что описанные размер/характеристика не являются строгой границей или параметром и не исключают незначительных отклонений от них, которые функционально одинаковы или сходны, как будет понятно обычному специалисту в данной области. Как минимум, такие ссылки, содержащие числовой параметр, будут включать отклонения, которые при использовании математических и промышленных принципов, принятых в данной области (например, округление, измерение или другие систематические ошибки, производственные допуски и т. д.), не изменят наименьшую значащую цифру.

Используемый в настоящем документе термин «экспрессируемый» или «экспрессия» относится к транскрипции из гена с получением молекулы РНК нуклеиновой кислоты, по меньшей мере частично комплементарной области одной из двух цепей нуклеиновых кислот гена. Используемый в настоящем документе термин «экспрессированный» или «экспрессия» также относится к трансляции из молекулы РНК с получением белка, полипептида или их части.

Используемый в данном документе термин «биомаркер» относится к гену или белку, уровень экспрессии или концентрации которого в пробе изменен по сравнению с уровнем экспрессии или концентрации в пробе нормального или здорового субъекта или указывает на состояние. Биомаркеры, описанные в настоящем документе, представляют собой гены и/или белки, уровень экспрессии или концентрация, или время экспрессии или концентрация которых коррелирует с прогнозом воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и/или болезни Крона).

Термины «полипептид» и «белок», используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, обозначают полимер из трех или более аминокислот в последовательном ряду, связанных пептидными связями. Термин «полипептид» включает в себя белки, фрагменты белка, аналоги белка, олигопептиды и т. п. Используемый в настоящем документе термин «полипептид» также может относиться к пептиду. Аминокислоты, составляющие полипептид, могут быть природного происхождения или могут быть

синтетическими. Полипептид может быть очищен от биологической пробы. Полипептид, белок или пептид также охватывает модифицированные полипептиды, белки и пептиды, например, гликополипептиды, гликопротеины или гликопептиды; или липополипептиды, липопротеины или липопептиды.

Используемые взаимозаменяемо в настоящем документе термины «антитело», «иммуноглобулин» или «Ig» охватывают полностью собранные антитела и фрагменты антител, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном. Антитела, предложенные в настоящем документе, включают в себя, без ограничений, синтетические антитела, моноклональные антитела, поликлональные антитела, полученные рекомбинантным способом антитела, мультиспецифические антитела (включая биспецифические антитела), человеческие антитела, гуманизированные антитела, химерные антитела, интратела, одноцепочечные Fv (scFv) (например, включая моноспецифические, биспецифические и т. д.), верблюжьи антитела, Fab-фрагменты, F(ab') фрагменты, дисульфид-связанные Fv (sdFv), антиидиотипические (анти-Id) антитела и эпитоп-связывающие фрагменты любого из вышеперечисленных.

Используемый в настоящем документе термин «зонд» относится к любой молекуле или агенту, который способен избирательно связываться с предполагаемой биомолекулой-мишенью. Молекула-мишень может представлять собой биомаркер, например, нуклеотидный транскрипт или белок, кодируемый биомаркером или соответствующий ему. С учетом настоящего описания зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для маркировки. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают в себя, без ограничений, РНК, ДНК, белки, пептиды, антитела, аптамеры, аффитела и органические молекулы.

В настоящем документе термин «исходная экспрессия гена» у субъекта означает уровень экспрессии гена у субъекта до того, как субъект получал лечение ВЗК.

При «повышающе регулируемой экспрессии» содержание мРНК обычно увеличивается при данном лечении или состоянии. Термин «экспрессия мРНК с пониженной регуляцией» обычно относится к снижению уровня экспрессии мРНК в ответ на данное лечение или состояние. В некоторых ситуациях уровень мРНК может оставаться неизменным при данном лечении или состоянии. мРНК пробы, полученной от пациента, может быть «экспрессирована с повышенной регуляцией» при лечении лекарственным средством по сравнению с необработанным контролем. Такая экспрессия с повышенной регуляцией может составлять, например, увеличение на около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100%, около 200%, около 300%, около 500%, около 1000%, около 5000% или более от сравнительного контрольного уровня мРНК. Альтернативно, мРНК может быть «экспрессируемой с пониженной регуляцией» или экспрессироваться на более низком уровне в ответ на введение определенных соединений или других агентов. Экспрессия мРНК с пониженной регуляцией может составлять, например, увеличение на около 99%,

около 95%, около 90%, около 80%, около 70%, около 60%, около 50% около 40%, около 30%, около 20%, около 10%, около 1% или менее от сравнительного контрольного уровня мРНК.

Аналогичным образом, уровень полипептида или белкового биомаркера в пробе пациента может быть повышен при лечении лекарственным средством по сравнению с необработанным контролем. Такое повышение может составлять около 5%, около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80%, около 90%, около 100%, около 200%, около 300%, около 500%, около 1000%, около 5000% или более от сравнительного контрольного уровня белка. Альтернативно, уровень белкового биомаркера может быть понижен в ответ на введение определенных соединений или других агентов. Это понижение может составлять около 99%, около 95%, около 90%, около 80%, около 70%, около 60%, около 50% около 40%, около 30%, около 20%, около 10%, около 1% или менее от сравнительного контрольного уровня белка.

Термины «субъект» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо. В настоящем документе термин «пациент» означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека. Используемый в настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. п. и более предпочтительно человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее, например, человека, у которого диагностировано заболевание или расстройство. В другом варианте осуществления субъектом является млекопитающее, например, человек, подверженный риску развития заболевания или расстройства.

Используемый в настоящем документе термин «пробу» включает в себя любое получение выборки клеток, тканей или жидкостей организма, в которых может быть обнаружена экспрессия биомаркера. Примеры таких проб включают в себя, без ограничений, биоптаты, мазки, кровь, лимфу, мочу, слюну или любую другую секрецию или производное организма. Кровь может, например, включать цельную кровь, плазму, сыворотку или любое производное крови. Пробы могут быть получены от субъекта с помощью разнообразных методик, известных специалистам в данной области.

Используемый в настоящем документе термин «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и профилактическим или превентивным мерам, причем целью является предотвращение или замедление (уменьшение) целевого патологического состояния или расстройства. Те, кто нуждается в лечении, включают тех, у кого диагностировано расстройство, а также тех, кто склонен к заболеванию (например, генетической предрасположенности), или тех, у кого расстройство необходимо предотвратить. Термины «предотвращать», «предотвращающий» и «предотвращение» относятся к снижению вероятности возникновения (или рецидива) заболевания, расстройства, состояния или связанного(-ых) симптома(-ов).

В настоящем документе термин «ответ» на лечение у субъекта с диагностированным

воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) может представлять собой положительный ответ или отрицательный ответ на лечение. В настоящем документе термин «положительный ответ» на лечение ВЗК относится к ответу, включающему по меньшей мере одно из заживления слизистой оболочки, клинического ответа и клинической ремиссии, вызванных лечением ВЗК. Заживление слизистой оболочки определяют как 0 или 1 балл по эндоскопической подшкале Мейо. Клинический ответ определяют как снижение исходного балла по шкале Мейо по меньшей мере на 3 балла и по меньшей мере на  $\geq 30\%$  с сопутствующим уменьшением подбалла по меньшей мере на 1 балл относительно исходного уровня для ректального кровотечения или баллом по абсолютной подшкале для ректального кровотечения, равным 0 или 1. Клиническую ремиссию определяют как общую оценку, равную 2 баллам или ниже по шкале Мейо, без индивидуальной оценки, превышающей 1 балл. Например, положительный ответ на лечение ВЗК может представлять собой полное заживление слизистой оболочки и гистологическую нормализацию, включая балл по эндоскопической подшкале Мейо, равный 0 или 1, и 0 или 1 степени по гистологической шкале Гебса для язвенного колита (ЯК). В настоящем документе термин «отрицательный ответ» или «отсутствие ответа» на лечение ВЗК относится к отсутствию ответа любого из заживления слизистой оболочки, клинического ответа и клинической ремиссии, вызванной лечением ВЗК.

Используемый в настоящем документе термин «пациент, ответивший на лечение» означает субъекта, который имеет положительный ответ на лечение ВЗК.

Используемый в настоящем документе термин «пациент, не ответивший на лечение» означает субъекта, который имеет отрицательный ответ на лечение ВЗК. Например, у пациента, не ответившего на лечение, может отсутствовать клинический ответ на лечение ВЗК, и пациент, не ответивший на лечение, может иметь балл по эндоскопической подшкале 2 или 3 и степень 4 или 5 по гистологической шкале.

Клинический ответ к лечению ВЗК может быть связан с улучшением показателя активности заболевания, облегчением клинических симптомов или улучшением любой другой меры активности заболевания. В некоторых случаях таким показателем заболевания является шкала Мейо для язвенного колита (ЯК). Шкала Мейо - это признанный и проверенный показатель активности заболевания при легкой, средней и тяжелой формах язвенного колита (ЯК), который вычисляют как сумму баллов по 4 подшкалам, таким как частота стула, ректальное кровотечение, результаты эндоскопии и общая оценка врачом (PGA), и который варьируется в диапазоне 0-12 баллов. Значение от 3 до 5 баллов указывает на слабо активное заболевание, значение от 6 до 10 баллов указывает на умеренно активное заболевание, а значение от 11 до 12 баллов указывает на тяжелое заболевание. Число баллов по частичной шкале Мейо, которая представляет собой шкалу Мейо без эндоскопической подшкалы, рассчитывают как сумму баллов по подшкалам частоты стула, ректального кровотечения и общей оценки врача, и оно может находиться в диапазоне от 0 до 9. Число баллов по модифицированной шкале Мейо, которая представляет собой шкалу Мейо без подшкалы PGA, рассчитывают как сумму баллов по подшкалам частоты стула, ректального

кровотечения и результатов эндоскопии, и оно может находиться в диапазоне от 0 до 9. Другие показатели активности ЯК включают, например, эндоскопический индекс тяжести язвенного колита (UCEIS) и Бристольскую шкалу стула (BSFS). Количество баллов по шкале UCEIS представляет собой общую оценку эндоскопической степени тяжести ЯК, основанную на сосудистом рисунке слизистых оболочек, кровотечениях и изъязвлении (Travis et al., Gut. 61:535-542 (2012)). Количество баллов может находиться в диапазоне от 3 до 11, причем более высокое значение относится к более тяжелому заболеванию по результатам эндоскопии. Оценку по шкале BSFS используют для классификации формы (или консистенции) кала человека по 7 категориям (Lewis and Heaton, Scand J Gastroenterol. 32(9): 920-924 (1997)).

Термин «введение» применительно к способам изобретения означает способ терапевтического или профилактического предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, (например, воспалительного заболевания кишечника (ВЗК)), как описано в настоящем документе. Такие способы включают введение эффективного количества указанного терапевтического агента в разное время в течение курса лечения или одновременно с другими конъюгатами в комбинированной форме. Способы изобретения следует понимать как включающие все известные терапевтические схемы лечения.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, комбинацию терапевтических соединений или их фармацевтических композиций, предложенных в настоящем документе, которое вызывает биологический или медицинский ответ системы тканей, животного или человека, к которому стремится исследователь, ветеринар, врач или иной специалист, который включает предотвращение, лечение или облегчение синдрома, расстройства или заболевания, на которые направлено лечение, или симптомов синдрома, расстройства или заболевания, на которые направлено лечение (например, ВЗК).

Используемый в настоящем документе термин «нацеливание» означает ингибирование, модуляцию, экспрессию с повышенной регуляцией, экспрессию с пониженной регуляцией, усиление или связывание. Используемый в настоящем документе термин «агент, нацеленный на путь» относится к агенту, ингибирующему, модулирующему, повышающему регуляцию, понижающему регуляцию, усиливающему или связывающемуся с одним или более известным членом(ами) пути.

Используемый в настоящем документе термин «STEAP4» относится к металлоредуктазе STEAP4. STEAP4 также известен в данной области как фактор некроза опухоли, альфа-индуцированный белок, шестистрансмембранный эпителиальный антиген простаты, TNFAIP9, STAMP2 или белок, индуцированный некрозом опухоли альфа.

Используемый в настоящем документе термин «СМТМ2» относится к СКЛФ-подобному трансмембранному домену MARVEL, содержащему 2. СМТМ2 также известен в данной области как член 2 суперсемейства хемокин-подобного фактора, СКЛФСФ2 или

СКLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий 2.

Используемый в настоящем документе термин «C5AR1» относится к комплементу рецептора 1 C5a. C5AR1 также известен в данной области как C5a анафилатоксин-хемотактический рецептор 1, компонент комплемента 5A рецептора 1, C5a-R, C5R1, C5AR, компонент комплемента 5 рецептора 1, CD88 антиген или C5A.

Используемый в настоящем документе термин «FGF2» относится к фактору роста фибробластов 2. FGF2 также известен в данной области как гепарин-связывающий фактор роста 2, HBGF-2, FGF-2, BFGF, FGFB, основной фактор роста фибробластов или простатропин.

Используемый в настоящем документе термин «GK» относится к глицеринкиназе. GK также известен в данной области как АТФ:глицерин 3-фосфаттрансфераза, глицеринкиназа, GK1 или GKD.

Используемый в настоящем документе термин «HGF» относится к фактору роста гепатоцитов. HGF также известен в данной области как цитотоксический фактор опухоли, полученный из фибробластов, митоген, полученный из фибробластов легких, гепатопозтин-А, фактор роста гепатоцитов, НРТА, SF, глухота, аутомно-рецессивный 39, DFNB39, F-TCF или HGFB.

Используемый в настоящем документе термин «IL1RN» относится к антагонисту рецептора интерлейкина 1. IL1RN также известен в данной области как ингибитор IL1, ICIL-1RA, IL1F3, IL1RA, IRAP, внутриклеточный антагонист рецептора интерлейкина-1 или антагонист рецептора интерлейкина-1 типа II.

Используемый в настоящем документе термин «LILRA2» относится к лейкоцитарному иммуноглобулиноподобному рецептору A2. LILRA2 также известен специалистам в данной области как лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор, подсемейство A (с доменом TM), член 2, лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор 7, член H CD85 антигеноподобного семейства, иммуноглобулиноподобный транскрипт 1, подобный лейкоцитарный Ig-подобный рецептор A2, ILT1, LIR7 или CD85h антиген.

Используемый в настоящем документе термин «NAMPT» относится к никотинамид-фосфорибозилтрансферазе. NAMPT также известен в данной области как Visfatin, PBEF1 или колониестимулирующий фактор 1 В-клетки-предшественника.

Используемый в настоящем документе термин «PAPPA» относится к паппализину 1. PAPPA также известен в данной области как инсулиноподобный фактор роста- IGF-зависимый связывающийся белок-протеаза 4, дифференцированно экспрессируемый плацентой белок 1, неспецифический BCL2 ARE-связывающего белка 2, IGF-зависимая протеаза IGFBP-4, ассоциированный с беременностью плазменный белок А, ASBABP2 или DIPLA1.

Используемый в настоящем документе термин «SNCA» относится к синуклеину альфа. SNCA также известен в данной области как PARK1, NACP, болезнь Паркинсона (аутомно-доминантный, тельца Леви) 4, компонент Non A4 предшественника амилоида,

компонент Non A-Beta AD амилоида, укороченный альфа-синуклеин или PARK4.

Используемый в настоящем документе термин «SOD2» относится к супероксиддисмутазе 2, митохондриальной. SOD2 также известен в данной области как супероксиддисмутаза 2, белок, связывающий секреторную сперму придатка яичка, марганецсодержащая супероксиддисмутаза, индофенолоксидаза В или Mn-SOD.

Используемый в настоящем документе термин «ZBED3» относится к BED-типу «цинковых пальцев», содержащему 3. ZBED3 также известен в данной области как взаимодействующий с аксином белок.

### **Диагноз ВЗК**

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (CD), представляют собой хронические периодические заболевания, приводящие к структурному повреждению стенки кишечника. При ЯК воспаление ограничивается слизистой оболочкой и проходит от прямой кишки в проксимальном направлении. CD может быть размещен в любой части желудочно-кишечного тракта и может характеризоваться трансмуральным воспалением и осложнениями.

Первым фактором при диагностике ВЗК являются симптомы, включая необновляющую диарею, кровь и/или слизь в стуле (чаще всего при ЯК, чем у CD), лихорадку и боль в животе. Диагноз ВЗК обычно подтверждают с помощью анализов крови, эндоскопических процедур и процедур визуализации.

### *Анализ крови*

Примерами анализов крови являются общий анализ крови CBC, такие как подсчет лейкоцитов (WBC) и эритроцитов (RBC), электролитическая панель, анализы функции печени и анализ крови по калу (также называемый гваяковым тестом кала или гемоккульттестом). Высокое количество WBC может быть признаком наличия воспаления где-либо в организме. Низкое количество RBC может быть признаком того, что происходит кровотечение где-либо в организме (если оно не очевидно из видимой крови в стуле), или даже показать, сколько крови было потеряно по сравнению с предшествующим уровнем количества RBC.

Электролитическая панель измеряет уровни натрия, калия, хлорида и диоксида углерода в теле. Хроническая диарея может привести к аномальному снижению уровня этих электролитов.

Тесты функции печени (LFT) измеряют аланин-аминотрансферазу (ALT), аспарагин-аминотрансферазу (AST), щелочную фосфатазу (ALP), альбумин, общий белок и общий и прямой уровни билирубина. Аномальные концентрации могут быть вызваны недостаточным питанием, поскольку желудочно-кишечный тракт не поглощает питательные вещества, как это необходимо.

Для исследования стула на наличие следов крови, которые не видны невооруженным глазом, применяют тест на скрытую кровь в кале (также называемый гваяковым тестом кала или гемоккульттестом). Кал также можно протестировать на наличие бактериальной инфекции, которая может вызвать симптомы.

### *Эндоскопические процедуры*

Эндоскопия представляет собой процедуру, при которой врач использует специализированные инструменты для визуализации внутренних органов и сосудов тела пациента и работы на них. Это позволяет хирургам видеть проблемы внутри тела без выполнения больших разрезов. В эндоскопии выделяют различные категории в зависимости от области исследования организма.

Колоноскопия представляет собой эндоскопическую процедуру, применяемую для исследования внутренней части толстой кишки, которая может выходить за пределы областей, в которых может быть достигнута ректороманоскопия. Колоноскопия подходит для обнаружения рака толстой кишки, язв, воспаления и других проблем толстой кишки. Во время колоноскопии также можно взять биоптаты и исследовать на соответствие диагностическим критериям при постановке диагноза.

Ректороманоскопия представляет собой эндоскопическую процедуру, применяемую для исследования последней трети толстого кишечника, включая прямую кишку и сигмовидную ободочную кишку. Этот тест можно использовать для проверки наличия рака, аномальных разрастаний (полипов), воспаления и язв.

Верхнюю эндоскопию используют для осмотра внутри пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (первый отдел тонкого кишечника). Ее можно использовать для выявления проблем с глотанием, тошноты, рвоты, рефлюкса, кровотечения, нарушения глотания, боли в животе или боли в груди.

Для диагностики болезни Крона, затрагивающей тонкий кишечник, иногда используют капсульную эндоскопию. Пациент глотает капсулу, которая имеет камеру. Изображения передаются в записывающее устройство, после чего капсула с калом безболезненно выходит из корпуса. По-прежнему для подтверждения диагноза болезни Крона может потребоваться эндоскопия с биопсией.

### *Процедуры визуализации*

К распространенной процедуре визуализации, используемой для диагностики ВЗК, относятся рентгеновские лучи, сканирование методом компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Процедура с использованием рентгеновских лучей является быстрой, недорогой, неинвазивной, и рентгеновские лучи в области живота могут показывать, сужен, закрыт или расширен кишечник. Бариевая клизма (также называемая нижней частью желудочно-кишечного тракта) представляет собой особый вид рентгеновского излучения, в котором используют сульфат бария и воздух для очертания выстилки прямой кишки и толстой кишки. Результаты могут показывать полипы, опухоли или дивертикулез. В верхней части желудочно-кишечного тракта (верхняя часть ЖКТ) используют рентгеновские лучи для исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (первая часть тонкого кишечника). Иногда их используют для изучения тонкого кишечника.

КТ-сканирование представляет собой специальную методику рентгеновской дифракции, которая обеспечивает более подробную информацию, чем стандартная

рентгеновская томография. Этот тест проводят на весь кишечник, а также на тканях за пределами кишечника. КТ-энтерография представляет собой специальную КТ-сканограмму, которая обеспечивает лучшие изображения тонкой кишки. Во многих медицинских центрах данный тест заменил использование бария и рентгеновских лучей.

Для создания детального изображения органов и тканей в МРТ-сканере используют магнитное поле и радиоволны. МРТ особенно подходит для оценки фистулы вокруг анальной области (МРТ) или тонкого кишечника (МРТ-энтерография). В отличие от КТ, при МРТ человек не подвергается воздействию излучения.

### **Лечение ВЗК**

При лечении воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) терапевтический агент может уменьшать воспаление, которое вызывает признаки и симптомы, приводя не только к облегчению симптомов, но и к длительной ремиссии и снижению риска развития осложнений. Лечение ВЗК обычно включает медикаментозную терапию или хирургическое вмешательство. Лекарственные средства для терапии ВЗК включают в себя, без ограничений, противовоспалительные лекарственные средства, антибиотики, иммуномодуляторы, противодиарейные лекарственные средства, обезболивающие средства, добавки, содержащие железо, и добавки, содержащие кальций и витамин D.

#### *Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства*

Лечение противовоспалительными средствами часто является первым этапом лечения ВЗК. Противовоспалительные лекарственные средства включают в себя, без ограничений, аминсалицилаты, кортикостероиды, агенты против фактора некроза опухолей (ФНО), ингибиторы JAK, антиинтерлейкиновые агенты и антиинтегриновые агенты.

Примеры против ФНО лекарственных средств включают в себя инфликсимаб (Remicade), адалимумаб (Humira) и голимумаб (Simponi). Ингибиторы JAK могут представлять собой ингибиторы против одного или более из четырех членов JAK: JAK1, Jak2, JAK3 и TYK2. Примеры ингибиторов JAK включают в себя филготиниб, пефициниб, тофацитиниб (Xeljanz/Jakvius) и дацитиниб. Антиинтерлейкиновые (IL) агенты могут представлять собой агенты анти-IL-1, анти-IL-6, анти-IL-10, анти-IL-13, анти-IL-17, анти-IL-12/23 или анти-IL-23. Агенты анти-IL-12/23 также называют блокадой IL-12/23, включая устекинумаб (Stelara). Примеры анти-IL-23 включают в себя В1 655066, бриакинумаб, гуселькумаб, тилдракизумаб и устекинумаб (Stelara). Примеры антиинтегриновых лекарственных средств включают в себя ведолизумаб и натализумаб.

Аминсалицилаты, вводимые перорально или ректально, могут способствовать контролю воспаления ВЗК путем доставки соединения, содержащего 5-аминсалициловую кислоту (5-ASA), в кишечник. Примерами аминсалицилатов являются сульфасалазин, мезаламин, олсалазин и балсалазид. Эти лекарственные средства применяют как при язвенном колите, так и при болезни Крона; однако они гораздо более эффективны при язвенном колите и реже применяют при болезни Крона.

Кортикостероиды представляют собой быстродействующие

противовоспалительные лекарственные средства, которые применяют для лечения острых (внезапных и/или кратковременных) обострений. Благодаря известным побочным эффектам врачи либо полностью избегают их назначения, либо назначают их в течение короткого времени. Кортикостероиды можно вводить перорально, ректально или внутривенно. Примерами кортикостероидов являются преднизон, преднизолон или метилпреднизолон. Будесонид является стероидом немного другого типа, поскольку очень мало всасывается в организм, поэтому побочные эффекты гораздо реже.

#### *Антибиотики*

Антибиотики, вводимые перорально или внутривенно, избирательно применяют у пациентов с болезнью Крона и у пациентов с ВЗК, у которых развивается инфекция *Clostridium difficile*. Примерами антибиотиков являются метронидазол и ципрофлоксацин.

#### *Иммуномодуляторы*

Считается, что ВЗК вызывается гиперактивной иммунной системой. Иммуномодуляторы действуют, достигая иммунной системы, помогая уменьшить воспаление. Их можно вводить перорально или путем инъекции. Примерами иммуномодуляторов являются азатиоприн (AZA), циклоспорин, 6-меркаптопурин (6 MP) и метотрексат (при болезни Крона).

#### *Комбинированные терапии*

Одно или более терапевтических средств, включенных выше, а также другие виды терапии ВЗК, хорошо известные в данной области, можно применять в комбинации для лечения пациента с ВЗК. Одно или более терапевтических средств можно вводить до, одновременно или после введения другого терапевтического средства, описанного в настоящем документе. Введение одного или более терапевтических средств и дополнительного терапевтического средства пациенту может осуществляться одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Пригодность конкретного пути введения, применяемого для конкретной терапии, будет зависеть от самой терапии. Пути введения терапии ВЗК известны средним специалистам в данной области. См., например, *Physicians' Desk Reference*.

В определенных вариантах осуществления комбинированную терапию, описанную в настоящем документе, можно вводить пациенту с ВЗК циклически. Циклическая терапия включает в себя введение активного агента в течение определенного периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. Циклическая терапия может снижать резистентность к одному или более видам терапии, предотвращать или уменьшать побочные эффекты одного из видов терапии и/или повышать эффективность лечения.

При использовании в настоящем документе термин «в комбинации» не ограничивает порядок введения препаратов (например, профилактических и/или терапевтических агентов) пациенту с ВЗК. В одном варианте осуществления первое терапевтическое средство вводят до (*например*, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели,

3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второго терапевтического средства, предложенного в настоящем документе. В одном варианте осуществления первое терапевтическое средство вводят одновременно с введением второго терапевтического средства, предложенного в настоящем документе. В одном варианте осуществления первое терапевтическое средство вводят последовательно (*например*, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) с введением второго терапевтического средства, предложенного в настоящем документе.

Можно применять разнообразные виды терапии в комбинации, включая любые примеры терапии, описанные выше. Комбинированная терапия может включать в себя два или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиагностических лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D.

Комбинированные виды терапии могут включать, без ограничений, например, введение одного или более противовоспалительных лекарственных средств одному и тому же субъекту, введение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более антибиотиками одному и тому же субъекту, введение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более иммуномодуляторами одному и тому же субъекту, введение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более антибиотиками одному и тому же субъекту, и введение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более антибиотиками и одним или более противовоспалительными лекарственными средствами одному и тому же субъекту. С учетом идей и указаний, предложенных в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что описание, представленное в настоящем документе, включает в себя все комбинации и перестановки двух или более видов терапии ВЗК. Таким образом, разнообразные комбинации и перестановки, приведенные в настоящем документе, предназначены для иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

Комбинированные виды терапии также могут включать введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более клеточных или сигнальных путей, в комбинации с одним или более иммуномодулирующими средствами, одним или более антибиотиками и одним или более противовоспалительными лекарственными средствами. Примеры путей включают адгезию гранулоцитов и диапедез. Примеры агентов, нацеленных на гранулоцитарную адгезию и диапедез, включают в себя, без ограничений, C5AR, ERM, ICAM1, ICAM2, VCAM, Mac1, LFA1, Itg альфа 9 и Itg бета 1. Агенты, нацеленные на адгезию гранулоцитов и диапедез, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают адгезию агранулоцитов и диапедез. Примеры агентов, нацеленных на агранулоцитарную адгезию и диапедез, включают в себя, без ограничений,

C5AR, ERM, ICAM1, ICAM2, VCAM, Mac1, LFA1, Itg альфа 9 и Itg бета 1. Агенты, нацеленные на адгезию агранулоцитов и диапедез, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя путь остеоартрита. Примеры агентов, нацеленных на путь остеоартрита, включают в себя, без ограничений, Wnt, бета-катенин, MMP3 и Runx2. Агенты, нацеленные на путь остеоартрита, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают роль макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите. Примеры агентов, нацеленных на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите, включают в себя, без ограничений, MyD88, IRAK, PI3K, TRADD, TRAF2, IKK, IKK, JAK2, IKK, PKC и NFkB. В данной области хорошо известны агенты, воздействующие на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите.

Примеры путей включают в себя фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. Примеры агентов, нацеленных на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени, включают в себя, без ограничений, ERK, p38, PDGF-BB, PDGFR, JNK, SREBP2 и miR-33a. Агенты, нацеленные на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя ингибирование матричных металлопротеаз. Примеры агентов, нацеленных на ингибирование матричных металлопротеаз, включают в себя, без ограничений, TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4, TSP2, TSP12 и a2-макроглобулин. Агенты, нацеленные на ингибирование матричных металлопротеаз, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя сигнализацию атеросклероза. Примеры агентов, воздействующих на сигнализацию атеросклероза, включают в себя, без ограничений, HO-1 и MAPK. Агенты, воздействующие на сигнализацию атеросклероза, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя сигнализацию рака мочевого пузыря. Примеры агентов, нацеленных на сигнализацию рака мочевого пузыря, включают в себя, без ограничений, HRAS, FGFR3, CDKN2A и p53 RB. Агенты, нацеленные на сигнализацию рака мочевого пузыря, хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя роль паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов. Примеры агентов, нацеленных на роль паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов, включают в себя, без ограничений, NOD1, NOD2, NFkB, ERK1/2, IRF7 и PKC. Агенты, нацеленные на роль паттерн-распознающих рецепторов, в распознавании бактерий и вирусов хорошо известны в данной области.

Примеры путей включают в себя сигнализацию HMGB1. Примеры агентов, нацеленных на сигнализацию HMGB1, включают в себя, без ограничений, TLR-4, TLR-2, RAGE, NFkB и MEK. Агенты, нацеленные на сигнализацию HMGB1, хорошо известны в данной области.

На основании идей и описаний, представленных в настоящем документе, специалист

в данной области сможет изготовить и использовать различные комбинированные виды терапии с различными агентами, описанными в настоящем документе, и другими известными в данной области средствами, направленными на один или более описанных путей.

### **Панель биомаркеров и зонды для прогнозирования ответа на лечение ВЗК, и способы их применения**

В международной публикации заявки на патент № WO 2010/044952 A2, содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки, описана прогностическая панель из 109 наборов зондов, которые соответствовали 81 уникальным генам. Набор из 109 наборов зондов значительно отличался на исходном уровне между пациентами, ответивших и не ответивших на лечение (кратность изменения  $> 2$ ,  $P < 0,05$ ). Панель из 109 наборов зондов позволила классифицировать пациентов на пациентов, ответивших или не ответивших на лечение перед лечением инфликсимабом.

Панель из 109 наборов зондов позволила предсказать эффект на неделе 8 с  $> 90\%$  чувствительностью и специфичностью. Сигнатура гена, содержащая 13 уникальных генов (сигнатура молекулярного прогнозирования или MPS), пациентов, для которых прогнозируют ответ на терапию антагонистами ФНО, со смешанными результатами, что подчеркивает проблему разработки клинических биомаркеров ответа на терапию из-за неоднородной популяции пациентов и вариабельности эндоскопической оценки.

Однако в настоящем изобретении было обнаружено, что, несмотря на низкую специфичность MPS при прогнозировании ответа пациентов на терапию антагонистами ФНО в некоторых когортах, MPS демонстрирует высокое отрицательное прогностическое значение (NPV), что отражается высокой долей (78%-89%) истинно отрицательных прогнозов в трех независимых клинических исследованиях с антагонистами ФНО. Кроме того, в настоящем изобретении продемонстрировано применение MPS для идентификации пациентов, не ответивших на терапию антагонистом ФНО, в независимом клиническом исследовании с использованием антагониста ФНО в другой этнической популяции (японской) и в клиническом исследовании с оценкой противовоспалительного вмешательства, отличного от антагониста ФНО, такого как лечение ингибитором JAK и антиинтерлейкином (IL). Следует отметить, что пациентов, для которых прогнозируют отсутствие ответа на лечение, нельзя различать по клиническим показателям или по воспалительным маркерам, но они имеют специфическую экспрессию генов и микробиомные сигнатуры, которые помогают ориентироваться на эту популяцию, не ответившую на лечение.

Настоящее изобретение относится по существу к прогнозированию ответа или отсутствия ответа на лечение у субъекта с диагностированным ВЗК и предлагает способы, реагенты и наборы, используемые для этой цели. В настоящем документе предложены биомаркеры, которые указывают на и/или прогнозируют ответ или отсутствие ответа на лечение ВЗК. В настоящем документе предложены биомаркеры, которые указывают на и/или прогнозируют ответ или отсутствие ответа на комбинированное лечение ВЗК. В

определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен набор биомаркеров (например, гены, которые экспрессируются, или белки у субъекта в определенный момент времени), которые указывают на то, что субъект будет иметь либо положительный ответ, либо отрицательный ответ на лечение ВЗК. В определенных вариантах осуществления субъекты с отрицательным ответом или не ответившие на лечение пациенты являются главными кандидатами на комбинированную терапию.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК. В одном варианте осуществления ВЗК представляет собой язвенный колит. В другом варианте осуществления ВЗК представляет собой болезнь Крона.

В одном варианте осуществления субъект представляет собой животное. В другом варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В одном варианте осуществления субъект представляет собой человека. В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой человека с диагностированным ВЗК. В другом варианте осуществления субъект представляет собой человека с диагностированным язвенным колитом. В одном из вариантов осуществления субъект представляет собой человека с диагностированной болезнью Крона.

В определенных вариантах осуществления прогнозируют ответ на лечение ВЗК до введения лекарственного средства субъекту. В определенных вариантах осуществления прогнозируют ответ на лечение ВЗК после введения лекарственного средства субъекту.

В определенных вариантах осуществления ответ на лечение у субъекта представляет собой положительный ответ. В одном варианте осуществления положительный ответ характеризуют по меньшей мере одним из следующего: заживление слизистой оболочки, клинический ответ или клиническая ремиссия. В определенных вариантах осуществления ответ представляет собой отрицательный ответ или отсутствие ответа. В одном варианте осуществления отрицательный ответ или отсутствие у пациента ответа на лечение ВЗК характеризуется отсутствием по меньшей мере одного из заживления слизистой оболочки, клинического ответа и клинической ремиссии.

В некоторых вариантах осуществления способ включает приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов. В некоторых вариантах осуществления проба включает в себя любую выборку клеток, тканей или физиологических жидкостей субъекта. В одном варианте осуществления проба представляет собой пробу ткани. В одном варианте осуществления проба представляет собой биопсию. В одном варианте осуществления проба представляет собой биопсию толстой кишки. В одном варианте осуществления проба представляет собой мазок. В одном варианте осуществления проба представляет собой кровь. В одном варианте осуществления проба представляет собой лимфу. В одном варианте осуществления проба представляет собой мочу. В одном варианте осуществления проба представляет собой слюну. В одном варианте осуществления проба представляет собой кал. В одном варианте осуществления пробу

получают до того, как субъект получал противовоспалительное лечение.

Зондом может быть любая молекула или агент, которые специфически обнаруживают биомаркер. В определенных вариантах осуществления зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления проба представляет собой аптамер. Аптамер представляет собой олигонуклеотид или пептид, который специфически связывается с молекулой-мишенью. Аптамер обычно создают путем отбора из большого пула случайных последовательностей. Примеры аптамеров, пригодных для данного изобретения, включают в себя олигонуклеотиды, такие как ДНК, РНК или аналоги нуклеиновых кислот, или пептиды, которые связываются с биомаркером по данному изобретению. В одном варианте осуществления аптамеры представляют собой реагенты, связывающиеся с белком, содержащим одноцепочечную ДНК. В другом варианте осуществления проба представляет собой антитело. В одном варианте осуществления проба представляет собой аффитело. В другом варианте осуществления проба представляет собой пептид. В одном варианте осуществления зонд представляет собой нуклеиновую кислоту. В одном из вариантов осуществления зонд нуклеиновой кислоты представляет собой олигонуклеотид, гибридизующийся с геном или мРНК биомаркера. В другом варианте осуществления зонд нуклеиновой кислоты представляет собой кДНК, синтезированную из мРНК биомаркера. В одном из вариантов осуществления зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID No: 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, состоящую из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA),

супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3). В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой CMTM2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой C5AR1. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой FGF2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой GK. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой HGF. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой IL1RN. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой LILRA2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой NAMPT. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой PAPPA. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой SNCA. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой SOD2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой STEAP4. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой ZBED3.

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую два биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA),

синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую три биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую четыре биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую шесть биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-

фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую семь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую восьми биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую девять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую десять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-

фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую одиннадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В других вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую двенадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактор роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

Один из вариантов осуществления включает в себя зонд, способный обнаруживать биомаркер, содержащий металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4).

В дополнительном варианте осуществления набор зондов способен обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3). В одном варианте осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из SKLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового

рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализин 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и два биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и три биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и четыре биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN),

лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и шесть биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и семь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и восемь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и девять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN),

лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и десять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В некоторых вариантах осуществления пробу приводят в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и одиннадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

С учетом идей и указаний, предложенных в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что описание в настоящем документе включает в себя способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) к противовоспалительному лечению ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной, а именно, от субъекта, в контакт с зондом или набором зондов, описанными выше; и

б. определение паттерна панели биомаркеров, причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на анти-противовоспалительное лечение. Противовоспалительное лечение может представлять собой, например, лечение антиинтерлейкином (анти-IL) или ингибитором JAK.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных

трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

в. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на противовоспалительное лечение. Противовоспалительное лечение может представлять собой, например, лечение антиинтерлейкином (анти-IL) или ингибитором JAK.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК антиинтерлейкином, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

в. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение анти-IL.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК ингибитором JAK, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

b. определение паттерна панели биомаркеров;  
причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение ингибитором JAK.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с зондом, способным обнаруживать биомаркер, содержащий металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4); и

b. определение паттерна панели биомаркеров,  
причем паттерн панели биомаркера предсказывает у субъекта ответ на противоположное лечение. Противовоспалительное лечение может представлять собой, например, лечение антиинтерлейкином (анти-IL) или ингибитором JAK.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

b. определение паттерна панели биомаркеров;  
причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на противовоспалительное лечение. Противовоспалительное лечение может представлять собой, например, лечение антиинтерлейкином (анти-IL) или ингибитором JAK.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК антиинтерлейкином, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2

(LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

b. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение анти-IL.

В настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК ингибитором JAK, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

b. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение ингибитором JAK.

Паттерн панели биомаркеров, предложенных в настоящем документе, определяют посредством: (a) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (b) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы.

В объем настоящего изобретения входят любые способы обнаружения экспрессии биомаркеров, доступные в данной области. Экспрессию, наличие или количество биомаркера по данному изобретению можно обнаружить на уровне нуклеиновой кислоты (например, в виде РНК-транскрипта) или на уровне белка. Под «обнаружением или определением экспрессии биомаркера» подразумевают определение количества или наличия белка или его РНК-транскрипта для описанных в настоящем документе биомаркеров. Таким образом, «обнаружение экспрессии» охватывает случаи, когда биомаркер определяют как экспрессируемый, не экспрессируемый на низком уровне, экспрессируемый на нормальном уровне или сверхэкспрессируемый.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы диагностики на основе ДНК-, РНК- и белков, которые прямо или косвенно обнаруживают описанные в настоящем документе биомаркеры. В настоящем изобретении также предложены композиции, реагенты и наборы для таких диагностических целей. Диагностические способы, описанные в настоящем документе, могут быть качественными или количественными. Количественные диагностические способы могут быть

использованы, например, для сравнения обнаруженного уровня биомаркера с предельным или пороговым уровнем. Там, где это применимо, качественные или количественные диагностические способы также могут включать амплификацию мишени, сигнала или посредника.

В определенных вариантах осуществления биомаркеры обнаруживаются на уровне нуклеиновой кислоты (например, РНК). Например, количество РНК биомаркера (например, мРНК), присутствующее в пробе, определяется (например, чтобы определить уровень экспрессии биомаркера). Клетки-биомаркеры нуклеиновая кислота (например, РНК, амплифицированная кДНК и т. д.) могут быть обнаружены/количественно определены с использованием разнообразных методов на основе нуклеиновых кислот, известных специалистам в данной области, включая, без ограничений, количественную полимеразную цепную реакцию (кПЦР), гибридизацию нуклеиновых кислот и амплификацию нуклеиновых кислот. В одном варианте осуществления праймеры ПЦР, включая праймеры кПЦР, выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52.

В определенных вариантах осуществления микроматрицу применяют для обнаружения биомаркера. Микроматрицы могут, например, включать в себя микроматрицы ДНК; микроматрицы белков; микроматрицы тканей; микроматрицы клеток; микроматрицы химических соединений; и микроматрицы антител. Для одновременного отслеживания уровней экспрессии тысяч генов можно использовать микроматрицу ДНК, которую обычно называют генным чипом. Микроматрицы можно использовать для выявления генов заболеваний путем сравнения экспрессии в патологических состояниях с нормальными состояниями. Микроматрицы можно также использовать для диагностических целей, т. е. паттерны уровней экспрессии генов можно изучать в пробах перед диагностированием заболевания, и эти паттерны можно впоследствии использовать для прогнозирования развития болезненного состояния у здорового субъекта. Микроматрицы также можно использовать для прогнозирования ответа субъекта на конкретное терапевтическое лечение путем определения паттернов уровней экспрессии генов до или одновременно с диагностированием болезненного состояния у субъекта.

В определенных вариантах осуществления продукты экспрессии представляют собой белки, соответствующие биомаркерам панели. В определенных вариантах осуществления определение уровней продуктов экспрессии включает воздействие на пробу антител к белкам, соответствующим биомаркерам панели. В определенных вариантах осуществления антитела ковалентно связаны с твердой поверхностью. В определенных вариантах осуществления определение уровней продуктов экспрессии включает воздействие на пробу методом масс-спектрометрии (например, масс-спектрометрия).

В определенных вариантах осуществления предложены реагенты для обнаружения и/или количественного определения белков биомаркеров. Реагенты могут включать в себя, без ограничений, первичные антитела, которые связываются с белковыми биомаркерами, вторичные антитела, которые связываются с первичными антителами, аффитела, которые связываются с белковыми биомаркерами, аптамеры, которые связываются с белковыми биомаркерами или биомаркерами нуклеиновых кислот (например, РНК или ДНК), и/или нуклеиновые кислоты, которые связываются с биомаркерами нуклеиновых кислот (например, РНК или ДНК). Реагенты для обнаружения могут быть мечеными (например, флуоресцентно) или немечеными. Кроме того, реагенты для обнаружения могут находиться в свободной форме в растворе или быть иммобилизованными.

В определенных вариантах осуществления при количественном определении уровня биомаркера(-ов), присутствующего(-их) в пробе, уровень может быть определен на абсолютной или относительной основе. При определении на относительной основе можно провести сравнение с контролями, которые могут включать в себя, без ограничений, исторические пробы того же пациента (например, серия проб за определенный период времени), уровень(уровни), обнаруженный(-ые) у субъекта или популяции субъектов без заболевания или расстройства (например, ВЗК), пороговое значение и приемлемый диапазон.

В некоторых вариантах осуществления от 1 до 13 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. Также предусматривают любой диапазон в нем. В одном варианте осуществления 1 биомаркер применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 2 биомаркера применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 3 биомаркера применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 4 биомаркера применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 5 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 6 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 7 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В еще одном варианте осуществления 8 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В еще одном варианте осуществления 9 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В еще одном варианте осуществления 11 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В еще одном варианте осуществления 12 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента. В одном варианте осуществления 13 биомаркеров применяют для прогнозирования ответа пациента.

В некоторых вариантах осуществления один или более биомаркеров независимо выбраны из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-

фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3). В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой CMTM2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой C5AR1. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой FGF2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой GK. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой HGF. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой IL1RN. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой LILRA2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой NAMPT. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой PAPPA. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой SNCA. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой SOD2. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой STEAP4. В одном варианте осуществления биомаркер представляет собой ZBED3.

В одном варианте осуществления паттерн панели биомаркеров определяют с использованием способа, включающего определение исходного уровня экспрессии каждого из биомаркеров в панели. В одном варианте осуществления, паттерн панели биомаркеров определяют с применением способа, включающего использование исходного уровня экспрессии гена каждого из биомаркеров для определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы. Используемый в настоящем документе термин «балльная оценка сигнатуры» означает уникальный балл риска, по отдельности рассчитанный для каждой пробы на основании уровней экспрессии генов панели биомаркеров. Иллюстративный способ определения балльной оценки сигнатуры проиллюстрировали в примере 8. В некоторых вариантах осуществления балльная оценка сигнатуры может быть определена другими методами, известными в данной области.

В определенных вариантах осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В одном варианте осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на лечение ВЗК анти-IL, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В другом варианте осуществления прогнозируют, что субъект будет отвечать на лечение ВЗК JAKi, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ. В определенном варианте осуществления субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа. В одном варианте осуществления субъект не будет отвечать на лечение ВЗК анти-IL, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа. В другом варианте осуществления прогнозируют, что субъект будет представлять собой

пациента, не ответившего на лечение ВЗК JAKi, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), компонента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPА), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), компонента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPА), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ

прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую два биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую три биомаркера, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую четыре биомаркера,

выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую шесть биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из SKLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного

иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую семь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую восемь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую девять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую десять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного

порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую одиннадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую двенадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с зондом, способным обнаруживать биомаркер, содержащий металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры биомаркера ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и два биомаркера, выбранные из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и три биомаркера, выбранные из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ

прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и четыре биомаркера, выбранные из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4

(STEAP4) и шесть биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

- a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и семь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

- a. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и восемь биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN),

лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и девять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В определенном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и десять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и одиннадцать биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и все биомаркеры, выбранные из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

- b. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и
- c. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного

порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования отрицательного ответа у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, состоящую из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР); и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

В некоторых вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000. Предусмотрены все диапазоны значений от -3,9000 до 1,1000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,8500 до 1,0500. В определенных вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,8250 до 1,0250. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,8234 до 1,0000. В другом варианте осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,8000 до 0,9000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,5000 до 0,6000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,0000 до 0,2000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -2,5000 до 1,0000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -2,5000 до 0,6000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -2,5000 до 0,2000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -1,5000 до 1,0000. В других вариантах осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -1,5000 до 0,6000. В других вариантах

осуществления предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -1,5000 до 0,2000. В одном варианте осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234. В другом варианте осуществления предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

В определенных вариантах осуществления можно определить пороговый уровень показателя сигнатуры для представления максимальной суммы чувствительности и специфичности. В других вариантах осуществления можно определить, что пороговый уровень показателя сигнатуры представляет максимальное прогностическое значение положительного результата. В других вариантах осуществления можно определить, что пороговый уровень показателя сигнатуры представляет максимальное прогностическое значение отрицательного результата.

В определенных вариантах осуществления субъекты, не ответившие на лечение, имеют одну или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из высокой тяжести заболевания, микробного дисбиоза и высоких уровней воспалительной активности. В одном варианте осуществления субъекты, не ответившие на лечение, имеют высокую тяжесть заболевания. В другом варианте осуществления у субъектов, не ответивших на лечение, наблюдают микробный дисбиоз. В одном варианте осуществления у субъектов, не ответивших на лечение, наблюдают микробный дисбиоз желудочно-кишечного тракта. В другом варианте осуществления у субъектов, не ответивших на лечение, наблюдают микробный дисбиоз тонкого кишечника. В другом варианте осуществления у субъектов, не ответивших на лечение, наблюдают микробный дисбиоз толстого кишечника. В других вариантах осуществления субъекты, не ответившие на лечение, имеют высокие уровни воспалительной активности.

В определенных вариантах осуществления предложены способы определения схемы лечения у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). Данные способы включают: (a) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с отдельным набором зондов по данному изобретению для обнаружения в пробе панели биомаркеров по данному изобретению; и (b) обнаружение паттерна панели биомаркеров, который определяет соответствующую схему лечения субъекта. В качестве примера, при обнаружении паттерна панели биомаркеров после определения первого паттерна с увеличением или понижением исходных уровней экспрессии генов определенных биомаркеров генов относительно исходного уровня экспрессии генов в контроле, например, здоровом субъекте или предварительно заданном пороговом значении, указывающему на положительный ответ или отсутствие ответа на лечение, специалисту в данной области будет понятно, что для успешного лечения ВЗК можно использовать конкретную схему лечения. После определения второго паттерна с повышенной или пониженной экспрессией другого набора биомаркеров специалисту в данной области будет понятно, что для успешного лечения ВЗК можно применять другую схему лечения.

В определенных вариантах осуществления предложены способы контроля чувствительности к схеме лечения у субъекта, получающего лечение от воспалительного

заболевания кишечника (ВЗК). Данные способы включают (а) получение первой пробы от субъекта, получающего лечение от ВЗК; (b) получение второй пробы от субъекта, получающего лечение от ВЗК; (с) приведение данных проб в контакт с отдельным набором зондов по данному изобретению для обнаружения панели биомаркеров в данных пробах; и (с) обнаружение различия в паттерне группы биомаркеров между двумя пробами, причем различие в паттерне группы биомаркеров между двумя пробами указывает на чувствительность субъекта к схеме лечения. В качестве примера, у субъекта, получающего лечение от ВЗК, будет выражен определенный паттерн панели биомаркеров по настоящему изобретению в начале схемы лечения. В ходе лечения от субъекта может быть получена проба или множество проб, и эти пробы могут быть использованы для определения различия в паттерне панели биомаркеров. В одном варианте осуществления паттерн панели биомаркеров содержит уровни экспрессии генов каждого из биомаркеров в панели. Повышенная экспрессия или пониженная экспрессия панели биомаркеров может указывать на то, что схема лечения успешно лечит ВЗК. Уровень экспрессии второго набора биомаркеров также может быть использован для указания того, является ли схема лечения успешной для лечения ВЗК.

В определенных вариантах осуществления при определении схемы лечения или отслеживании ответа на схему лечения от субъекта можно получить множество проб и можно определить паттерн биомаркеров для каждой пробы, полученной от субъекта. Контроль характера биомаркеров с течением времени и в ответ на схему лечения может предоставить специалисту в данной области информацию, необходимую для определения схемы лечения, для поддержания той же схемы лечения или для изменения схемы лечения.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, дополнительно включающий введение субъекту одного или более из противовоспалительного лечения ВЗК. В дополнительных вариантах осуществления предложенное в настоящем документе противовоспалительное лечение включает в себя, без ограничений, аminosалицилаты, кортикостероиды, агенты против фактора некроза опухолей (ФНО), антиинтегриновые агенты, ингибиторы JAK и антиинтерлейкиновые агенты. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более аminosалицилатов. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой сульфасалазин. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой мезаламин. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой олсалазин. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой балсалазид. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более кортикостероидов. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой преднизон. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой преднизолон. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой

метилпреднизолон. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой будесонид. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более препаратов, подавляющих активность фактора некроза опухолей (ФНО). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой инфликсимаб (Remicade). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой адалимумаб (Humira). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой голимумаб (Simponi). В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более антиинтегриновых агентов. В одном варианте осуществления агент антиинтегриновый агент представляет собой ведолизумаб. В одном варианте осуществления агент антиинтегриновый агент представляет собой натализумаб. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более ингибиторов JAK. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы JAK представляют собой ингибиторы против одного или более из четырех JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой филготиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой пефицитиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой тофацитиниб (Xeljanz/Jakvinus). В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой упадацитиниб. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более антиинтерлейкиновых агентов. В некоторых вариантах осуществления антиинтерлейкиновые (IL) агенты включают в себя, без ограничений, один или более агентов анти-IL-1, агентов анти-IL-6, агентов анти-IL-10, агентов анти-IL-13, агентов анти-IL-17, агентов анти-IL-12/23 или агентов анти-IL-23. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой VI 655066. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой бриакинумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой гуселкумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой тилдракизумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой устекинумаб (Stelara).

В некоторых вариантах осуществления субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя два или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя введение субъекту ингибитора NKG2D.

В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение двух или более противовоспалительных лекарственных средств. Примеры комбинированной терапии с двумя противовоспалительными лекарственными средствами включают в себя, без ограничений, введение аминосалицилатов и кортикостероидов

одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и агентов против ФНО одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и ингибиторов JAK одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и антиинтерлейкиновых агентов одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и агентов против ФНО одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и ингибиторов JAK одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и антиинтерлейкиновых агентов одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и ингибиторов JAK одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и антиинтерлейкиновых агентов одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и антиинтерлейкиновых агентов одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и аминосалицилатов одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и кортикостероидов одному пациенту, введение антиинтегриновых агентов и агентов против ФНО одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и ингибиторов JAK одному и тому же пациенту и введение антиинтегриновых агентов и антиинтерлейкиновых агентов одному и тому же пациенту.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более антибиотиками. Примеры комбинированной терапии одним противовоспалительным лекарственным средством в комбинации с антибиотиками включают в себя, без ограничений: введение аминосалицилатов и метронидазола одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и метронидазола одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и метронидазола одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и метронидазола одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и метронидазола одному и тому же пациенту, введение антиинтерлейкиновых агентов и метронидазола одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту и введение антиинтерлейкиновых агентов и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более иммуномодуляторами. Примеры комбинированной терапии одним противовоспалительным лекарственным средством в комбинации с иммуномодулятором включают в себя, без ограничений: введение аминосалицилатов и азатиоприна (AZA) одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и AZA одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и AZA одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и AZA одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и AZA одному и тому же пациенту, введение антиинтерлейкиновых агентов и AZA одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и циклоспорина

одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение антиинтерлейкиновых агентов и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и 6-меркаптопурина (6 МР) одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и 6 МР одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и 6 МР одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых агентов и 6 МР одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и 6 МР одному и тому же пациенту, введение антиинтерлейкиновых агентов и 6 МР одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов и метотрексата одному и тому же пациенту, введение кортикостероидов и метотрексата одному и тому же пациенту, введение агентов против ФНО и метотрексата одному и тому же пациенту, введение антиинтегриновых средств и метотрексата одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и метотрексата одному и тому же пациенту и введение антиинтерлейкиновых средств и метотрексата одному и тому же пациенту.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более антибиотиками. Примеры комбинированной терапии одним иммуномодулятором в комбинации с одним антибиотиком включают в себя, без ограничений, введение AZA и метронидазола одному и тому же пациенту, введение циклоспорина и метронидазола одному и тому же пациенту, введение 6 МР и метронидазола одному и тому же пациенту, введение метотрексата и метронидазола одному и тому же пациенту, введение AZA и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение циклоспорина и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение 6 МР и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту, введение ингибиторов JAK и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту и введение метотрексата и ципрофлоксацина одному и тому же пациенту.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более антибиотиками и одним или более противовоспалительными препаратами. Примеры комбинаций таковых включают в себя, без ограничений, введение агента против ФНО, ципрофлоксацина и AZA одному и тому же пациенту, введение анти-IL агента, метронидазола и 6 МР одному и тому же пациенту, введение JAKi, ципрофлоксацина и циклоспорина одному и тому же пациенту, введение аминосалицилатов, метронидазола и метотрексата одному и тому же пациенту, и введение кортикостероидов, ципрофлоксацина и AZA одному и тому же пациенту.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение двух или более антибиотиков. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение двух или более иммуномодуляторов.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение



применение одного или более обезболивающих средств в комбинации с одной или более добавками, содержащими кальций и витамин D. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одной или более добавок, содержащих железо, в комбинации с одной или более добавками, содержащими кальций и витамин D.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами,

нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более противовоспалительных лекарственных средств в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает использование одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя

применение одного или более лекарственных средств против ФНО в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более средствами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеаз. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение голимумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более анти-IL лекарственных средств в комбинации с

одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более лекарственных средств анти-IL в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более средствами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеаз. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение устекинумаба в комбинации с одним или более агентами,

нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более ингибиторов JAK в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более

антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более антибиотиков в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию гранулоцитов и диапедез. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на адгезию агранулоцитов и диапедез. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на путь остеоартрита. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает

применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток при ревматоидном артрите. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на фиброз печени и активацию звездчатых клеток печени. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на ингибирование матричных металлопротеиназ. В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию атеросклероза. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию рака мочевого пузыря. В определенных вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на роль паттерн-распознающих рецепторов при распознавании бактерий и вирусов. В других вариантах осуществления комбинированная терапия включает в себя применение одного или более иммуномодуляторов в комбинации с одним или более агентами, нацеленными на сигнализацию HMGB1.

В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения, лечения и/или предупреждения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК), которые включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, ведении пациента или предупреждении, терапевтически или профилактически эффективного количества противовоспалительного лечения ВЗК, например, агентов, подавляющих активность фактора некроза опухолей (ФНО). В одном варианте осуществления способ представляет собой способ лечения воспалительного заболевания или родственного расстройства. В одном варианте осуществления способ представляет собой способ ведения пациента с воспалительным заболеванием или родственным расстройством. В одном варианте осуществления способ представляет собой способ предупреждения воспалительного заболевания или родственного расстройства. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой болезнь Крона. В одном варианте осуществления воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) представляет собой язвенный колит.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, у которого диагностировано воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), с помощью одного или более противовоспалительных средств. В одном варианте осуществления разнообразных способов, предложенных в настоящем документе, способы включают введение субъекту с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) одного или более противовоспалительных средств. В другом варианте осуществления разнообразных способов, предложенных в настоящем

документе, способы включают введение субъекту, для которого определено, что он отвечает на противовоспалительное лечение, одного или более противовоспалительных средств, применяя способы, предложенные в настоящем документе.

Таким образом в других вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

а. прогнозирование ответа субъекта на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

(ii) определение паттерна панели биомаркеров, причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на противовоспалительное лечение; и

б. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

а. прогнозирование ответа субъекта на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

(ii) определение паттерна панели биомаркеров, причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на

противовоспалительное лечение; и

b. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, для которого определено, что он не отвечает на противовоспалительное лечение ВЗК, одним или более противовоспалительными средствами. В одном варианте осуществления разнообразных способов, предложенных в настоящем документе, способы включают введение субъекту, для которого определено, что он отвечает на противовоспалительное лечение, одного или более противовоспалительных средств, применяя способы, предложенные в настоящем документе.

Таким образом в других вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

a. прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента, не ответившего на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутаза 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

(ii) определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

(iii) определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа; и

b. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

a. прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента, не ответившего на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую металлоредуктазу STEAP4 (STEAP4) и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы,

состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

(ii) определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

(iii) определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа; и

b. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

В дополнительных вариантах осуществления панель биомаркеров для способа лечения субъекта, предложенного в настоящем документе, включает в себя СМТМ2, С5АР1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPA, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3. В некоторых вариантах осуществления пробу получают до того, как субъект получал противовоспалительное лечение. В определенных вариантах осуществления предложенный в настоящем документе зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты. В одном варианте осуществления зонд представляет собой нуклеиновую кислоту. В других вариантах осуществления зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50. С учетом идей и указаний, предложенных в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что описание в настоящем документе включает в себя способы лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), противовоспалительным лечением ВЗК, включающие в себя приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с зондом или набором зондов, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления паттерн панели биомаркеров, предложенных в настоящем документе, определяют по формуле: (a) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (b) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы. В определенных вариантах осуществления уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР). В других вариантах осуществления праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO.

46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52. С учетом идей и указаний, предложенных в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что описание в настоящем документе включает в себя способы лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), противовоспалительным лечением ВЗК, включающие определение паттерна панели биомаркеров с помощью любого из методов, описанных выше.

В дополнительном варианте осуществления прогностических субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию. В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента не имеющего ответа на противовоспалительное лечение ВЗК, и введение субъекту комбинированной терапии, содержащей два или более терапевтических средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D. В дополнительном варианте осуществления комбинированная терапия включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1. С учетом идей и указаний, предложенных в настоящем документе, специалисту в данной области будет понятно, что описание, предложенное в настоящем документе, включает в себя способы лечения субъекта, для которого прогнозируют, что субъект будет представлять собой пациента, не ответившего на лечение, с использованием разнообразных комбинаций одного или более лекарственных средств, описанных выше.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), дополнительно включающий введение субъекту одного или более из противовоспалительных средств ВЗК. В дополнительных вариантах осуществления предложенное в настоящем документе противовоспалительное лечение включает в себя, без ограничений, аminosалицилаты, кортикостероиды, агенты против фактора некроза опухолей (ФНО), антиинтегриновые агенты, ингибиторы JAK и антиинтерлейкиновые агенты. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более аminosалицилатов. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой сульфасалазин. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой мезаламин. В одном варианте осуществления изобретения аminosалицилат представляет собой олсалазин. В одном

варианте осуществления изобретения аминосалицилат представляет собой балсалазид. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более кортикостероидов. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой преднизон. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой преднизолон. В одном варианте осуществления кортикостероид представляет собой метилпреднизолон. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой будесонид. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более препарат, подавляющий активность фактора некроза опухолей (ФНО). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой инфликсимаб (Remicade). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой адалимумаб (Humira). В одном варианте осуществления агент против ФНО представляет собой голимумаб (Simponi). В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более антиинтегриновых агентов. В одном варианте осуществления агент антиинтегриновый агент представляет собой ведолизумаб. В одном варианте осуществления агент антиинтегриновый агент представляет собой натализумаб. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более ингибиторов JAK. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы JAK представляют собой ингибиторы против одного или более из четырех JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой филготиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой пефицитиниб. В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой тофацитиниб (Xeljanz/Jakvinus). В одном варианте осуществления ингибитор JAK представляет собой упадацитиниб. В одном варианте осуществления противовоспалительное лечение представляет собой один или более антиинтерлейкиновых агентов. В некоторых вариантах осуществления антиинтерлейкиновые (IL) агенты включают в себя, без ограничений, один или более агентов анти-IL-1, агентов анти-IL-6, агентов анти-IL-10, агентов анти-IL-13, агентов анти-IL-17, агентов анти-IL-12/23 или агентов анти-IL-23. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой VI 655066. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой бриакинумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой гуселкумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой тилдракизумаб. В одном варианте осуществления агент анти-IL представляет собой устекинумаб (Stelara).

В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает прогнозирование ответа на основании одной или более других характеристик субъекта. В одном варианте осуществления характеристикой являются уровни белка. В другом варианте осуществления характеристикой является микробиом кишечника. В другом варианте осуществления характеристикой является гистология субъекта. В другом варианте осуществления характеристикой являются клинические характеристики субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта через по меньшей мере 6 недель после лечения ВЗК. В другом варианте осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта более чем через 6 недель после лечения ВЗК. В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта через 30 недель после лечения ВЗК. В определенных вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта более чем через 30 недель после лечения ВЗК. В других вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта через 50 недель после лечения ВЗК. В некоторых вариантах осуществления способ, предложенный в настоящем документе, дополнительно включает измерение ответа на лечение ВЗК у субъекта более чем через 50 недель после лечения ВЗК.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил по меньшей мере одну терапию, выбранную из группы, состоящей из: ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6 меркаптопурина (6 MP), или субъект продемонстрировал кортикостероидную зависимость. В некоторых вариантах осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил анти-интегриновые средства. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил ведолизумаб. В другом варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил натализумаб. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил кортикостероиды. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил преднизон. В другом варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил преднизолон. В другом варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил метилпреднизолон. В одном вариантах осуществления у субъекта ранее проявилась кортикостероидная зависимость. В другом вариантах осуществления у субъекта ранее проявилась зависимость от преднизона. В одном вариантах осуществления у субъекта ранее проявилась зависимость от преднизолона. В другом вариантах осуществления у субъекта ранее проявилась зависимость от метилпреднизолона. В некоторых вариантах реализации субъект ранее потерпел неудачу или не переносил иммуномодуляторы. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил AZA. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил 6 MP. В одном варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил циклоспорин. В другом варианте осуществления субъект ранее потерпел неудачу или не переносил метотрексат.

Панель биомаркеров позволяет определить подгруппы пациентов с различными ответами на различные виды терапии ВЗК, что может быть пригодным многими способами, включая снижение уровня воздействия на пациентов неэффективных способов лечения, достижение более высоких частот ответа и возможность лечения пациентов, для которых

предсказывают отсутствие ответа на альтернативные виды терапии для избежания поэтапного прогона через менее эффективные способы лечения. Панель биомаркеров можно дополнительно применять для других целей, таких как стратификация пациентов в клинических исследованиях, уменьшение размера выборки в доказательствах концепции за счет исключения пациентов, для которых прогнозируют отсутствие ответа на лечение (NR), и уравнивание групп лечения в клинических исследованиях, гарантируя, что в обеих группах одинаково представлены пациенты, не ответившие на лечение.

### **Наборы**

Композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, зонды, антитела, аффитела, нуклеиновые кислоты и/или аптамеры. В некоторых вариантах осуществления, композиции могут обнаруживать уровень экспрессии (например, мРНК или уровень белка) панели биомаркеров в биологической пробе.

Любая из композиций может быть предложена в форме набора или смеси реагентов. В качестве примера, меченые зонды могут быть предложены в наборе для обнаружения панели биомаркеров. Наборы могут включать все компоненты, необходимые или достаточные для анализов, которые могут включать, без ограничений, реагенты для обнаружения (например, зонды), буферы, контрольные реагенты (например, положительные и отрицательные контроли), реагенты для амплификации, твердые подложки, метки, руководства по инструкциям и т. п. В определенных вариантах осуществления набор содержит набор зондов для панели биомаркеров и твердую подложку для иммобилизации набора зондов. В определенных вариантах осуществления набор содержит набор зондов для панели биомаркеров, твердую подложку и реагенты для обработки тестируемой пробы (например, реагенты для выделения белка или нуклеиновых кислот из пробы).

В одном варианте осуществления в настоящий документ включен набор для прогнозирования ответа на лечение у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). В других вариантах осуществления набор содержит набор отдельных зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3). В другом варианте осуществления набор содержит набор отдельных зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере STEAP4 и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-

подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

В другом варианте осуществления набор содержит набор отдельных зондов, способных обнаруживать все биомаркеры, выбранных из группы, состоящей из CKLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (CMTM2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3). В определенных вариантах осуществления набор дополнительно содержит терапевтический агент.

#### ПРИМЕРЫ

##### **Пример 1: Идентификация и уточнение прогностической сигнатуры экспрессии гена ответа против ФНО у пациентов с ВЗК**

В этом примере прогностическая сигнатура экспрессии генов ответа против ФНО была впервые определена в исследовании инфликсимаба ACT1 (Remicade, химерное моноклональное антитело против фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )), а затем подтверждена и уточнена в исследовании PURSUIT голимумаба (Simponi®, моноклональное антитело против TNF- $\alpha$ ) для пациентов с ЯК.

Сигнатуру экспрессии генов вначале определяли в сравнительном анализе инфликсимаба ACT1, взятом у подгруппы из 22 пациентов, которые согласовали участие в необязательном подисследовании биопсии (Arijs, et al., Gut., 2009, 58: 1612-1619). Общую РНК экстрагировали, а затем анализировали с помощью матриц Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 (Thermo Fisher Scientific's Affymetrix, г. Санта-Клара, штат Калифорния). Исходную экспрессию генов оценивали на способность отличать неделю 8 у пациентов, ответивший на лечение (n=12), от пациентов, не ответивших на лечение (n=10). Набор из 109 наборов зондов значительно отличался на исходном уровне между пациентами, ответившими и не ответившими на лечение (кратность изменения > 2, P < 0,05). Панель из 109 наборов зондов позволила предсказать эффект на неделе 8 с > 90% чувствительностью и специфичностью.

Прогностическую панель из 109 наборов зондов, картированных с 81 уникальным геном, затем ретроспективно проверяли в независимой когорте, исследовании PURSUIT голимумаба (Sandborn, et al., Gastroenterology 2014, 146: 85-95), с использованием

экспрессии генов в пробах биопсии пациента 59, собранных на исходном уровне. Голимумаб представляет собой моноклональное антитело IgG1k человека, специфичное к человеческому фактору некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), которое проявляет несколько гликоформ с молекулярными массами от около 150 до 151 кДа. Панель набора зондов 109 была способна прогнозировать ответ заживления слизистой на неделе 6 в PURSUIT (n=59) с площадью под кривой ( $AUC_{ROC}$ ), равной 0,762.

Затем в том же исследовании голимумаба PURSUIT уточняли прогностическую панель из 109 наборов зондов. 13-Генная сигнатура (Таблица 1) достигла максимальной площади под кривой зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC) ( $AUC_{ROC}$ ) для прогнозирования ответа на заживление слизистой оболочки на неделе 6 ( $AUC_{ROC}$  0,768). 13-Генная сигнатура называется сигнатурой молекулярного прогнозирования (MPS). Эти гены представляли биологические процессы, связанные с воспалительной реакцией, окислительным стрессом и подвижностью клеток, причем у пациентов, не ответивших на заживлении слизистой оболочки, наблюдали более высокую исходную экспрессию этих генов по сравнению с пациентами, ответившими на заживление слизистой оболочкой.

**Таблица 1.** Гены, включенные в панель MPS

Обозначение гена	Название гена
<i>cmtm2</i>	СКLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий 2
<i>c5ar1</i>	комплемент C5a рецептора 1
<i>fgf2</i>	фактор 2 роста фибробластов
<i>gk</i>	глицеринкиназа
<i>hgf</i>	фактор роста гепатоцитов
<i>il1rn</i>	антагонист рецептора интерлейкина 1
<i>lilra2</i>	лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A2
<i>nampt</i>	никотинамид-фосфорибозилтрансфераза
<i>pappa</i>	паппализин 1
<i>sncx</i>	синуклеин альфа
<i>sod2</i>	супероксиддисмутаза 2, митохондриальная
<i>steap4</i>	металлоредуктаза STEAP4
<i>zbed3</i>	цинковый палец BED-типа, содержащий 3

**Пример 2:** Сигнатура экспрессии генов для прогнозирования ответа

**голимумаба на фазе 2а открытого исследования пациентов с язвенным колитом**

Открытое исследование 103 пациентов фазы 2а, получавших лечение голимумабом, с ЯК средней и тяжелой степени (PROgECT) (Telesco SE, et al., Gastroenterology, 2018 Oct., 155(4):1008-1011.e8; и № ClinicalTrials.gov no. составляет NCT01988961, описание каждой из ссылок полностью включено в настоящий документ путем ссылки) разрабатывали и проводили для подтверждения того, что MPS можно использовать для прогнозирования того, у каких пациентов будут достигнуты заживление слизистой оболочки, клинический ответ и клиническая ремиссия на 6 и 30 неделях лечения. Цели апостериорного анализа заключались в подтверждении точности MPS для прогнозирования устойчивого заживления слизистой оболочки, устойчивого клинического ответа и устойчивой клинической ремиссии (устойчивые конечные показатели определяли как ответившие соответствующему критерию ответа в обеих неделях 6 и 30).

Материалы и способы

Дизайн исследования: У соответствующих целям настоящего изобретения пациентов диагностировали ЯК (по меньшей мере в течение 3 месяцев) и активность умеренного и тяжелого заболевания, определяемую как балл по шкале Мейо от 6 до 12 включительно, при этом балл по эндоскопической подшкале  $\geq 2$  (на основании подшкале по эндоскопической хирургии, присвоенного центральным экспертом). Пациенты имели недостаточный ответ или не имели переносимости 1 или более из следующих традиционных видов терапии: пероральные 5-аминосалицилаты, пероральные кортикостероиды, азатиоприн и/или 6-меркаптопурин; или они были зависимыми от кортикостероидов (т. е. неспособны лечить кортикостероидами без рецидива симптомов ЯК).

Все пациенты, включенные в данное исследование, получали одобренный режим индукционной дозы подкожного (п/к) голимумаба: 200 мг на неделе 0 (исходный уровень) и 100 мг на неделе 2. На неделе 6 и после этого до недели 50 пациенты получали поддерживающую дозу п/к голимумаба, которая была одобрена для ЯК в стране (либо 100 мг каждые 4 недели [один раз в 4 недели], либо 50 мг один раз в 4 недели), в которой пациенту вводили лечение. В тех странах, в которых голимумаб не был одобрен для пациентов с ЯК, применяли поддерживающую дозу 100 мг один раз в 4 недели. После скрининга в течение 8 недель фаза лечения в рамках исследования составляла 50 недель, после чего следовало наблюдение в течение 8 недель безопасности с последним посещением безопасности на неделе 58 (Фиг. 1). Пациенты, получавшие перорально 5-аминосалицилаты или иммуномодуляторы (6-меркаптопурин, азатиоприн и метотрексат) на момент введения в исследование, сохраняли свою назначенную дозу стабильной на протяжении всего исследования (если не требовалось уменьшение или прекращение приема дозы из-за токсичности или необходимости медицинской помощи). Пациенты, принимающие пероральные кортикостероиды (в максимальной дозе 40 мг), сохраняли назначенную дозу стабильной до недели 6, после чего дозу можно было снизить по усмотрению исследователя.

Оценка в рамках исследования: Для оценки активности заболевания рассчитывали баллы по шкале Мейо на исходном уровне, на неделе 6 и на неделе 30. Критерии отбора для пациента на исходном уровне и анализ эффекта лечения на неделе 6 и неделе 30 были основаны на подшкале, предоставленной центральным экспертом, выбранным из группы из 3 независимых центральных экспертов, которые не имели информации о числе пациентов и их посещениях. Назначенные эндоскопические оценки были основаны на худших результатах, определенных для кишечника в ходе эндоскопической процедуры. Пациентов с высоким риском рака толстой кишки оценивали с помощью колоноскопии; Ректороманоскопия была приемлемой для всех остальных пациентов. Для оценки ректального кровотечения и частоты стула использовали средний подбалл по результатам последних последовательных 3 дней до визита в исследовании.

Обработка проб биопсии для прогностических анализов: Пробы биопсии (собранные от 15 до 20 см от края ануса), взятые при скрининге, использовали для извлечения общей РНК и измерения уровней экспрессии MPS с использованием платформы кПЦР QuantStudio (Thermo Fisher Scientific, г. Уолтем, штат Массачусетс, США) с праймерами, перечисленными в Таблице 2. Для каждого пациента генерировали балльную оценку сигнатуры на основании MPS.

Анализ проб биомаркеров: Пробы сыворотки собирали на исходном уровне и на неделях 6, 30 и 50 для анализа концентраций С-реактивного белка (СРБ). Пробы кала собирали на исходном уровне и на неделях 6, 30 и 50 для определения концентрации фекального лактоферрина и кальпротектина.

Анализ проб для исследования фармакокинетики и иммуногенности: Пробы сыворотки собирали на исходном уровне и на неделях 6, 30 и 50 для анализа концентраций голимумаба. Сывороточный голимумаб обнаруживали с использованием валидированного электрохемилюминесцентного анализа с наименьшей количественно определяемой концентрацией 0,039 мкг/мл. Пробы крови для обнаружения антител к голимумабу (с использованием валидированного иммуноанализа с непереносимостью лекарственного средства) собирали на исходном уровне и на неделях 6, 30 и 50. Пациентов классифицировали как положительных, если антитела обнаруживали в любой момент в пробе сыворотки.

Оценки безопасности: В течение всего исследования регистрировали неблагоприятные явления (АЕ), включая инфекции и реакции в месте инъекции, клинические лабораторные тесты и сопутствующее применение лекарственных средств.

Статистические способы: Для всех получавших лечение пациентов кратко изложили демографические и исходные характеристики заболевания. Анализы эффективности проводили на основании всех получавших лечение пациентов, и для получавших лечение пациентов с измерением биомаркеров на исходном уровне проводили анализы биомаркеров. Результаты анализа безопасности обобщали для всех получавших лечение пациентов. Первичная гипотеза заключалась в том, что  $AUC_{ROC}$  MPS для прогнозирования заживления слизистой оболочки (подшкала при эндоскопии 0 или 1) на неделе 6 будет

значительно выше 0,5 (что указывает на лучшую точность, чем вероятность; более высокое значение  $AUC_{ROC}$  отражает более высокую прогностическую способность).

Таблица 2. ПЦР-последовательности MPS и последовательности зондов для кПЦР

Название гена	Мишень или стандартный образец	Идентификатор анализа кПЦР	Последовательность зонда	Последовательность прямого праймера.	Последовательность обратного праймера.
GK_JC1	Мишень	AID1URP	CACGATGGAGCGGTTTG AA (SEQ ID NO: 14)	TCATCACAGCTTTCTTCCAT GTAGA (SEQ ID NO: 15)	ATTAATGCGGAGGAAAGT (SEQ ID NO: 16)
FGF2_JC1	Мишень	AIX01J5	CAAAGGAGTGTGTGCTA ACCGTTA (SEQ ID NO: 17)	АСACTCATCCGТАACACAT TTAGAAGC (SEQ ID NO: 18)	TGGCTATGAAGGAAGATG (SEQ ID NO: 19)
HGF	Мишень	Hs00900073_m1	CAAGTGCAAGGACCTAC G (SEQ ID NO: 20)	CGAGCATGACATGACTCCT GAAAAT (SEQ ID NO: 21)	CCATCTGGATTTTCGGCAGT AATTTT (SEQ ID NO: 22)
ZBED3	Мишень	Hs00995410_m1	CCCGCACGCTTTAAAT (SEQ ID NO: 23)	ACAGGGACCCCAGAATCCT T (SEQ ID NO: 24)	GCTCGCCACTCCTCATTCT G (SEQ ID NO: 25)
CMTM2	Мишень	Hs00376242_g1	CAGCCCAAACCTCCG (SEQ ID NO: 26)	GGGCACGCTGAGATCAAGA TT (SEQ ID NO: 27)	GAGGACAACAGTATCATTG CAGCTA (SEQ ID NO: 28)
NAMPT	Мишень	Hs00237184_m1	CGACTCCTACAAGGTTA C (SEQ ID NO: 29)	CAGAAGCCGAGTTCAACAT CCT (SEQ ID NO: 30)	GCTTGTGTTGGGTGGATAT TGTTTA (SEQ ID NO: 31)
IL1RN	Мишень	Hs00893626_m1	CTGGAGGCAGTTAACAT C (SEQ ID NO: 32)	CTGTGTCAAGTCTGGTGAT GAGA (SEQ ID NO: 33)	CTGTTCTCGCTCAGGTCAG T (SEQ ID NO: 34)
LILRA2_JC1	Мишень	AIFASXX	CAGCCACAATCACTCAT CAGAGTA (SEQ ID NO: 35)	GGTTTGCTGTAGGCTCCTGT CA (SEQ ID NO: 36)	TGACCCCCTGGAGCT (SEQ ID NO: 37)
SNCA	Мишень	Hs00240906_m1	CTCAGCCACTGTTGC (SEQ ID NO: 38)	GGAGGGAGTGGTGCATGGT (SEQ ID NO: 39)	CATTTGTCACTTGCTCTTTG GTCTT (SEQ ID NO: 40)

Название гена	Мишень или стандартный образец	Идентификатор анализа кПЦР	Последовательность зонда	Последовательность прямого праймера.	Последовательность обратного праймера.
C5AR1_CLT	Мишень	AIAAZ80	GGCAGGAGGGACCTTCG A (SEQ ID NO: 41)	GGGTGGTATAATTGAAGGA GTTC (SEQ ID NO: 42)	CCAGGAGACCAGAACAT (SEQ ID NO: 43)
PAPPA	Мишень	Hs01032305_m1	ACACTCCGACCCTATGG C (SEQ ID NO: 44)	GCAGTGCCCTGATGGCTAT (SEQ ID NO: 45)	GATGATGGACTCGCTGTTG TG (SEQ ID NO: 46)
SOD2	Мишень	Hs01553554_m1	CTCCCCTTTGGGTTCTC (SEQ ID NO: 47)	GGACAAACCTCAGCCCTAA CG (SEQ ID NO: 48)	AGTCACGTTTGATGGCTTC CA (SEQ ID NO: 49)
STEAP4	Мишень	Hs01026582_m1	TCGGCAGGTGTTTGTG (SEQ ID NO: 50)	GTCAGGAGCACTGGATGCA A (SEQ ID NO: 51)	CTTGGCTTTGCTGTCATTTT CA (SEQ ID NO: 52)
PUM1_A4	Эталон	Hs00472881_m1	CTGAATGATCTGATGTTC CC (SEQ ID NO: 53)	GGTGATCAATGGCGAGACA GT (SEQ ID NO: 54)	GGTCTTCTCTGCACCATGA TTGG (SEQ ID NO: 55)
GUSB_A4	Эталон	Hs99999908_m1	CGTCGGTGACTGTTC (SEQ ID NO: 56)	CTCATTTGGAATTTTGCCGA TT (SEQ ID NO: 57)	CCGAGTGAAGATCCCCTTT TTA (SEQ ID NO: 58)
HPRT1_A4	Эталон	Hs02800695_m1	TCAGTCCTGTCCATAATT A (SEQ ID NO: 59)	GCTGAGGATTTGGAAAGGG TGTTTA (SEQ ID NO: 60)	CCTTCATCACATCTCGAGC AAGAC (SEQ ID NO: 61)
IPO8_A2	Эталон	Hs00914041_m1	CAGATACAAGCTAAGGA ATATA (SEQ ID NO: 62)	TGCCCTTGCTCTTCAGTCTT TAATT (SEQ ID NO: 63)	GGCCTCACATGTGGCTTCA (SEQ ID NO: 64)

Кривую ROC строили, откладывая истинно положительную долю (чувствительность) в зависимости от ложноположительной доли (1 – специфичность) на основании результатов, полученных с помощью MPS, используя все возможные пороговые значения положительности MPS (Hajian-Tilaki, J. Intern. Med., 2013, 4: 627-635).  $AUC_{ROC}$  оценивали с использованием непараметрического подхода для определения точности MPS для прогнозирования клинического исхода интересующей эффективности (заживление слизистой оболочки, клиническая ремиссия или клинический ответ) (Hanley, et al., Radiology, 1982, 143: 29-36). Предложено расчетное значение  $AUC_{ROC}$  вместе с его 1-сторонним 95% ДИ и р-значением (нулевая гипотеза:  $AUC_{ROC}$  0,5).

В рамках первичного анализа чувствительность (с доверительным интервалом 95% [ДИ] и P) и специфичность с использованием предварительно заданных порогов (порог А: 3,8234 [оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью] и порогом В: 1,0000 [оптимальное положительное прогностическое значение]). Анализы, аналогичные проведенным для основного конечного показателя, проводили для вспомогательных конечных показателей, которые включают точность MPS для прогнозирования клинического ответа на неделях 6 и 30, клиническую ремиссию на неделях 6 и 30 и заживление слизистой оболочки на неделе 30. Анализы не были скорректированы на множественность.

Для суммирования большинства данных использовали описательную сводную статистику, такую как n, среднее, медианное значение и SD для непрерывных переменных, а также числа и процентные доли для дискретных переменных. Для оценки  $AUC_{ROC}$ , его 1-стороннего 95% ДИ и ассоциированного P использовали непараметрическую статистику U критерия Манна-Уитни.

Сывороточная концентрация голимумаба: Для анализов на неделе 6 взаимосвязи между сывороточной концентрацией голимумаба и MPS у субъектов, включенных в анализы MPS, использовали следующие категории: Квартиль 1 ( $\leq 0,84$  мкг/мл), квартал 2 ( $> 0,84$  и  $\leq 1,80$  мкг/мл), квартал 3 ( $> 1,80$  и  $\leq 3,45$  мкг/мл) и квартал 4 ( $> 3,45$  мкг/мл).

#### Результаты

Заживление слизистой оболочки, клинический ответ и клиническая ремиссия: Из 103 пациентов в анализ эффективности было включено 99 пациентов (4 пациента из 1 участка были исключены из анализа эффективности из-за проблем с приверженностью лечению). На неделе 6 после завершения индукционной фазы у 24,2% (24/99) пациентов наблюдали заживление слизистой оболочки, тогда как клиническую ремиссию наблюдали у 13,1% (13/99) пациентов. Приблизительно половина пациентов (52,5% [52/99]) достигла клинического ответа на неделе 6.

На неделе 30 аналогичные доли пациентов достигали заживления слизистой оболочки (28,3% [28/99]) и клинического ответа (48,5% [48/99]), как и наблюдали на неделе 6; клиническую ремиссию наблюдали у почти в два раза большего числа пациентов (22,2% [22/99]). Устойчивое заживление слизистой оболочки было достигнуто у 14,1% (14/99) пациентов, тогда как устойчивый клинический ответ и клиническая ремиссия были

достигнуты у 30,3% (30/99) и 5,1% (5/99) пациентов, соответственно. Устойчивые конечные показатели определяли как отвечающие соответствующему критерию ответа в обеих неделях 6 и 30. Медианный балл по шкале Мейо оставался на уровне 6 в течение всего исследования.

Основной конечный показатель. Кривую зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (ROC) для MPS генерировали для заживления слизистой на основании доли истинно положительных и ложноположительных результатов на неделе 6. Значение  $AUC_{ROC}$  составляло 0,688 ( $P=0,002$ ; Таблица 3), указывая на то, что точность MPS выше вероятности прогнозирования заживления слизистой оболочки на неделе 6. Применяли два порога (порог А: -3,8234; Порог В: 1,0000) для деления пациентов на две части: на пациентов, ответивших на заживление слизистой оболочки или не ответивших (см. Статистические методы для объяснения выбора порога). Анализ, основанный на пороге А, показал более высокую чувствительность: 1,000, с нижней границей 95% доверительного интервала (ДИ), равного 0,878,  $P < 0,001$ , и низкой специфичностью, равной 0,186. Анализ, основанный на пороге В, также показал более высокую чувствительность: 0,870, с нижней границей 95% ДИ, равного 0,696,  $P < 0,001$ , и низкой специфичностью, равной 0,343.

Дополнительные конечные показатели. Кроме того, MPS прогнозировал заживление слизистой оболочки на неделе 30 ( $AUC_{ROC}$ : 0,671,  $P=0,006$ , нижняя граница ДИ 95%: 0,569; Таблица 3). Напротив, кривые ROC для клинического эффекта на неделях 6 и 30 и для клинической ремиссии на неделе 6 показали, что точность прогнозирования не была лучше, чем вероятность (Таблица 3). Прогнозирование клинической ремиссии на неделе 30 показало положительную тенденцию ( $AUC_{ROC}$ : 0,633,  $P=0,059$ ; Таблица 3).

**Таблица 3.** Прогнозирование основных и дополнительных конечных показателей MPS

Параметр	$AUC_{ROC}$	Нижняя граница 1-стороннего 95% ДИ	1-стороннее $P$ -значение
Неделя 6 (N=93)			
Заживление слизистой оболочки	0,688	0,589	0,002
Клинический ответ	0,520	0,419	0,740
Клиническая ремиссия	0,558	0,429	0,462
Неделя 30 (N=93)			
Заживление слизистой оболочки	0,671	0,569	0,006
Клинический ответ	0,588	0,488	0,148
Клиническая ремиссия	0,633	0,517	0,059

Сокращения:  $AUC_{ROC}$ =площадь под кривой зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений; ДИ=доверительный интервал; MPS=сигнатура молекулярного прогнозирования; N=число пациентов.

Примечание. Из 103 пациентов, получавших лечение, в первичный анализ включали 93 пациентов (4 пациента из 1 участка исключали из-за проблем приверженностью лечению, а 6 пациентов из других участков были исключены из-за недостаточного количества валидных проб биомаркеров).

Апостериорный конечный показатель: Точность MPS для прогнозирования устойчивого заживления слизистой оболочки была выше, чем вероятность (14,1% пациентов;  $AUC_{ROC}$ : 0,750, нижняя граница 95% ДИ: 0,639 и  $P < 0,001$ ), при этом способность прогнозировать устойчивый клинический ответ (30,3% пациентов;  $AUC_{ROC}$ : 0,516, нижняя граница 95% ДИ: 0,403 и  $P=0,811$ ) или устойчивая клиническая ремиссия (5,1% пациентов;  $AUC_{ROC}$ : 0,590, нижняя граница 95% ДИ: 0,333 и  $P=0,565$ ) не была значимой.

Центральный эксперт получил подгруппу пациентов с оценкой при эндоскопии 2, а местный эксперт получил подгруппу пациентов с оценкой 1. За счет ограничения прогностического анализа только тем пациентам в крайних случаях шкалы эндоскопии (оценка при эндоскопии=0 или 3) можно лучше предсказать конечный показатель заживления слизистой оболочки по MPS. Таким образом, был проведен апостериорный анализ для демонстрации того, что удаление пациентов с оценками 1 и 2 повысит точность MPS при прогнозировании ответа на заживление слизистой оболочки. Всего 44 пациентов соответствовали критериям для данного анализа (n=9 пациентов с оценкой 0 при эндоскопии на неделе 6; n=35 пациентов с оценкой 3 при эндоскопии на неделе 6). MPS обладал способностью прогнозировать заживление слизистой оболочки в данной подгруппе пациентов с  $AUC_{ROC}$  0,778 (нижняя граница 95% ДИ: 0,626).

Провели дополнительный апостериорный анализ для определения того, связаны ли сывороточные концентрации голимумаба с прогностической эффективностью MPS. На неделе 6 пациентов разделяли на квартили на основании их сывороточных концентраций лекарственного средства. Значение  $AUC_{ROC}$  на основании MPS было получено отдельно для каждого квартиля. Однако не существовала единообразная тенденция к предположению, что низкие концентрации лекарственного средства в сыворотке способствовали низкой специфичности MPS (Таблица 4). Кроме того, долю пациентов, которые были ложноположительными на неделе 6 (пациенты, для которых согласно MPS предсказывали ответ на заживление слизистой оболочки, но которые не ответили на лечение), оценивали с точки зрения концентраций лекарственного средства в сыворотке на неделе 6. Было обнаружено большее количество ложноположительных пациентов в 2 квартилях с более низкой дозой по сравнению с 2 квартилями с более высокой дозой; эта тенденция была статистически значимой.

Наконец, пациентов, у которых наблюдали антитела к лекарственному средству до посещения на неделе 30, исключали из MPS прогноза заживления слизистой оболочки на неделе 30. Всего 71 пациент соответствовал критериям для данного анализа. MPS

обладал способностью прогнозировать заживление слизистой оболочки в данной подгруппе пациентов с  $AUC_{ROC}$  0,670 (нижняя граница 95% ДИ: 0,547).

**Таблица 4.** Прогнозирование MPS (порог  $V=1,0000$ ) заживления слизистой оболочки на неделю 6 ФК кватриля

	Квартиль 1	Квартиль 2	Квартиль 3	Квартиль 4
$AUC_{ROC}$	0,818 (0,603, 0,946)	0,579 (0,362, 0,775)	0,833 (0,621, 0,954)	0,675 (0,445, 0,857)
Чувствительность	1,000 (0,852, NaN)	0,800 (0,588, 0,934)	1,000 (0,852, NaN)	0,778 (0,552, 0,925)
Специфичность	0,364 (0,176, 0,588)	0,211 (0,073, 0,424)	0,600 (0,377, 0,796)	0,231 (0,080, 0,458)

Квартиль 1 ( $\leq 0,84$  мкг/мл), квартиль 2 ( $> 0,84$  и  $\leq 1,80$  мкг/мл), квартиль 3 ( $> 1,80$  и  $\leq 3,45$  мкг/мл) и квартиль 4 ( $> 3,45$  мкг/мл)

Сокращения:  $AUC_{ROC}$ =площадь под кривой зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений; MPS=сигнатура молекулярного прогнозирования; N=число пациентов; NaN=не представляет собой число; ФК=фармакокинетика;

#### Заключение

Исследование PROgECT показало способность панели генных транскриптов, измеренной в ходе биопсии толстой кишки, прогнозировать ответ на заживление слизистой оболочки голimumабом у пациентов с ЯК умеренной и тяжелой степени. Прогностическую эффективность MPS исследовали путем оценки  $AUC_{ROC}$ , и результаты показали, что MPS был статистически значительно лучше, чем вероятность прогнозирования заживления слизистой в обеих неделях 6 и 30. Фактором, определяющим общие показатели эффективности MPS, была высокая чувствительность панели. Однако специфичность MPS была ниже в PROgECT, чем в соответствии с PURSUIT, что отражает высокую частоту ложноположительных результатов или передозировку пациентов, ответивших на заживление слизистой оболочки.

Несмотря на низкую специфичность MPS при прогнозировании у пациентов, ответивших на лечение в данном исследовании, MPS продемонстрировал высокую точность при прогнозировании у не ответивших на лечение пациентов, что отражено высоким отрицательным прогностическим значением (NPV), равным 0,85. Это исследование продемонстрировало первый перспективно подтвержденный прогностический биомаркер, который мог бы точно определять отдельную подгруппу пациентов, ответивших на терапию против ФНО.

**Пример 3: Применение MPS для определения пациентов, не ответивших на терапию голimumабом в Японии**

Исследование PURSUIT-J (NCT01863771) (Hibi, et al., J. Gastroenterol, 2017, 52: 1101-1111) представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное

исследование фазы 3 для оценки безопасности и эффективности поддерживающей терапии голимумаба у субъектов из Японии с умеренным и тяжелым ЯК. MPS применяли к исходным данным по экспрессии генов, полученным в японском исследовании, для прогнозирования заживления слизистой оболочки на 6 неделе.

#### Методы и материалы

У каждого пациента на исходном уровне отбирали две пробы биопсии толстой кишки и хранили в RNALater (Qiagen). Экстракцию РНК проводили на модуле QIASymphony SP, и пробы элюировали в объеме 100 мкл. Образцы подвергали анализу посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) на системе QuantStudio Dx с использованием панели генов, включающей в себя 13 генов, содержащих MPS. Все пробы обрабатывали в биологических повторностях. После контроля качества на анализ поступало в общей сложности 35 проб биопсии, представляющих 18 пациентов.

Для каждого пациента вычисляли показатель MPS на основании исходных уровней экспрессии 13 генов, как описано выше. Порог -3,8234 (порог А, который максимально увеличивал сумму чувствительности и специфичности) или 1,0000 (порог В, который максимально увеличивал положительное прогностическое значение) применяли для деления пациентов на две части: ответивших и не ответивших на лечение слизистой оболочки, как описано в примере 2. Кривую ROC строили, откладывая истинно положительную долю (чувствительность) в зависимости от ложноположительной доли (1-специфичность) на основании результатов, полученных с помощью MPS, используя все возможные пороговые значения положительности MPS. Площадь под кривой ROC ( $AUC_{ROC}$ ) оценивали с использованием непараметрического подхода для определения точности MPS для прогнозирования заживления слизистой оболочки. Вычисляли показатели эффективности, включая чувствительность, специфичность, PPV и NPV.

#### Результаты

Сравнение японской когорты по сравнению с когортой PROgECT в примере 2 показало, что эти два набора данных имеют сходное распределение экспрессии 13 генов, содержащих MPS (Фиг. 2), демонстрируя обобщаемость анализа и позволяя использовать тот же самый порог для определения пациентов, ответивших и не ответивших на лечение. NPV MPS был высоким в когорте японской когорте, что подтверждает предыдущее открытие в независимой когорте, что MPS является высокоточным инструментом для различения отдельной подгруппы пациентов, не ответивших на голимумаб, перед лечением.

Как описано выше, MPS испытывали во множестве дополнительных групп клинических исследований, включая исследования в примерах 1 и 2. В Таблице 5 приведены сводные данные по эффективности MPS во всех исследованиях с применением терапии антагонистами ФНО, оцененной на сегодняшний день.

Эффективность MPS для прогнозирования заживления слизистой оболочки на неделе 6 лечения в японской когорте Японии давало значение  $AUC_{ROC}$  0,79 (0,55, 1,00), чувствительности 0,63 (0,31, 0,86), специфичности 0,80 (0,49, 0,94) и NPV 0,73 (Таблица 5).

Этот NPV сопоставим с наблюдаемыми значениями в начальных исследованиях, использованных для установления MPS.

**Таблица 5.** Оценивали прогностическую эффективность MPS во всех клинических исследованиях

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	Число пациентов с доступными и данными по экспрессии генов	% пациентов, истинно ответивших на лечение слизистой оболочки	% пациентов, для которых прогнозировал и ответ на лечение слизистой оболочки	AUC	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
ACT1	22	54,55%	59,10%	0,92 (0,80, 1,00)	0,83 (0,55, 0,95)	0,7 (0,40, 0,89)	0,77 (0,50, 0,92)	0,78 (0,45, 0,94)
PURSUIT-SC	59	47,50%	52,50%	0,76 (0,63, 0,89)	0,79 (0,60, 0,90)	0,71 (0,53, 0,84)	0,71 (0,53, 0,84)	0,79 (0,60, 0,90)
PROgECT	93	24,73%	70,97%	0,69 (0,57, 0,81)	0,87 (0,68, 0,95)	0,34 (0,24, 0,46)	0,30 (0,21, 0,42)	0,89 (0,72, 0,96)
PURSUT-J	18	44,44%	38,88%	0,79 (0,55, 1,00)	0,63 (0,31, 0,86)	0,80 (0,49, 0,94)	0,71 (0,36, 0,92)	0,73 (0,43, 0,90)

Сноски:

- Порог MPS=1,0000
- Конечный показатель, прогнозируемый посредством MPS, представляет собой заживление слизистой на неделе 6 для всех исследований, за исключением ACT1 (слизистый и гистологический ответ на неделе 8)
- В японском исследовании MPS применяли к 35 пробам биопсии, представляющим

18 уникальных пациентов.

#### **Пример 4А: Прогностическая эффективность MPS при применении Stelara для лечения болезни Крона**

##### Методы и материалы

Всего собирали 326 проб биопсии кишечника перед лечением от 306 пациентов, включенных в клиническое исследование Stelara® (устекинумаб) при болезни Крона, у которых ранее не проводили терапия против ФНО. Устекинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1к к субъединице p40 цитокинов IL-12 и IL-23. Экстрагировали РНК, и пробы профилировали на платформе Fluidigm BioMark HD с использованием панели, включающей 13 генов. Пробы, представляющие 144 пациентов, отбирали из терминального отдела подвздошной кишки и из прямой кишки 162. Пропущенные и высокие данные (>25 циклов) удаляли из матрицы данных. Пробы нормализовали по входному количеству и усредняли технические повторности. Значения > 30 циклов удаляли, а данные нормализовали к стандартным образцам генов. Балльную оценку сигнатуры получали на основе уровней экспрессии генов, содержащих прогнозирующую модель на основе 13 генов.

Прогностическую эффективность 13-генной модели оценивали отдельно в пробах из подвздошной и прямой кишки. В пробах из прямой кишки у пациентов, получавших лечение препаратом, 13-генная модель смогла предсказать эндоскопическое улучшение на 8 неделе с площадью под кривой зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (AUC), равной 0,64 (Таблица 6). В то время как в пробах из прямой кишки у пациентов-плацебо величина AUC составляла только 0,51 и, следовательно, не была значительно лучше, чем вероятность. В пробах подвздошной кишки 13-генная модель была способна прогнозировать эндоскопический ответ на неделе 8 с AUC 0,64 и отрицательным прогностическим значением (NPV), равным 0,85.

**Таблица 6.** Показатели эффективности 13-генной сигнатуры в пробах из прямой кишки, получавших лекарственное средство, по отношению к 4 конечным показателям (эндоскопический ответ, эндоскопическое улучшение, клинический ответ по данным CDAI и клиническая ремиссия)

	Эндоскопический ответ WK8	Эндоскопическое улучшение WK8	Клинический ответ WK8	Клиническая ремиссия WK8
AUC	0,56 (0,44, 0,67)	0,64 (0,52, 0,75)	0,48 (0,37, 0,59)	0,49 (0,39, 0,60)
Чувствительность	0,55 (0,43, 0,67)	0,6 (0,48, 0,71)	0,02 (0,00, 0,07)	0,49 (0,38, 0,59)
Специфичность	0,58 (0,46, 0,70)	0,64 (0,52, 0,75)	1,00 (0,96, NaN)	0,59 (0,48, 0,69)
PPV	0,33 (0,23, 0,45)	0,67 (0,55, 0,77)	1,00 (0,96, NaN)	0,43 (0,32, 0,53)
NPV	0,78 (0,66, 0,86)	0,57 (0,45, 0,68)	0,42 (0,32, 0,53)	0,65 (0,54, 0,74)
Пороговое значение	31,5422	30,0589	40,5491	31,9711

Частота ответа	20/73	40/73	53/91	35/91
----------------	-------	-------	-------	-------

Кроме того, 13-генную сигнатуру применяли к клинической когорте бионаивных пациентов, подвергшихся лечению Stelara. Всего для анализа было доступно 179 проб, представляющих 63 уникальных пациентов. Сигнатура продемонстрировала значение AUC 0,77 для прогнозирования эндоскопического ответа на 8 неделе в пробах подвздошной кишки у пациентов, получавших лекарственное средство.

Эти результаты показали, что прогностическая 13-генная сигнатура может переходить с ЯК на болезнь Крона, от пациентов с бионеудачей до бионаивных пациентов, и от терапии против ФНО на блокаду IL-12/23.

#### **Пример 4В: Прогностическая эффективность MPS при применении Stelara для лечения ЯК**

##### Методы и материалы

Всего было собрано 551 проб биопсии толстой кишки перед лечением от 551 уникальных пациентов, включенных в клиническое исследование Stelara® (устекинумаб) при умеренном или тяжелом язвенном колите. Экстрагировали РНК, и пробы профилировали на платформе Fluidigm BioMark HD с использованием панели, включающей 13 генов. Пропущенные и высокие данные (>25 циклов) удаляли из матрицы данных. Пробы нормализовали по входному количеству и усредняли технические повторности. Значения > 30 циклов удаляли, а данные нормализовали к четырем стандартным образцам генов. Балльную оценку сигнатуры получали на основе уровней экспрессии генов, содержащих прогнозирующую модель на основе 13 генов.

Прогностическую эффективность 13-генной модели оценивали отдельно в пробах, обработанных лекарственным средством, и плацебо. 13-Генная модель была способна прогнозировать эндоскопический ответ на неделе 8 с площадью под кривой зависимости чувствительности от частоты ложноположительных заключений (AUC) 0,71 у пациентов, получавших лечение лекарственным средством, и AUC 0,70 у пациентов, получавших плацебо (Таблица 7). Прогностическая эффективность 13-генной модели сходна у когорты, получавшей лекарственное средство, и группы, получавшей плацебо. 13-Генная модель также смогла предсказать клиническую ремиссию на неделе 8 с AUC 0,70 у получавших лечение субъектов, но не у субъектов, получавших плацебо. Низкий процент клинических излучателей на 8 неделе (6%) у субъектов, получавших плацебо, может способствовать низкому значению AUC 0,57.

**Таблица 7.** Показатели эффективности 13-генной сигнатуры в пробах толстой кишки по отношению к 3 конечным показателям (эндоскопический ответ, клинический ответ и клиническая ремиссия)

	Устекинумаб			Плацебо		
	Эндоскопический ответ WK8	Клинический ответ WK8	Клиническая ремиссия WK8	Эндоскопический ответ WK8	Клинический ответ WK8	Клиническая ремиссия WK8

AUC	0,71 (0,66, 0,77)	0,59 (0,53, 0,65)	0,70 (0,63, 0,78)	0,70 (0,60, 0,80)	0,60 (0,51, 0,69)	0,57 (0,40, 0,75)
Чувствительность	0,86 (0,76, 0,92)	0,65 (0,58, 0,72)	0,84 (0,70, 0,93)	0,70 (0,51, 0,85)	0,64 (0,50, 0,76)	0,60 (0,26, 0,88)
Специфичность	0,49 (0,43, 0,55)	0,50 (0,42, 0,58)	0,45 (0,40, 0,51)	0,45 (0,37, 0,54)	0,46 (0,37, 0,55)	0,43 (0,35, 0,51)
PPV	0,33 (0,27, 0,40)	0,61 (0,54, 0,67)	0,19 (0,14, 0,15)	0,21 (0,13, 0,30)	0,37 (0,27, 0,47)	0,06 (0,02, 0,12)
NPV	0,92 (0,87, 0,96)	0,55 (0,47, 0,63)	0,95 (0,90, 0,98)	0,88 (0,78, 0,94)	0,72 (0,60, 0,82)	0,95 (0,87, 0,99)
Частота ответа	0,23 (83/364)	0,54(197/364)	0,13(49/364)	0,17(30/176)	0,33 (58/176)	0,06 (10/176)

Прогностическую эффективность 13-генной сигнатуры для эндоскопического ответа на неделе 8 также оценивали посредством статуса биологической неудачи. Более высокие значения AUC и NPV наблюдали как у получавших лекарственное средство, так и у получавших плацебо субъектов с биологической неудачей в анамнезе по сравнению с субъектами, у которых отсутствовала биологическая неудача в анамнезе (Таблица 8). Специфичность была выше у субъектов, у которых были биологические неудачи, по сравнению с субъектами, у которых не было биологических неудач (0,55 и 0,43 у получавших лечение пациентов, соответственно).

**Таблица 8.** Показатели эффективности 13-генной сигнатуры при прогнозировании эндоскопического ответа на неделе 8 посредством статуса биологической неудачи

	Бионеудача		Биологическая удача	
	Устекинумаб	Плацебо	Устекинумаб	Плацебо
AUC	0,75 (0,66, 0,85)	0,80 (0,66, 0,95)	0,67 (0,59, 0,76)	0,63 (0,49, 0,77)
Чувствительность	0,87 (0,70, 0,96)	0,78 (0,40, 0,97)	0,85 (0,72, 0,93)	0,67 (0,43, 0,85)
Специфичность	0,55 (0,46, 0,63)	0,55 (0,43, 0,67)	0,43 (0,35, 0,52)	0,34 (0,23, 0,47)
PPV	0,28 (0,19, 0,38)	0,17 (0,07, 0,32)	0,38 (0,29, 0,47)	0,23 (0,13, 0,36)
NPV	0,95 (0,89, 0,99)	0,95 (0,85, 0,99)	0,88 (0,77, 0,94)	0,77 (0,59, 0,90)
Частота ответа	0,17 (31/183)	0,11 (9/85)	0,29 (52/181)	0,23 (21/91)

Примечание. Пороговое значение = -3,84

Сравнение когорты Stelara по сравнению с когортой PROgECT в примере 2 и когортой PURSUIT-J в примере 3 показало, что эти три набора данных имеют сходное распределение экспрессии 13 генов, содержащих MPS (Фиг. 2), демонстрируя обобщаемость анализа и позволяя использовать тот же самый порог для выявления пациентов, ответивших и не ответивших на лечение.

Эти результаты показали, что прогностическая 13-генная сигнатура может переходить с ЯК на болезнь Крона, от пациентов с бионеудачей до бионаивных пациентов, и от терапии против ФНО на блокаду IL-12/23 (т. е. Stelara).

**Пример 5: Характеризация молекулярного профиля прогностических пациентов, не ответивших на лечение в исследовании PROgECT**

Молекулярный профиль прогностических пациентов, не ответивших на лечение в исследовании PROgECT из примера 2 характеризовали с использованием данных экспрессии генов и микробиомы.

Методы и материалы

Микроматричный анализ: 82 проб РНК из проб биопсии толстой кишки, собранных на исходном уровне (26 прогностически пациентов, не ответивших на лечение слизистой, 56 прогностических пациентов, ответивших на лечение) из исследования PROgECT, анализировали на матрицах Affymetrix HG-U133 Plus 2.0. Наборы зондов нормализовали с использованием алгоритма надежного усреднения по нескольким массивам (RMA) (Irizarry, et al., *Biostatistics*, 2003, 4: 249-64). Дифференциальную экспрессию генов осуществляли с применением LIMMA (Ritchie, et al., *Nucleic Acids Res*, 2015, 43: e47). Вариационный анализ набора генов (GSVA (Hanzelmann, et al., *BMC Bioinformatics*, 2013, 14: 7)) проводили в рамках профиля заболевания ЯК (Li, et al., *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 2018, 66) и отличительных особенностей сигнатур из базы данных сигнатур (MSigDB release 6.1, (Liberzon, et al., *Cell Syst*, 2015, 1: 417-25)). Анализ функционального обогащения проводили с помощью анализа Ingenuity Pathway Analysis (IPA; Ingenuity Inc., г. Чикаго, штат Иллинойс).

Анализ микробиома 16S Пробы кала собирали у 82 пациентов на исходном уровне (26 прогностических пациентов, не ответивших на лечение слизистой оболочки, 56 прогностических пациентов, ответивших на лечение слизистой оболочки) из исследования PROgECT и замораживали при -80 градусах. Геномную ДНК (гДНК) экстрагировали из проб кала, используя набор DNeasy® PowerSoil® НТР 96 (Qiagen) в соответствии с инструкциями производителя. Библиотеки 16S рРНК создавали с использованием установленных праймеров и протоколов (Kozich, et al., *Appl. Environ. Microbiol.*, 2013, 79: 5112-20). Очищенные библиотеки проверяли и количественно оценивали с использованием набора реагентов HT DNA NGS 3K на LabChip GX Touch HT (Perkin Elmer) и впоследствии объединяли в эквимольных концентрациях. Готовые к последовательности пулы библиотек количественно определяли методом количественной ПЦР с использованием набора Library Quantification Kit - Illumina/Rx LOX (Kapa Biosystems) на системе ПЦР в

реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems) в соответствии с инструкциями производителя. Количественно определенные пулы библиотек вместе с PhiX, генерированным Illumina, денатурировали и разводили в соответствии с руководством MiSeq System Denature and Dilute Libraries Guide. Пробы секвенировали с использованием прибора Illumina Miseq с прочтением 2×250 п. н. Область V4 16S рРНК секвенировали с приблизительно 100 000 чтениями на пробу. Последовательности были картированы с вариантами последовательности Amplicon (ASV) с применением DADA2 (Callahan, et al., Nat. Methods, 2016, 13: 581-583). Прямые прочтения обрезали при 240 п. н., обратные чтения обрезали при 160 п. н. и отфильтровывали чтения с максимальной ожидаемой ошибкой > 2. Таксономию назначали каждому ASV с использованием классификатора «Ribosomal Database Project» (RDP) (Release 11.5, (Wang, et al., Appl. Environ. Microbiol., 2007, 73: 5261-5267). ASV фильтровали для оценки распространенности 5% с использованием phyloseq (McMurdie, et al., PLoS One, 2013, 8:e61217), и дифференциальную экспрессию ASV оценивали с помощью DESeq2 (Love, et al., Genome. Biol., 2014, 15: 550).

### Результаты

Анализ биомаркеров у пациентов, не ответивших на лечение, предсказывали посредством MPS в PROgECT: Провели сравнение различий в экспрессии генов между прогностическими пациентами, не ответившими на лечение, и прогностическими пациентами, ответившими на лечение, на исходном уровне и выявили 381 достоверно экспрессируемых наборов зондов, представляющих 268 генов (Фиг. 3А, кратность изменения > 2,  $P < 0,05$ ). Анализ пути этих 268 генов показал обогащение у прогностических, не ответивших на лечение пациентов, воспалительных путей, включая «гранулоцитарную адгезию/агранулоцитарную адгезию и диапедез», «Остеоартритный путь», «фиброз печени», «роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток в ревматоидном артрите» и «роль паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов» (Таблица 9).

**Таблица 9.** Лучшие 10 изобретательских путей с использованием генов, по-разному экспрессируемых у прогностических пациентов, не ответивших на лечение (N=26), и прогностических пациентов, ответивших на лечение (N=57).

Канонические изобретательские пути	- log(p-значение)
Гранулоцитарная адгезия и диапедез	24,1
Агранулоцитарная адгезия и диапедез	16,2
Остеоартритный путь	12,2
Роль макрофагов, фибробластов и эндотелиальных клеток в ревматоидном артрите	10,6

Активация печеночного фиброза/звездчатых клеток печени	10,2
Ингибирование матриксных металлопротеаз	9,31
Сигнализация атеросклероза	8,55
Сигнализация рака мочевого пузыря	7,94
Роль паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов	7,17
Сигнализация HMGB1	7,1

Напротив, при сравнении пациентов, истинно не ответивших на лечение, и пациентов, ответивших на лечение, не наблюдали никаких существенных дифференциальных экспрессируемых зондов. Кроме того, для каждого пациента были получены показатели обогащения по шкале GSVA с использованием сигнатур, которые включали гены из MPS, профиль заболевания ЖК (т. е. здорового контроля с заболеванием), гены воспалительного ответа и специфические гены сигнального пути. На Фиг. 3В изображено, что прогностические пациенты, не ответившие на лечение, имели значительно более высокие значения GSVA, чем прогностические пациенты, ответившие на лечение ( $P < 0,05$ ).

У пациентов с ВЗК нарушается регуляция кишечного микробиома, и степень такой дисрегуляции может служить индикатором тяжести заболевания. Сравнение профилей фекального микробиома 16S прогностических пациентов, не ответивших на лечение, и прогностических пациентов, ответивших на лечение, на исходном уровне показало, что альфа-разнообразие (индекс разнообразия Шеннона) существенно не различается (Фиг. 4А). Однако сравнение между двумя популяциями пациентов в численности конкретных бактериальных таксонов позволило получить 22 значительно отличающихся альтернативных вариантов последовательности (ASV,  $FDR < 0,05$ ) (Фиг. 4В).

Результаты показали, что прогностические пациенты, не ответившие на лечение, имеют молекулярные характеристики, отражающие высокую тяжесть заболевания на дисбиоз микроорганизмов и высокие уровни воспалительной активности. Эти результаты дают представление о состоянии заболевания субъектов, не ответивших на лечение, и о выборе вариантов лечения у этих пациентов. Мы предлагаем, что эти субъекты вследствие более высокой тяжести воспаления и тяжелой природы их заболевания будут хорошими кандидатами для терапии с механизмами действия, которые отличаются от традиционных блокаторов цитокинов, таких как средства против ФНО. В альтернативном варианте осуществления такие прогностические субъекты, не ответившие на лечение, могут быть хорошими кандидатами для подходов к комбинированной терапии с применением двух видов терапии с взаимодополняющими механизмами действия. Анализ путей, приведенный

в Таблице 9, предоставляет типы путей, на которые может потребоваться нацеливание у этих субъектов, не ответивших на лечение. Например, терапии, нацеленные на типы клеток, участвующих в повреждении ткани кишечника при ВЗК, такие как фибробласты и клетки эндотелия, могут быть иметь благоприятный эффект для этих субъектов, не ответивших на лечение. Кроме того, способы лечения, нацеленные на пути бактериальной защиты, могут иметь благоприятный эффект. Таким образом, MPS можно использовать для выбора подгруппы пациентов для будущих клинических исследований с применением либо монотерапии, либо комбинированной терапии, нацеленной на эти типы путей.

#### **Пример 6: Прогнозируемая способность подгрупп 13-генного MPS**

Была протестирована способность набора из 13 генов MPS прогнозировать эндоскопическое улучшение в исследовании PURSUIT.

##### Методы и материалы

Данные микроматриц генерировали с использованием матрицы Affymetrix HT HG-U133+ PM и нормализовали способом надежного усреднения по нескольким массивам (RMA). Дублирующие зонды для генов удаляли таким образом, что для представления 13 генов в MPS использовали 13 отдельных зондов (Таблица 10).

**Таблица 10.** Последовательности микроматриц (Affymetrix HT HG-U133+ матрица PM).

<b>SEQ ID NO:</b>	<b>ИД набора зондов</b>	<b>Обозначение гена</b>	<b>Последовательность</b>
1	204422_PM_s_at	FGF2	ATATCTTCTTCAGGCTCTGACAGGC
2	209960_PM_at	HGF	ACTGGTTTTGCAATATAGAGATCAT
3	211100_PM_x_at	LILRA2	GGAAAGAACGTGACCCTGCTGTGTC
4	211546_PM_x_at	SNCA	GAGGGTGTTCTCTATGTAGTGGCTG
5	212657_PM_s_at	IL1RN	GGTACTATGTTAGCCCCATAATTTT
6	215078_PM_at	SOD2	CACATCTTGTTGACTGGAGGCATCT
7	215977_PM_x_at	GK	GTGGAATTCCACTCAGTCATTTGCA
8	220088_PM_at	C5AR1	ATTATGCTTTCTATTTTGAGATCAT
9	224941_PM_at	PAPPA	GTCTACTTAAGACTTCTGGTCATTT
10	225987_PM_at	STEAP4	GTGCTTTGGGCGAACTGTATTCSTT
11	229967_PM_at	CMTM2	CCATCTTGAGGCTTATCATCACCAT
12	235109_PM_at	ZBED3	AAAACCATGCTTTCCTTGATTTCTC
13	243296_PM_at	NAMPT	AGATCTGAGACTACCTCGAGGAGT A

##### Результаты

Всего было выявлено 31 пациентов, не ответивших на лечение, и 28 пациентов,

ответивших на лечение по состоянию на неделю 6. Логистическую регрессионную модель строили с использованием 13 генов MPS или подгруппы из 13 генов для прогнозирования эндоскопического улучшения. Полная 13-генная модель могла бы предсказать эндоскопическое улучшение с площадью под кривой (AUC) 0,78 (Таблица 11). Сокращение модели до 8 генов (0,77) или до 4 генов (0,73) не привело к резкому снижению точности модели (Таблица 11). Построение модели с отдельными генами для прогнозирования эндоскопического улучшения по-прежнему давало значение AUC более 0,7 (Таблица 11).

**Таблица 11.** Прогнозируемая способность подгрупп 13-генного MPS

Гены в модели	AUC
13 генов	0,78
8 генов (IL1RN, NAMPT, STEAP4, HGF, SNCA, SOD2, GK, C5AR1)	0,77
4 генов (IL1RN, NAMPT, STEAP4, HGF)	0,73
4 генов (IL1RN, PAPPA, NAMPT, LILRA2)	0,73
IL1RN	0,72
PAPPA	0,70

Эти результаты показывают, что наборы генов, состоящие из менее чем 13 генов, все еще обладают прогностической способностью к эндоскопическому улучшению.

#### **Пример 7: Эффективность 13-генной MPS в пробах периферической крови**

Цель данного исследования заключалась в проверке того, можно ли использовать периферическую кровь пациентов для прогнозирования ответа на лечение с использованием 13-генной MPS.

В исследовании PURSUIT пробы крови объемом 2,5 мл отбирали на 0 неделю (до лечения) с использованием пробирок PAXgene. После отбора пробы крови хранили при 80°C до выделения РНК. Общую РНК плюс миРНК экстрагировали с помощью набора PAXgene Blood RNA MDx Kit плюс индивидуальный реагент BM3 (№ по кат. 762431, партия 136255926) в соответствии с инструкциями производителя (Qiagen Inc., г. Валенсия, штат Калифорния, США). Вкратце, пробирки PAXgene с РНК в крови инкубировали при комнатной температуре приблизительно 2 ч перед экстракцией. После центрифугирования в течение 10 мин при 3000-5000 x g осадок ресуспендировали в 290 мкл буферного раствора BR1 с 35 мкл протеиназы К. остальные процедуры выполняли на универсальной системе BioRobot Universal System. Образцы РНК амплифицировали с помощью системы для амплификации РНК NuGEN Ovation RNA V2-цельного кровяного раствора (NuGEN, г. Сан-

Карлос, штат Калифорния, США) и очищали с помощью магнитных гранул Agencourt RNAClean (Agencourt, г. Беверли, штат Массачусетс, США) на роботизированном приборе Caliper SciClone. Мечение выполняли с помощью модуля NuGEN Encore Biotin Module (NuGEN). Пробы гибридизировали с планшетами Affymetrix GeneChip HT HGU133+ PM 96-Array (Affymetrix, г. Санта-Клара, штат Калифорния, США, № по кат. 901262, партия 413123) в течение 16 часов при температуре 48°C в соответствии с протоколом производителя, за исключением того, что ТМАС (раствор хлорида тетраметиламмония) заменяли на ТМАС (раствор хлорида тетраметиламмония) в буфере для гибридизации. Матрицы промывали и окрашивали на станции Affymetrix GeneChip Array Station, затем сканировали на сканере HTAPS.

После контроля качества было выявлено 11 генов из панели из 13 генов, которые присутствовали в наборе данных крови PURSUIT. Поскольку недостаточно данных для возможности построения надежных моделей (66 субъектов), на основе фактических данных генерировали еще 34 синтетических субъектов и моделирование выполняли на основе в целом 66 фактических и 34 точек синтетических данных. Всего было построено 35 разных моделей и была выбрана наиболее эффективная модель. Эффективность модели тестировали с использованием 5-кратной рамки перекрестного подтверждения.

Наилучшей моделью был классификатор, основанный на правилах (Фиг. 5). Сначала алгоритмы аппроксимируют модели, основанной на правилах, путем аппроксимации общей стимулируемой модели (GBM) к входным данным. Затем деревья GBM извлекали в виде простых двоичных правил, а набор входных данных кодировали в виде 0/1 двоичных переменных, что указывает, действительно ли это правило для данной точки ввода. После кодирования данных с помощью правил алгоритм аппроксимирует L1-выбранную (Lasso) логистическую регрессионную модель с использованием правил в качестве входных данных и мишени в качестве выходных данных. Для прогнозирования новых данных его сначала кодировали с помощью правил, а затем применили коэффициенты из логистической регрессионной модели.

В PURSUIT чувствительность данной модели составляла 0,98, удельная способность составляла 0,59, положительное прогностическое значение составляло 0,75, а отрицательное прогностическое значение составляло 0,96. Эти результаты показывают, что возможно перенести эффективность MPS из ткани (биопсии толстой кишки) в кровь.

#### **Пример 8: Методология расчета показателя MPS**

Данные по клиническим пробам и контролям (профилированным в трех повторностях) загружали в GenEx для предварительной обработки. Любые значения > 25 циклов удаляли, а данные корректировали по эффективности. Пропущенные точки данных заменяли временным большим значением (100), затем выявляли и удаляли выбросы (стандартное отклонение 0,25, р-значение теста Граббса 0,8).

Технические повторности усредняли, а затем удаляли любые значения > 30. Группу стандартных образцов генов выбрали на основании стабильности их экспрессии в предыдущих когортах и провели анализ наряду с сигнатурой 13 генов. Те же правила

обработки пропущенных значений и выпадающих значений применяли в отношении процесса данных стандартных образцов генов. Значение дельта Cq для сигнатуры 13 генов было получено путем нормализации к стандартным образцам генов. Перед анализом пробы с высокой скоростью потери данных удаляли.

Тест Граббса для выпадающих значений:

$$\frac{|Ct - \bar{Ct}|}{s} > \frac{N-1}{\sqrt{N}} \sqrt{\frac{(t_{\alpha/2N, N-2})^2}{N-2 + (t_{\alpha/2N, 2N})^2}}$$

Данные Delta Cq для проб от пациента инвертировали для анализа (-deltaCq) и PURSUIT 13-генной наивную байесовскую модель (Таблица 12) применяли для расчета показателя сигнатуры для каждого каждой пробы и классифицировали пробы на основании значения порога.

**Таблица 12:** Параметры конфигурации PURSUIT 13-генной наивной байесовской модели

Ген <i>i</i>	XBTEST CD	$x_{i0}$	$x_{i1}$	$s_i$
GK_JC1	GKN	- 0,654555579306452	- 1,130499887107140	0,612446640134252
FGF2_JC1	FGF2N	- 2,100036769532260	- 2,988364540571430	0,986379819909083
HGF	HGFN	- 1,977545671096770	- 2,976187467803570	1,053290489064460
ZBED3	ZBED3N	- 3,485514691338710	- 3,294534637892860	0,376792877109258
CMTM2	CMTM2 N	- 7,783099208661290	- 8,356577307107140	0,774518086020830
NAMPT	NAMPT N	2,541782593500000	1,625816028071430	0,917565448057176
IL1RN	IL1RN	1,743165946919350	0,570590981500000	1,079513997153800
LILRA2_J C1	LILRA2 N	- 2,574509446677420	- 3,695475940142860	1,160264409824710
SNCA	SNCAN	- 1,549037488774190	- 2,211029210928570	0,793532087771329
C5AR1_CL T	C5AR1N	- 2,949766796967740	- 3,945219031071430	0,977955890287082
PAPPA	PAPPAN	-	-	1,084255701977760

		2,016585409370970	3,115274212803570	
SOD2	SOD2N	4,246135594532260	3,435486254553570	0,840541122484868
STEAP4	STEAP4	-	-	
	N	0,814238545048387	1,821983996750000	1,001925281749200

В таблице 12  $x_i$  представляет собой экспрессию  $-\Delta Cq$  гена  $i$ ;  $[x_{i0}, x_{i1}]$  представляют собой групповые средние значения для каждого гена  $i$  в группе T17 пациентов, не ответивших и ответивших на лечение, соответственно;  $s_i$  представляет собой объединенный в пределах дисперсии групп для гена  $i$  и константный член  $\text{LogDetSigma} = -3,77796$ . Приведенные ниже формулы использовали для расчета значения, основанного на средних значениях двух условий ответа.

$$A = \ln(0,5) - 0,5 \times \left( \sum_{i=1}^{13} \left( \frac{x_i - x_{i1}}{s_i} \right)^2 + \text{LogDetSigma} \right)$$

$$B = \ln(0,5) - 0,5 \times \left( \sum_{i=1}^{13} \left( \frac{x_i - x_{i0}}{s_i} \right)^2 + \text{LogDetSigma} \right)$$

Затем  $A$  и  $B$  преобразуют с использованием коэффициента масштабирования, определенного следующими уравнениями:

$$A_{\text{Преобразование}} = \exp(A - \max(A, B))$$

$$B_{\text{Преобразование}} = \exp(B - \max(A, B))$$

Преобразованные значения для  $A$  и  $B$  впоследствии используют для расчета вероятности  $A$  и вероятности  $B$ , где:

$$\Pr(A) = \frac{A_{\text{Преобразование}}}{A_{\text{Преобразование}} + B_{\text{Преобразование}}}$$

$$\Pr(B) = \frac{B_{\text{Преобразование}}}{A_{\text{Преобразование}} + B_{\text{Преобразование}}}$$

Баллы вероятности подвергают окончательному преобразованию в логистическую шкалу для обеспечения более точной оценки аналитических свойств сигнатуры. Приведенные ниже уравнения служат для генерации итоговой преобразованной логикой оценки сигнатуры:

Если  $\Pr(A) < 0,5$

$$\text{Конечная оценка сигнатуры} = (+) \ln \left( \frac{\Pr(A)}{1 - \Pr(A)} \right)$$

Если  $\Pr(A) > 0,5$

$$\text{Конечная оценка сигнатуры} = (-) \ln \left( \frac{\Pr(B)}{1 - \Pr(B)} \right)$$

13-Генная наивная байесовская сигнатура представляет собой вероятностную

модель, в которой балл сигнатуры представляет собой логарифмически преобразованную вероятность соответствия классу пациентов, ответивших на лечение. После расчета конечной оценки сигнатуры ее следует поделить на две части при значении порога.

Специалистам в данной области следует понимать, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции, обладающей признаками изобретения, представленной в настоящем документе. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемых настоящим описанием.

Все процитированные здесь документы включены путем ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК антиинтерлейкином (IL), включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

б. определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на лечение анти-IL.

2. Способ по п. 1, в котором панель биомаркеров содержит СМТМ2, С5АР1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPA, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором пробу получают до лечения субъекта лечением анти-IL.

4. Способ по пп. 1-3, в котором зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

5. Способ по п. 4, в котором зонд представляет собой нуклеиновую кислоту.

6. Способ по п. 4 или 5, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

7. Способ по п. 1-6, в котором паттерн панели биомаркеров определяют посредством: (а) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (б) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы.

8. Способ по п. 7, в котором уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

9. Способ по п. 8, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52

10. Способ по п. 7-9, в котором прогнозируют, что субъект будет чувствительным к лечению анти-интерлейкином (IL) ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели

биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ.

11. Способ по п. 10, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

12. Способ по п. 10, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234.

13. Способ по п. 10, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

14. Способ прогнозирования ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на лечение ВЗК ингибитором JAK (JAKi), включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (CMTM2), компонента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

б. определение паттерна панели биомаркеров;  
причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у пациента ответ на лечение JAKi.

15. Способ по п. 14, в котором панель биомаркеров содержит CMTM2, C5AR1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPA, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3.

16. Способ по п. 14 или 15, в котором пробу получают до лечения субъекта лечением JAKi.

17. Способ по пп. 14-16, в котором зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

18. Способ по п. 17, в котором зонд представляет собой нуклеиновую кислоту.

19. Способ по п. 17 или 18, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

20. Способ по п. 14-19, в котором паттерн панели биомаркеров определяют посредством: (а) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (б) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы.

21. Способ по п. 20, в котором уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

22. Способ по п. 21, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из

SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52

23. Способ по п. 20-22, в котором прогнозируют, что субъект будет чувствительным к лечению JAKi ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ.

24. Способ по п. 23, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

25. Способ по п. 23, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234.

26. Способ по п. 23, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

27. Способ прогнозирования отрицательного ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

28. Способ по п. 27, в котором пробу получают до лечения субъекта противовоспалительным лечением.

29. Способ по п. 27 или 28, в котором зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

30. Способ по п. 29, в котором зонд представляет собой нуклеиновую кислоту.

31. Способ по п. 29 или 30, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO.

47 и SEQ ID NO. 50.

32. Способ по пп. 27-31, в котором уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

33. Способ по п. 32, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52

34. Способ по пп. 27-33, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

35. Способ по пп. 27-34, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234.

36. Способ по пп. 27-34, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

37. Способ прогнозирования отрицательного ответа субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) на противовоспалительное лечение ВЗК, включающий:

а. приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, состоящую из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

б. определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР); и

с. определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа.

38. Способ по п. 37, в котором пробу получают до лечения субъекта противовоспалительным лечением.

39. Способ по п. 37 или 38, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO. 14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

40. Способ по пп. 37-39, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей

из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52.

41. Способ по пп. 37-40, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

42. Способ по пп. 37-41, в котором заранее заданный пороговый уровень равен -3,8234.

43. Способ по пп. 37-41, в котором заранее заданный пороговый уровень равен 1,0000.

44. Способ по пп. 1-43, дополнительно включающий введение субъекту одного или более из противовоспалительного лечения ВЗК.

45. Способ по пп. 27-43, в котором субъекты, не ответившие на лечение, имеют одну или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из высокой тяжести заболевания, микробного дисбиоза и высоких уровней воспалительной активности.

46. Способ по пп. 27-43, в котором субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию.

47. Способ по п. 46, в котором комбинированная терапия включает в себя два или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D.

48. Способ по п. 46, в котором комбинированная терапия включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

49. Способ по п. 27-48, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение, подавляющее активность фактора некроза опухоли (ФНО), лечение ингибитором JAK (JAKi) или лечение антиинтерлейкином (IL).

50. Способ по п. 27-49, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение анти-IL-23 или анти-IL-12/23.

51. Способ по п. 50, в котором лечение анти-IL представляет собой устекинумаб.

52. Способ по пп. 27-49, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение ингибитором JAK.

53. Способ по пп. 27-49, в котором противовоспалительное лечение представляет

собой лечение против ФНО.

54. Способ по п. 53, в котором лечение против ФНО представляет собой голимумаб.

55. Способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

а. прогнозирование ответа субъекта на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3); и

(ii) определение паттерна панели биомаркеров;

причем паттерн панели биомаркеров предсказывает у субъекта ответ на противовоспалительное лечение; и

б. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

56. Способ по п. 55, в котором панель биомаркеров содержит СМТМ2, С5АР1, FGF2, GK, HGF, IL1RN, LILRA2, NAMPT, PAPPA, SNCA, SOD2, STEAP4 и ZBED3.

57. Способ по п. 55 или 56, в котором пробу получают до лечения субъекта противовоспалительным лечением.

58. Способ по пп. 55-57, в котором зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

59. Способ по п. 58, в котором зонд представляет собой нуклеиновую кислоту.

60. Способ по п. 58 или 59, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29, SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

61. Способ по пп. 55-60, в котором паттерн панели биомаркеров определяют посредством: (а) определения исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров у субъекта и (б) определения балльной оценки сигнатуры для каждой пробы.

62. Способ по п. 61, в котором уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

63. Способ по п. 63, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID

NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52

64. Способ по пп. 61-63, в котором прогнозируют, что субъект будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров выше предварительно заданного порогового значения, указывающего на ответ.

65. Способ по п. 64, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

66. Способ по п. 64, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен -3,8234.

67. Способ по п. 64, в котором предварительно заданный пороговый уровень равен 1,0000.

68. Способ лечения субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), включающий:

а. прогнозирование, что субъект будет представлять собой пациента, не ответившего на противовоспалительное лечение ВЗК, включающее:

(i) приведение пробы, полученной от субъекта, в контакт с набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), компонента С5а рецептора 1 (С5АР1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора А2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3);

(ii) определение исходных уровней экспрессии генов панели биомаркеров в пробе; и

(iii) определение балльной оценки сигнатуры для каждой пробы;

причем субъект не будет отвечать на противовоспалительное лечение ВЗК, если балльная оценка сигнатуры панели биомаркеров ниже предварительно заданного порогового значения, указывающего на отсутствие ответа; и

б. введение пациенту терапевтически эффективного количества одного или более противовоспалительных препаратов.

69. Способ по п. 68, в котором пробу получают до лечения субъекта противовоспалительным лечением.

70. Способ по п. 68 или 69, в котором зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

71. Способ по п. 70, в котором зонд представляет собой нуклеиновую кислоту.

72. Способ по п. 70 или 71, в котором зонд выбран из группы, состоящей из SEQ ID NOS. 1-14, SEQ ID NO. 17, SEQ ID NO. 20, SEQ ID NO. 23, SEQ ID NO. 26, SEQ ID NO. 29,

SEQ ID NO. 32, SEQ ID NO. 35, SEQ ID NO. 38, SEQ ID NO. 41, SEQ ID NO. 44, SEQ ID NO. 47 и SEQ ID NO. 50.

73. Способ по пп. 68-72, в котором уровни экспрессии генов определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).

74. Способ по п. 73, в котором праймеры кПЦР выбраны из группы, состоящей из SEQ ID NO. 15, SEQ ID NO. 16, SEQ ID NO. 18, SEQ ID NO. 19, SEQ ID NO. 21, SEQ ID NO. 22, SEQ ID NO. 24, SEQ ID NO. 25, SEQ ID NO. 27, SEQ ID NO. 28, SEQ ID NO. 30, SEQ ID NO. 31, SEQ ID NO. 33, SEQ ID NO. 34, SEQ ID NO. 36, SEQ ID NO. 37, SEQ ID NO. 39, SEQ ID NO. 40, SEQ ID NO. 42, SEQ ID NO. 43, SEQ ID NO. 45, SEQ ID NO. 46, SEQ ID NO. 48, SEQ ID NO. 49, SEQ ID NO. 51 и SEQ ID NO. 52.

75. Способ по пп. 68-74, в котором предварительно заданный пороговый уровень выбран из группы, состоящей из значений от -3,9000 до 1,1000.

76. Способ по пп. 68-75, в котором заранее заданный пороговый уровень равен -3,8234.

77. Способ по пп. 68-75, в котором заранее заданный пороговый уровень равен 1,0000.

78. Способ по пп. 68-77, в котором субъектов, не ответивших на лечение, определяют как кандидатов на комбинированную терапию.

79. Способ по п. 78, в котором комбинированная терапия включает в себя два или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из противовоспалительного лечения, антибиотиков, иммуномодуляторов, противодиарейных лекарственных средств, обезболивающих средств, добавок, содержащих железо, и добавок, содержащих кальций и витамин D.

80. Способ по п. 78, в котором комбинированная терапия включает введение субъекту одного или более агентов, нацеленных на один или более канонических путей, выбранных из группы, состоящей из гранулоцитарной адгезии и диапедеза, агранулоцитарной адгезии и диапедеза, пути остеоартрита, роли макрофагов, фибробластов и клеток эндотелия при ревматоидном артрите, фиброзе печени и активации звездчатых клеток печени, ингибирования матричных металлопротеаз, сигнализации атеросклероза, сигнализации рака мочевого пузыря, роли паттерн-распознающих рецепторов в распознавании бактерий и вирусов и сигнализации HMGB1.

81. Способ по пп. 55-80, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение, подавляющее активность фактора некроза опухоли (ФНО), лечение ингибитором JAK (JAKi) или лечение антиинтерлейкином (IL).

82. Способ по пп. 55-81, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение анти-IL-23 или анти-IL-12/23.

83. Способ по п. 82, в котором лечение анти-IL представляет собой устекинумаб.

84. Способ по пп. 55-81, в котором противовоспалительное лечение представляет собой лечение ингибитором JAK.

85. Способ по пп. 55-81, в котором противовоспалительное лечение представляет

собой лечение против ФНО.

86. Способ по п. 85, в котором лечение против ФНО представляет собой голимумаб.

87. Способ по пп. 1-86, дополнительно включающий прогнозирование ответа на основании одной или более других характеристик субъекта.

88. Способ по п. 87, в котором другие характеристики выбраны из группы, состоящей из уровней белка, микробиома кишечника, гистологических и клинических характеристик субъекта.

89. Способ по любому из пп. 1-88, дополнительно включающий измерение ответа на неделе 6, 30 или 50 лечения или после нее или в любое время между ними.

90. Способ по любому из пп. 1-89, в котором проба представляет собой пробу ткани или пробу крови.

91. Способ по любому из пп. 1-90, в котором ВЗК представляет собой по меньшей мере одно из язвенного колита (ЯК) или болезни Крона (CD).

92. Способ по любому из пп. 1-91, в котором ранее по меньшей мере одна терапия, выбранная из группы, состоящей из ведолизумаба, кортикостероидов, азатиоприна (AZA) и 6-меркаптопурина (6 MP), оказалась неэффективной или непереносимой для субъекта, или у субъекта проявилась кортикостероидная зависимость.

93. Набор для прогнозирования ответа на лечение у субъекта с диагностированным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), причем набор содержит набор изолированных зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобных трансмембранных доменов MARVEL, содержащих 2 (СМТМ2), комплемента C5a рецептора 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

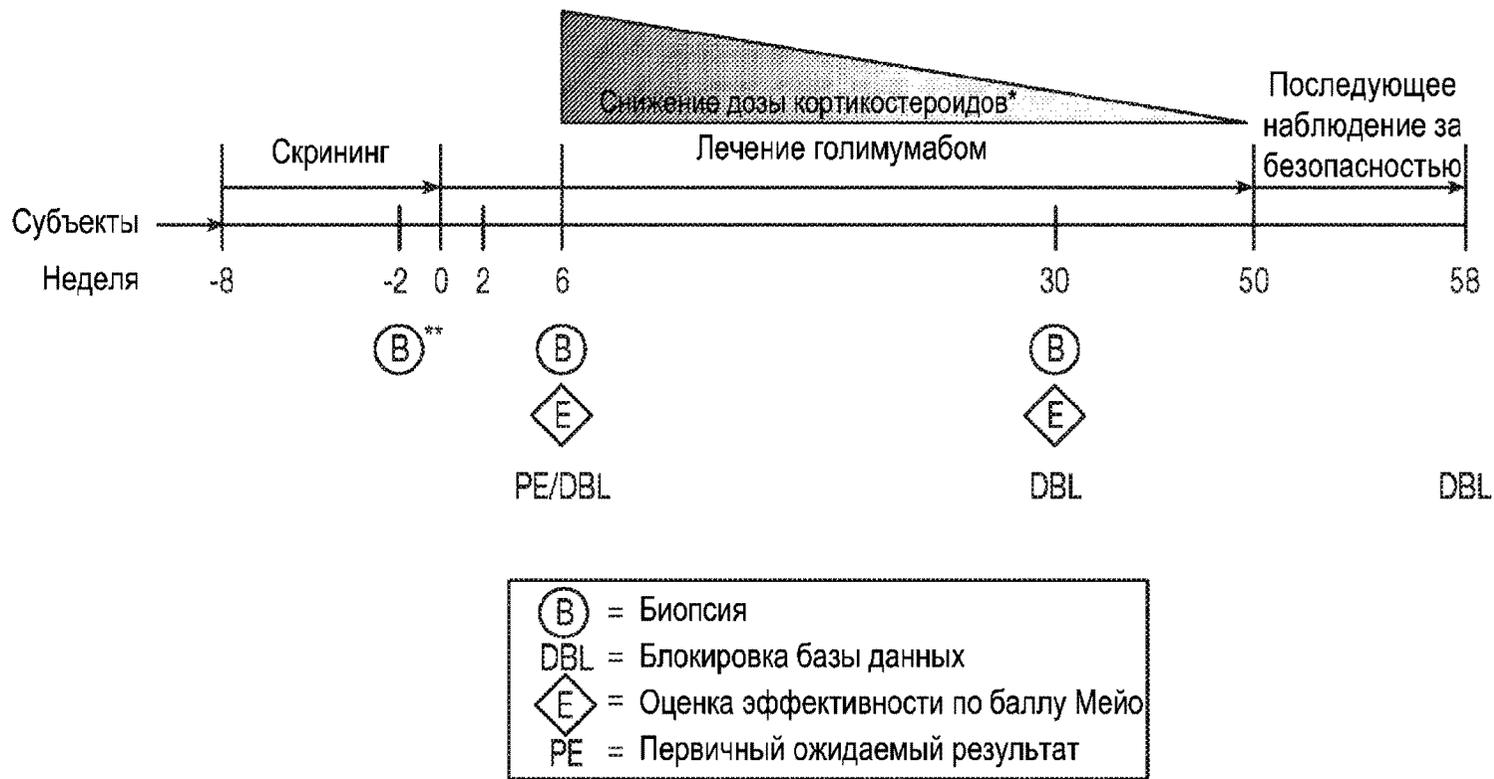
94. Набор по п. 93, причем набор содержит набор отдельных зондов, способных обнаруживать все биомаркеры, выбранных из группы, состоящей из СКLF-подобного трансмембранного домена MARVEL, содержащего 2 (СМТМ2), комплементарного рецептора C5a 1 (C5AR1), фактора роста фибробластов 2 (FGF2), глицеринкиназы (GK), фактора роста гепатоцитов (HGF), антагониста интерлейкинового рецептора 1 (IL1RN), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A2 (LILRA2), никотинамид-фосфорибозилтрансферазы (NAMPT), паппализина 1 (PAPPA), синуклеина альфа (SNCA), супероксиддисмутазы 2, митохондриальной (SOD2), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4) и цинк-пальцевого BED-типа, содержащего 3 (ZBED3).

95. Набор по п. 93 или 94, дополнительно содержащий терапевтический агент.

96. Набор по пп. 93-95, в котором ВЗК представляет собой по меньшей мере одно из

язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (СД).

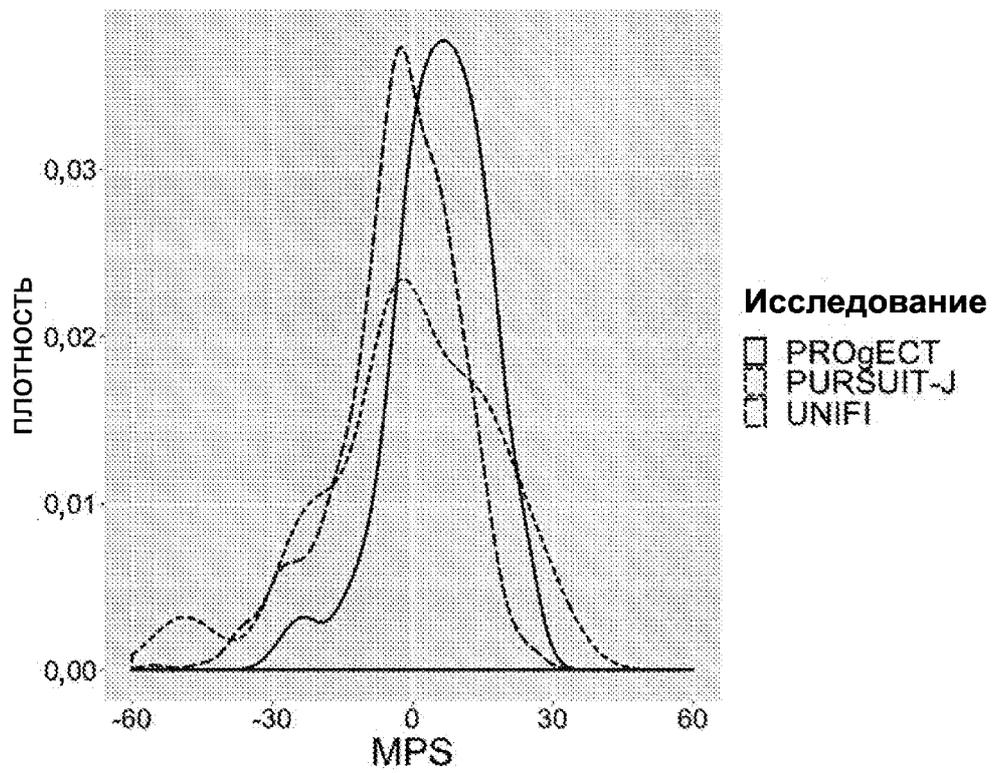
По доверенности



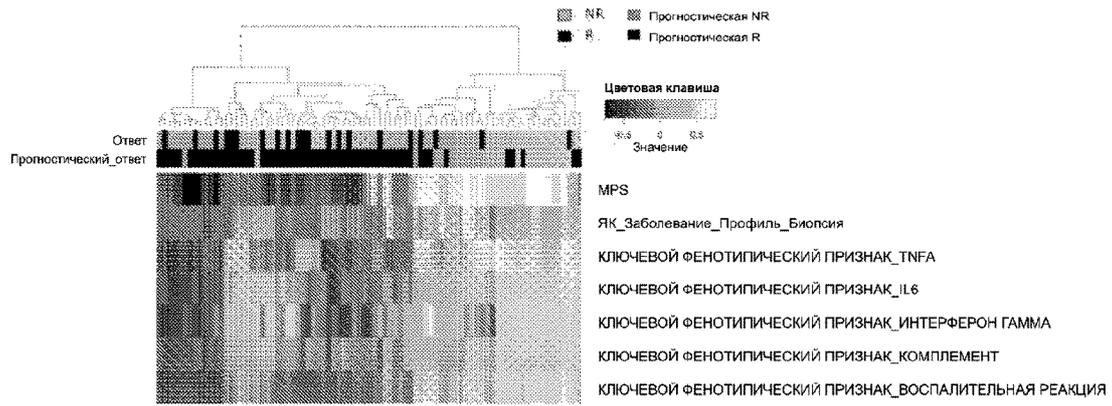
\*Решение о снижении дозы кортикостероидов остается на усмотрение исследователя.

\*\* Биопсию необходимо выполнять во время эндоскопии в течение 2 недель после первого введения исследуемого агента.

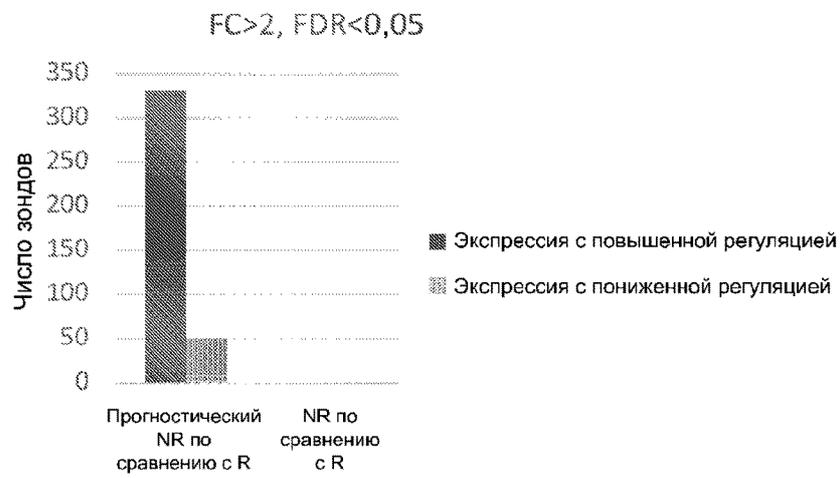
ФИГ. 1



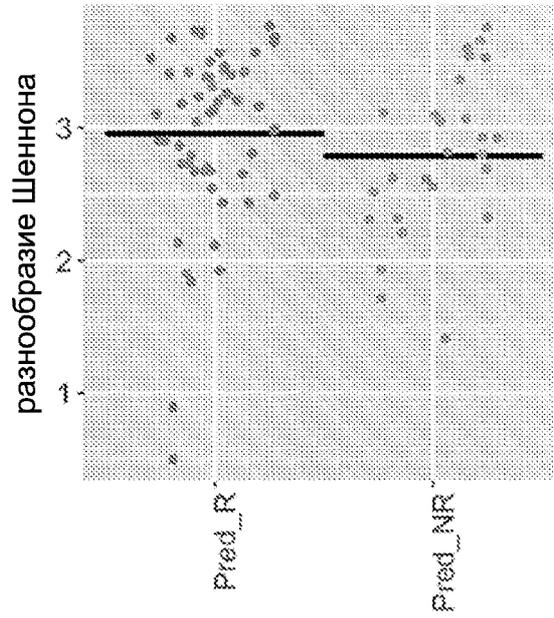
ФИГ. 2



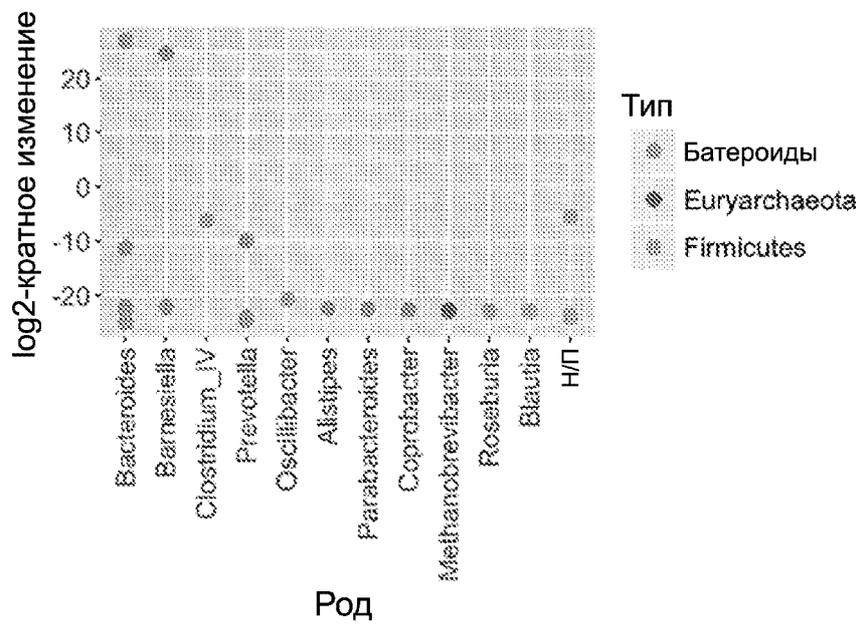
ФИГ. 3А



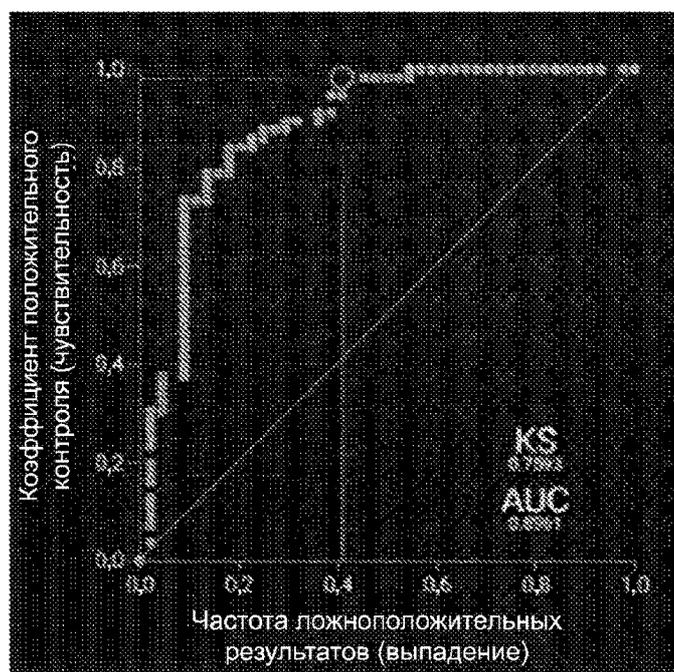
ФИГ. 3В



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В



ФИГ. 5