(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190962 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.28

(22) Дата подачи заявки
2014.08.08

(51) Int. Cl. *A61K 38/05* (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(54) УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ДЛЯ РЕАКЦИИ НА ИНГИБИТОР ПРОТЕАСОМ

(31) **61/863,809; 61/875,954; 62/005,904**
(32) **2013.08.08; 2013.09.10; 2014.05.30**
(33) **US**
(62) **201690354; 2014.08.08**

(71) Заявитель:
ОНИКС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Тач Брайан, Дегенхардт Джеремиа, Лер Андреа, Квей Кевин, Кирк Кристофер Дж. (US)

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

(57) В изобретении предоставлены способы лечения опухоли у субъекта и способы определения схемы лечения для субъекта с опухолью. В образцовых аспектах способы включают измерение уровня экспрессии иммуноглобулина, FCGR2B, гена, перечисленного в табл. 4, или их сочетания. В образцовых аспектах субъект представляет собой субъекта, у которого получали образец, где в образце измеряли уровень иммуноглобулина, FCGR2B, гена, перечисленного в табл. 4, или их сочетания. Кроме того, представлены связанные наборы, машиночитаемые запоминающие среды, системы и способы, реализуемые процессором в компьютере.

202190962 A2

202190962 A2

УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА ДЛЯ РЕАКЦИИ НА ИНГИБИТОР ПРОТЕАСОМ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивают приоритетное преимущество предварительной патентной заявки США № 61/863,809, поданной 8 августа 2013 года, предварительной патентной заявки США № 61/875,954, поданной 10 сентября 2013 года, и предварительной патентной заявки США № 62/005,904, поданной 30 мая 2014 года, каждая из которых включена с помощью ссылки в полном объеме.

ВКЛЮЧЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ, ПОДАННЫХ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ, С ПОМОЩЬЮ ССЫЛКИ

[0002] С помощью ссылки в полном объеме включена машиночитаемый список нуклеотидных/аминокислотных последовательностей, поданный параллельно с настоящим документом и идентифицируемый следующим образом: файл ASCII (текст) 46919680 байтов с названием «40058A_SeqListing.txt», который создан 8 августа 2014 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0003] Данное изобретение относится к области молекулярной биологии и лечения злокачественных опухолей. В некоторых аспектах изобретение относится к определению (например, предсказанию) чувствительности опухоли (например, гематологической опухоли) к лечению ингибитором протеасом. В некоторых других аспектах изобретение относится к способам, которые можно использовать для диагностирования, классификации, определения профиля и лечения злокачественной опухоли.

ПРЕДПОСЫЛКИ

[0004] Множественная миелома (ММ) представляет собой неизлечимое злокачественное новообразование, которое берет начало в плазматических клетках костного мозга, секретирующих антитела. ММ составляет приблизительно 10% всех гематологических злокачественных новообразований. Прогрессирование опухоли хорошо изучено, и его можно диагностировать по присутствию множества миеломных клеток в костном мозге, а также осуществлять его

мониторинг по количеству секреции антител клональной популяцией плазматических клеток. При стандартном лечении, медианная выживаемость составляет приблизительно от 3 до 4 лет, но клиническое течение очень вариабельно и с трудом предсказуемо. Сегодня одобрено несколько способов терапии ММ и еще больше находится в разработке, что предвещает улучшенные исходы для пациентов с этой неизлечимой злокачественной опухолью. Однако при расширении возможностей лечения возникает острая необходимость подбирать каждому пациенту наиболее эффективное и безопасное лечение. При узком терапевтическом индексе и токсическом потенциале многих доступных способов терапии злокачественных опухолей, такие неравнозначные реакции потенциально способствуют тому, чтобы подвергать пациентов ненужным, неэффективным и даже потенциально вредоносным схемам терапии. Если разработанную терапию можно оптимизировать для лечения индивидуальных пациентов, такие ситуации можно сокращать или даже устранять. Кроме того, целевая разработанная терапия может обеспечивать в целом более сфокусированную успешную терапию пациента. Следовательно, существует необходимость в более точном определении персонализированных стратегий лечения для использования как стандартных, так и новых способов терапии.

[0005] Ингибирование протеасом возникло в качестве важной стратегии при лечении злокачественных опухолей, в том числе, при лечении множественной миеломы. В качестве предпосылки, протеасомы представляют собой большие, мультиферментные комплексы, которые играют ключевую роль в расщеплении белка. Средняя клетка человека содержит приблизительно 30000 протеасом, каждая из которых содержит несколько протеаз, расщепляющих белок. Протеасома опосредует путь протеасомного расщепления, который необходим для того, чтобы освобождать клетки от лишних и неправильно уложенных белков. Протеасомные комплексы помогают регулировать все функции организма-хозяина, включая транскрипцию, вирусные инфекции, онкогенез, клеточный цикл, реакцию на стресс, биогенез рибосом, анормальный белковый катаболизм, дегенерацию нервной и мышечной ткани, процессинг антигенов, репарацию ДНК и клеточную дифференцировку. Активность

протеасом находится под сложным управлением; когда она становится или чрезмерной (разрушают больше белка, чем они должны) или недостаточной (не обеспечивает разрушение определенных белков), может развиваться заболевание. Ингибиторы протеасом (PI), такие как карфилзомиб (представленный на рынке в виде Кипролиса® компанией Onyx Pharmaceuticals) и бортезомиб (представленный на рынке в виде Велкада® компанией Millennium Pharmaceuticals), стали стандартной терапией среди всех линий терапии ММ. Карфилзомиб представляет собой тетрапептид эпоксикетон, избирательный ингибитор протеасом, и одобрен для лечения пациентов с множественной миеломой, которые уже получали по меньшей мере два других лечения, включая бортезомиб и иммуномодулирующее средство (например, леналидомид и/или талидомид), и у которых заболевание прогрессировало при их последней терапии или в пределах 60 суток с их последней терапии. Несмотря на экстенсивные исследования, механизм избирательной гибели опухолевых клеток после ингибирования протеасом понят плохо. Многие пациенты имеют заболевание, которое не реагирует на PI, тогда как другие развивают устойчивость, что указывает на необходимость лучше определять персонализированные стратегии лечения для использования терапии с помощью PI.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ

[0006] В настоящем документе предоставлены способы лечения опухоли у субъекта. В образцовых вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), в том числе гена или продукт гена, (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B), в том числе гена или продукт гена, или (iii) как Ig, так и FCGR2B, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и (b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень. Когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце меньше, чем этот эталонный уровень, то пациенту вводят альтернативную противоопухолевую терапию, которая не

является ингибитором протеасом. В альтернативных или дополнительных вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и (b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

[0007] В образцовых вариантах осуществления способ включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом. В образцовых аспектах субъект представляет собой субъекта, у которого получали образец, и в образце измеряли уровень экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом вводят, когда уровень экспрессии больше, чем эталонный уровень.

[0008] В альтернативных или дополнительных аспектах субъект представляет собой субъекта, у которого получали образец, и в образце измеряли уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4. В образцовых аспектах ингибитор протеасом вводят, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии

гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

[0009] Также в настоящем документе предоставлены способы определения схемы лечения для субъекта с опухолью. В образцовых вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B), или (iii) как Ig, так и FCGR2B, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и (b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень. Когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце меньше, чем этот эталонный уровень, тогда схема лечения предпочтительно включает введение альтернативной противоопухолевой терапии, которая не является ингибитором протеасом. В образцовых вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и (b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii). Когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, обозначенных в таблице 4 как «вверх», меньше, чем эталонный уровень, или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, обозначенных в таблице 4 как «вниз», больше, чем эталонный уровень, или и то и другое, тогда схема лечения предпочтительно включает введение альтернативной

противоопухолевой терапии, котора не является ингибитором протеасом.

[0010] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены наборы. В образцовых вариантах осуществления набор содержит одно или более связывающих средств для гена или продукта гена Ig, необязательно сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL, и связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B. В образцовых вариантах осуществления наборы содержат (i) одно или более связывающих средств для гена или продукта гена Ig, необязательно сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL, или связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B и (ii) по меньшей мере одно связывающее средство для гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4. В образцовых вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере первое связывающее средство и второе связывающее средство, где первое связывающее средство связывается с первым геном или продуктом гена, кодируемым первым геном, перечисленным в таблице 4, где второе связывающее средство связывается со вторым геном или продуктом гена, кодируемым вторым геном, перечисленным в таблице 4, где первый ген отличается от второго гена.

[0011] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены машиночитаемые запоминающие среды. В образцовых вариантах осуществления машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранено множество эталонных уровней или диапазонов эталонных уровней, каждый эталонный уровень или диапазон эталонных уровней соответствует (i) уровню экспрессии Ig или (ii) уровню экспрессии FCGR2B, или (iii) уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, или (iv) их сочетанию; и значение данных, которое представляет собой уровень экспрессии Ig и/или уровень экспрессии FCGR2B и/или уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который измерен в клетке из образца от пациента. В образцовых аспектах машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в

образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

[0012] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

[0013] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I)

первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a). В образцовых аспектах, машиночитаемая запоминающая среда содержит две или более из приведенных выше сред.

[0014] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0015] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые

содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0016] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх»; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0017] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз»; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей

мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0018] Изобретение дополнительно предусматривает системы, которые содержат: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции, которые хранят в устройстве памяти. В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i.) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0019] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0020] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх», из образца, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который

коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0021] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз», из образца, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0022] Изобретение дополнительно предусматривает способы, реализуемые процессором в компьютере. В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому

уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх»; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз»; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению пациента с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[0023] Другие признаки и преимущества изобретения видны из следующего подробного описания и фиг., а также из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0024] Фиг.1A и 1B представлены графики, демонстрирующие зависимость между экспрессией IG и реакцией на бортезомиб. IE, реакция не поддается оценке; PD, прогрессирующее заболевание; без изменений, NC; минимальная реакция, MR; частичная реакция, PR; полная реакция, CR.

[0025] На Фиг.2A и 2B представлены графики, демонстрирующие отсутствие зависимости между экспрессией IG и реакцией на дексаметазон. IE, реакция не поддается оценке; PD, прогрессирующее заболевание; без изменений, NC; минимальная реакция, MR; частичная реакция, PR; полная реакция, CR.

[0026] На Фиг.3A и 3B представлены графики, демонстрирующие зависимость между экспрессией IGH и реакцией на карфилзомиб. PD,

прогрессирующее заболевание; стабильное заболевание, SD; минимальная реакция, MR; частичная реакция, PR; очень хорошая частичная реакция, VGPR.

[0027] На Фиг.4 представлен график, демонстрирующий время до прогрессирования (TTP) для пациентов с высоким IGH и с низким IGH, которых лечили карфилзомибом.

[0028] На Фиг.5 представлен график, демонстрирующий уровень экспрессии генов IG из линии клеток множественной миеломы (U266), на которую непрерывно воздействуют или бортезомибом (BTZ) или карфилзомибом (CFZ) в течение 24 часов.

[0029] На Фиг.6 приведено графическое представление данных транскрипционного профилирования опухолей, полученных у пациентов, которых впоследствии лечили карфилзомибом. Выделен кластер генов, кодирующих белки структурного суперсемейства Ig, которые содержат FCGR2B

[0030] На Фиг.7A и 7B представлены графики, демонстрирующие зависимость между экспрессией FCGR2b и реакцией на карфилзомиб.

[0031] На Фиг.8 представлен график, демонстрирующий время до прогрессирования (TTP) для IGH+FCGR2B-позитивных и IGH+FCGR2G-негативных пациентов, которых лечили карфилзомибом.

[0032] На Фиг.9 представлен график, который содержит три кривые рабочей характеристики приемника (ROC), в каждой кривой отображен график пороговых значений, соответствующих % специфичности и % чувствительности: IGH, FCGR2B и комбинация IGH и FCGR2B.

[0033] На Фиг.10 представлена схема образцового варианта осуществления 101 системы 100 для определения терапевтической схемы для субъекта с опухолью.

[0034] На Фиг.11A представлен график экспрессии иммуноглобулинов (нг белка IgG на мкг общего клеточного белка) клетками линии A или линии B, как измеряют с помощью ELISA. SN, супернатант клеточной культуры; L, клеточный лизат.

[0035] На Фиг.11B представлен график жизнеспособности клеток линии A и линии B при лечении карфилзомибом (CFZ). Жизнеспособность выражают в виде % жизнеспособных клеток относительно контроля, который не лечили.

[0036] На Фиг.12 представлен график количества РНК FCGR2B, как измеряют с помощью qPCR. Количество РНК FCGR2B выражают в виде нормализованного порогового цикла (Ct).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0037] Способы лечения опухоли

[0038] Изобретение относится к способам лечения опухоли у субъекта. В образцовых вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), в том числе гена или продукта гена, (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B), в том числе гена или продукта гена, или (iii) как Ig, так и FCGR2B в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и (b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень.

[0039] В альтернативных или дополнительных вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и (b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

[0040] Изобретение дополнительно предусматривает способы лечения опухоли у субъекта, где способ включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом и субъект представляет собой субъекта, у которого получали образец, и в образце измеряли уровень экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B. В

образцовых аспектах ингибитор протеасом вводят, когда уровень экспрессии больше, чем эталонный уровень.

[0041] В альтернативных или дополнительных вариантах осуществления, способ лечения опухоли у субъекта включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, и субъект представляет собой субъекта, у которого получали образец, и в образце измеряли уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом вводят, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

[0042] Способы определения схемы лечения для субъекта с опухолью

[0043] Также в настоящем документе предусмотрены способы определения схемы лечения для субъекта с опухолью. В образцовых вариантах осуществления способ включает (a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B), или (iii) как Ig, так и FCGR2B в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и (b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления, способ определения схемы лечения для субъекта с опухолью включает (a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и (b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом,

когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

[0044] Измерение уровней экспрессии

[0045] В способах по изобретению уровень(уровни) экспрессии гена или уровень(уровни) экспрессии сегмента гена измеряют в образце, который получен от субъекта. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня, концентрации или количества РНК, например, мРНК, кодируемой геном или сегментами гена в образце. Уровни РНК, например, мРНК, можно измерять каким-либо способом, известным в данной области, включая в качестве неограничивающих примеров нозерн-блоттинг или количественную ПЦР (qPCR), в том числе, такие способы как qPCR с обратной транскрипцией, qPCR в реальном времени и qPCR до конечной точки. Альтернативно, «основанные на метках» технологии, такие как серийный анализ экспрессии генов (SAGE) и секвенирование РНК, можно осуществлять для того, чтобы предоставлять относительную меру концентрации различных мРНК в клетке. Образцовые способы измерения уровней РНК (например, мРНК) также описаны в настоящем документе в примере 5.

[0046] В альтернативных или дополнительных аспектах, способ включает измерение уровня, концентрации или количества белкового продукта, кодируемого геном или сегментами гена в образце. Подходящие способы определения уровней экспрессии белковых продуктов известны в данной области и включают иммуноанализ (например, вестерн-блоттинг, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), радиоиммунный анализ (RIA), и иммуногистохимический анализ. См., например, публикацию патентной заявки США № 2007/0212723 Al, Shang et al., Circulation Research 101: 1146-1154 (2007); и публикации

международных патентной заявок №№ WO/2012/094651 и WO/2010/129964. Образцовые способы определения уровней экспрессии белковых продуктов также описаны в настоящем документе в примере 6.

[0047] В альтернативных или дополнительных аспектах, уровень белкового продукта представляют с помощью уровня биологической активности белкового продукта, например, ферментативной активности. В образцовых аспектах, уровень белка отражают с помощью уровней субстрата или продукта ферментативной реакции, которую катализирует белковый продукт. Способы анализа уровня биологической активности, например, ферментативной активности, известны в данной области.

[0048] В некоторых аспектах, уровень белкового продукта представляют с помощью уровня биологической активности связанного белка, например, белка, который действует выше или ниже по каскаду реакций относительно белкового продукта. Например, если белковый продукт представляет собой фосфорилированный белок в активном состоянии, то в некоторых вариантах осуществления уровень белкового продукта можно представлять с помощью уровня активности киназы, которая фосфорилирует белковый продукт. В других аспектах, если белковый продукт представляет собой фактор транскрипции, который активирует экспрессию гена, то в некоторых вариантах осуществления уровень белкового продукта можно представлять с помощью уровней экспрессии гена, активируемого белковым продуктом.

[0049] В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии можно нормализовать или калибровать по уровню конститутивного гена. Конститутивный ген в некоторых аспектах представляет собой β-актин или GAPDH. В образцовых аспектах, конститутивный ген представляет собой любой один из тех, которые приведены в следующей таблице.

ID гена по Ensembl	ID гена по HGNC
ENSG00000097007	ABL1

ENSG00000218739	AC007390.5
ENSG00000132842	AP3B1
ENSG00000065802	ASB1
ENSG00000108591	DRG2
ENSG00000181090	EHMT1
ENSG00000108262	GIT1
ENSG00000089022	MAPKAPK5
ENSG00000007047	MARK4
ENSG00000075975	MKRN2
ENSG00000198646	NCOA6
ENSG00000126653	NSRP1
ENSG00000107960	OBFC1
ENSG00000175470	PPP2R2D
ENSG00000269277	PPP2R2D
ENSG00000113456	RAD1
ENSG00000107185	RGP1
ENSG00000173456	RNF26
ENSG00000147164	SNX12
ENSG00000167182	SP2
ENSG00000110066	SUV420H1
ENSG00000149930	TAOK2
ENSG00000107021	TBC1D13
ENSG00000068354	TBC1D25
ENSG00000269499	TBC1D25
ENSG00000103671	TRIP4
ENSG00000130939	UBE4B
ENSG00000170473	WIBG
ENSG00000073050	XRCC1
ENSG00000121766	ZCCHC17
ENSG00000023041	ZDHHC6

[0050] В образцовых аспектах, уровень экспрессии, который измеряют, не нормализуют или не калибруют по уровню конститутивного гена. В образцовых аспектах, уровень экспрессии, который измеряют, может представлять усредненный уровень экспрессии или средний уровень экспрессии на основании больше,

чем одного измерения уровня экспрессии. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии представляет собой усредненное или среднее для нескольких измерений уровней экспрессии одного и того же образце. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии представляет собой усредненное или среднее для нескольких измерений уровней экспрессии различных образцов, содержащих один и те же компоненты, которые получены от одного и того же субъекта. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии представляет собой нормализованный квантиль, как выполняют в способах секвенирования РНК.

[0051] Иммуноглобулин (Ig)

[0052] В образцовых аспектах, в образце, который получен от субъекта, измеряют уровень экспрессии иммуноглобулинов. Молекулы Ig содержат тяжелые цепи и легкие цепи, каждая из которых имеет константную область и вариабельную область. Гены, которые кодируют сегменты молекулы Ig, расположены в трех локусах в человеческом геноме: локус тяжелой цепи Ig (IGH), локус каппа-цепи Ig (IGK) и локус лямбда-цепи Ig (IGL). Локус IGH расположен в 14-й хромосоме (14q32.33) и содержит сегменты генов, кодирующие тяжелые цепи Ig. Локус IGK расположен во 2-й хромосоме (2p11.2) и содержит сегменты генов, кодирующие легкие цепи Ig. Локус IGL расположен в 22-й хромосоме (22q11.2) и содержит сегменты генов для легких цепей Ig. Каждый ген тяжелой цепи и легкой цепи содержит множество копий сегментов гена различных типов для вариабельных областей молекулы Ig. Например, область тяжелой цепи иммуноглобулина содержит 44 вариабельных (V) сегмента генов [Matsuda et al., J Expmtal Med 188: 2151-2162 (1998)] плюс 27 сегментов разнообразия (D) генов и 6 соединяющих (J) сегментов генов. [Li et al., Blood 103: 4602-4609 (2004)]. Аналогичным образом, область легкой цепи содержит множество V и J сегментов генов. Однако гены легкой цепи не имеют D сегментов генов. Перестройка ДНК обеспечивает то, что одна копия сегмента гена каждого типа проходит отбор в любом заданном лимфоците, создавая огромный репертуар антител; возможно приблизительно 3×10^{11} комбинаций.

[0053] В отношении патентоспособных способов, когда в образце, который получен от субъекта, измеряют уровень экспрессии иммуноглобулинов, способ может включать измерение уровня экспрессии какого-либо сегмента гена локуса IGH, локуса IGK или локуса IGL. В альтернативных или дополнительных аспектах, способ может включать измерение уровня экспрессии какого-либо орфонного сегмента гена IGH, который не расположен в локусе IGH, какого-либо орфонного сегмента гена IGK, который не расположен в локусе IGK, или какого-либо орфонного сегмента гена IGL, который не расположен в локусе IGL. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов локуса IGH, локуса IGK или локуса IGL, или какого-либо орфонного сегмента гена IGH, орфонного сегмента гена IGK или орфонного сегмента гена IGL. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии комбинации сегментов генов по меньшей мере двух из локуса IGH, локуса IGK и локуса IGL или их орфонного сегмента гена. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии комбинации сегментов генов в каждом из локуса IGH, локуса IGK и локуса IGL или в каждом из локусов IGH и IGK или в каждом из локусов IGH и IGL или в каждом из локусов IGK и IGL. В альтернативных или дополнительных аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии комбинации орфонного сегмента(сегментов) генов IGH, орфонного сегмента(сегментов) генов IGK и орфонного сегмента(сегментов) генов IGL или комбинации орфонных сегментов генов IGH и орфонных сегментов генов IGK или комбинации орфонных сегментов генов IGH и орфонных сегментов генов IGL или комбинации орфонных сегментов генов IGK и орфонных сегментов генов IGL.

[0054] В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов в локусе IGH. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов выбирают из группы, состоящей из: IGHA1, IGHA2, IGHD, IGHD1-1, IGHD1-14, IGHD1-20, IGHD1-26, IGHD1-7, IGHD2-15, IGHD2-2, IGHD2-21, IGHD2-8, IGHD3-10, IGHD3-16, IGHD3-22, IGHD3-3, IGHD3-9, IGHD4-11, IGHD4-17, IGHD4-23, IGHD4-4, IGHD5-12, IGHD5-18,

IGHD5-24, IGHD5-5, IGHD6-13, IGHD6-19, IGHD6-25, IGHD6-6, IGHD7-27, IGHE, IGHEP1, IGHEP2, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHGP, IGHJ1, IGHJ1P, IGHJ2, IGHJ2P, IGHJ3, IGHJ3P, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ6, IGHM, IGHMBP2, IGHV1-12, IGHV1-14, IGHV1-17, IGHV1-18, IGHV1-2, IGHV1-24, IGHV1-3, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, IGHV1-67, IGHV1-68, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV1OR21-1, IGHV2-10, IGHV2-26, IGHV2-5, IGHV2-70, IGHV2OR16-5, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-22, IGHV3-23, IGHV3-25, IGHV3-29, IGHV3-30, IGHV3-30-2, IGHV3-32, IGHV3-33, IGHV3-33-2, IGHV3-35, IGHV3-36, IGHV3-37, IGHV3-38, IGHV3-41, IGHV3-42, IGHV3-43, IGHV3-47, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-50, IGHV3-52, IGHV3-53, IGHV3-54, IGHV3-57, IGHV3-6, IGHV3-60, IGHV3-62, IGHV3-63, IGHV3-64, IGHV3-65, IGHV3-66, IGHV3-7, IGHV3-71, IGHV3-72, IGHV3-73, IGHV3-74, IGHV3-75, IGHV3-76, IGHV3-79, IGHV3-9, IGHV3OR16-8, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-4, IGHV4-55, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV4-80, IGHV5-51, IGHV5-78, IGHV6-1, IGHV7-27, IGHV7-34-1, IGHV7-40, IGHV7-56, IGHV7-81, IGHVII-1-1, IGHVII-15-1, IGHVII-20-1, IGHVII-22-1, IGHVII-26-2, IGHVII-28-1, IGHVII-30-1, IGHVII-31-1, IGHVII-33-1, IGHVII-40-1, IGHVII-43-1, IGHVII-44-2, IGHVII-46-1, IGHVII-49-1, IGHVII-51-2, IGHVII-53-1, IGHVII-60-1, IGHVII-62-1, IGHVII-65-1, IGHVII-67-1, IGHVII-74-1, IGHVII-78-1, IGHVIII-11-1, IGHVIII-13-1, IGHVIII-16-1, IGHVIII-2-1, IGHVIII-22-2, IGHVIII-25-1, IGHVIII-26-1, IGHVIII-38-1, IGHVIII-44, IGHVIII-47-1, IGHVIII-5-1, IGHVIII-51-1, IGHVIII-5-2, IGHVIII-67-2, IGHVIII-67-3, IGHVIII-67-4, IGHVIII-76-1, IGHVIII-82 и IGHVIV-44-1. В образцовых аспектах один или более сегментов генов в локусе IgH содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 1-174. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов в локусе IGH представляет собой тот, который приведен в следующей таблице.

HGNC ID	Принятый символ	Принятое название	Предыдущие символы	Синонимы	Хромосома	Номера доступа	ID эталонн. послед.	Метка семейства генов	Описание семейства генов
HGNC:5487	IGHD1OR15-1A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1A (нефункциональный)		IGHD1/OR15-1A, IGHD1OR151A	15q11.2	X55575		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5488	IGHD1OR15-1B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1B (нефункциональный)		IGHD1/OR15-1B, IGHD1OR151B	15q11.2	X55576		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5493	IGHD2OR15-2A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR15-2A (нефункциональный)		IGHD2/OR15-2A, IGHD2OR152A	15q11.2	X55577		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5494	IGHD2OR15-2B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR15-2B (нефункциональный)		IGHD2/OR15-2B, IGHD2OR152B	15q11.2	X55578		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5500	IGHD3OR15-3A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHD3/OR15-3A, IGHD3OR153A	15q11.2	X55579		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		3/OR15-3A (нефункциональный)							
HGNC:5501	IGHD3OR15-3B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR15-3B (нефункциональный)		IGHD3/OR15-3B, IGHD3OR153B	15q11.2	X55580		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5506	IGHD4OR15-4A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 4/OR15-4A (нефункциональный)		IGHD4/OR15-4A, IGHD4OR154A	15q11.2	X55581		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5507	IGHD4OR15-4B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 4/OR15-4B (нефункциональный)		IGHD4/OR15-4B, IGHD4OR154B	15q11.2	X55582		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5512	IGHD5OR15-5A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 5/OR15-5A (нефункциональный)		IGHD5/OR15-5A, IGHD5OR155A	15q11.2	X55583		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5513	IGHD5OR15-5B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHD5/OR15-5B, IGHD5OR155B	15q11.2	X55584		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		5/OR15-5B (нефункциональный)							
HGNC:5524	IGHEP2	константный тяжелой цепи иммуноглобулина эпсилон P2 (псевдоген)			9p24.1	K01241	NG_003254	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5563	IGHV1OR15-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1 (нефункциональный)		IGHV1/OR15-1	15q11.2	Z29631		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5564	IGHV1OR15-2	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-2 (псевдоген)		IGHV1/OR15-2	15q11.1	L25543		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5565	IGHV1OR15-3	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-3 (псевдоген)		IGHV1/OR15-3	15q11.2	Z29595		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5566	IGHV1OR15-4	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-4 (псевдоген)		IGHV1/OR15-4	15q11.2	Z29596		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

HGNC:5567	IGHV1OR15-5	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-5 (нефункциональный)		IGHV1/OR15-5	15q11.2	Z29633	NG_016978	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5568	IGHV1OR15-6	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-6 (псевдоген)		IGHV1/OR15-6	15q11.2	Z29634		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5569	IGHV1OR15-9	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-9 (нефункциональный)	VSIG7	IGHV1/OR15-9, IGHV1OR159	15q11.1	L25542		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5570	IGHV1OR16-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-1 (псевдоген)		IGHV1/OR16-1	16p11.2	Z29599		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5571	IGHV1OR16-2	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-2 (псевдоген)		IGHV1/OR16-2	16p11.2	Z29600		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5572	IGHV1OR16-	вариабельный		IGHV1/OR16-	16p11.2	Z29639		IGHO	«Иммуноглобул

	3	тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-3 (псевдоген)		3					ины/орфоны IGH»
HGNC:5573	IGHV1OR16-4	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-4 (псевдоген)		IGHV1/OR16-4	16p11.2	Z17397		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:38040	IGHV1OR21-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR21-1 (нефункциональный)		IGHV1/OR21-1	21p11.2		NG_011680	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5579	IGHV2OR16-5	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR16-5 (нефункциональный)		IGHV2/OR16-5	16p11.2	L25544		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5633	IGHV3OR15-7	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR15-7 (псевдоген)		IGHV3/OR15-7	15q11.2	Z29597		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5641	IGHV3OR16-6	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHV3/OR16-6	16p11.2	L25545		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		3/OR16-6 (псевдоген)							
HGNC:5642	IGHV3OR16-7	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-7 (псевдоген)		IGHV3/OR16-7	16p11.2	Z29604		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5643	IGHV3OR16-8	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-8 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-8	16p11.2	Z29605		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5644	IGHV3OR16-9	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-9 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-9	16p11.2	Z29606		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5634	IGHV3OR16-10	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-10 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-10	16p11.2	Z29607		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5635	IGHV3OR16-11	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHV3/OR16-11	16p11.2	Z29608		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		3/OR16-11 (псевдоген)							
HGNC:5636	IGHV3OR16-12	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-12 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-12	16p11.2	Z29609		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5637	IGHV3OR16-13	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-13 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-13	16p11.2	Z29610	NG_011771	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5638	IGHV3OR16-14	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-14 (псевдоген)		IGHV3/OR16-14	16p11.2	Z29611		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5639	IGHV3OR16-15	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-15 (псевдоген)		IGHV3/OR16-15	16p11.2	L25546		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5640	IGHV3OR16-16	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-16 (псевдоген)		IGHV3/OR16-16	16p11.2	Z29613		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

HGNC:5658	IGHV4OR15-8	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 4/OR15-8 (нефункциональный)	VSIG6	IGHV4/OR15-8, IGHV4OR158	15q11.2	Z29598		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

[0055] В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов в локусе IGK. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов выбирают из группы, состоящей из: IGKC, IGKJ1, IGKJ2, IGKJ3, IGKJ4, IGKJ5, IGKV1-12, IGKV1-13, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV1-22, IGKV1-27, IGKV1-32, IGKV1-33, IGKV1-35, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV1D-12, IGKV1D-13, IGKV1D-16, IGKV1D-17, IGKV1D-22, IGKV1D-27, IGKV1D-32, IGKV1D-33, IGKV1D-35, IGKV1D-37, IGKV1D-39, IGKV1D-42, IGKV1D-43, IGKV1D-8, IGKV1OR22-1, IGKV2-10, IGKV2-14, IGKV2-18, IGKV2-19, IGKV2-23, IGKV2-24, IGKV2-26, IGKV2-28, IGKV2-29, IGKV2-30, IGKV2-36, IGKV2-38, IGKV2-4, IGKV2-40, IGKV2D-10, IGKV2D-14, IGKV2D-18, IGKV2D-19, IGKV2D-23, IGKV2D-24, IGKV2D-26, IGKV2D-28, IGKV2D-29, IGKV2D-30, IGKV2D-36, IGKV2D-38, IGKV2D-40, IGKV2OR22-3, IGKV2OR22-4, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3-25, IGKV3-31, IGKV3-34, IGKV3-7, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGKV3D-20, IGKV3D-25, IGKV3D-31, IGKV3D-34, IGKV3D-7, IGKV3OR22-2, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV6-21, IGKV6D-21, IGKV6D-41, IGKV7-3. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов в локусе IgK содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 175-260. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов в локусе IGK представляет собой тот, который приведен в следующей таблице.

HGNC ID	Принятый символ	Принятое название	Предыдущие символы	Синонимы	Хромосома	Номера доступа	ID эталонн. послед.	Метка семейства генов	Описание семейства генов
HGNC:5715	IGK	локус каппа-цепи иммуноглобулина	IGK@		2p11.2		NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5716	IGKC	константный каппа-цепи иммуноглобулина		HCAK1	2p11.2	J00241	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5719	IGKJ1	соединяющий каппа-цепи иммуноглобулина 1		J1	2p11.2	J00242	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5720	IGKJ2	соединяющий каппа-цепи иммуноглобулина 2		J2	2p11.2	J00242	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5721	IGKJ3	соединяющий каппа-цепи иммуноглобулина 3			2p11.2	J00242	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5722	IGKJ4	соединяющий каппа-цепи иммуноглобулина 4			2p11.2	J00242	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5723	IGKJ5	соединяющий каппа-цепи иммуноглобулина 5			2p11.2	J00242	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5741	IGKV1-5	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-5			2p11.2	Z00001	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

HGNC:5742	IGKV1-6	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-6			2p11.2	M64858	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5743	IGKV1-8	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-8		IGKV18, L9	2p11.2	Z00014	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5744	IGKV1-9	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-9		IGKV19, L8	2p11.2	Z00013	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5730	IGKV1-12	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-12		IGKV112, L19	2p11.2	V01577	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5731	IGKV1-13	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-13 (ген/псевдоген)			2p11.2	Z00010	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5732	IGKV1-16	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-16		IGKV116, L1	2p11.2	J00248	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

HGNC:5733	IGKV1-17	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-17		IGKV117, A30	2p11.2	X72808	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5734	IGKV1-22	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-22 (псевдоген)			2p11.2	X71885	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5735	IGKV1-27	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-27		IGKV127, A20	2p11.2	X63398	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5736	IGKV1-32	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-32 (псевдоген)			2p11.2	X71883	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5737	IGKV1-33	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-33		IGKV133, O18	2p11.2	M64856	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5738	IGKV1-35	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-35 (псевдоген)			2p11.2	X71890	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:573	IGKV1-37	вариабельный		IGKV137,	2p11.2	X59316	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины

9		каппа-цепи иммуноглобулина 1-37 (нефункциональный)		O14					/локус IGK»
HGNC:5740	IGKV1-39	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1-39 (ген/псевдоген)			2p11.2	X59315	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5759	IGKV1D-8	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-8			2p11.2	Z00008	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5746	IGKV1D-12	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-12			2p11.2	X17263	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5747	IGKV1D-13	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-13			2p11.2	X17262	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5748	IGKV1D-16	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-16			2p11.2	K01323	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5749	IGKV1D-17	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина			2p11.2	X63392	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

		1D-17							
HGNC:5750	IGKV1D-22	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-22 (псевдоген)			2p11.2	X71887	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5751	IGKV1D-27	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-27 (псевдоген)			2p11.2	Z00004	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5752	IGKV1D-32	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-32 (псевдоген)			2p11.2	X71896	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5753	IGKV1D-33	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-33			2p11.2	M64855	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5754	IGKV1D-35	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-35 (псевдоген)			2p11.2	X71894	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5755	IGKV1D-37	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-37 (нефункциональный)		IGKV1D37, O4	2p11.2	X71893	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:575	IGKV1D-	вариабельный			2p11.2	X59312	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины

6	39	каппа-цепи иммуноглобулина 1D-39							/локус IGK»
HGNC:5757	IGKV1D-42	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-42 (нефункциональный)			2p11.2	X72816	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5758	IGKV1D-43	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 1D-43			2p11.2	X72817	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5788	IGKV2-4	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-4 (псевдоген)			2p11.2	X72814	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5776	IGKV2-10	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-10 (псевдоген)			2p11.2	Z00012	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5777	IGKV2-14	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-14 (псевдоген)			2p11.2	X72810	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5778	IGKV2-18	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-			2p11.2	X63400	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

		18 (псевдоген)							
HGNC:5779	IGKV2-19	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-19 (псевдоген)			2p11.2	X12692	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5780	IGKV2-23	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-23 (псевдоген)			2p11.2	X71885	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5781	IGKV2-24	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-24			2p11.2	X12684	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5782	IGKV2-26	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-26 (псевдоген)			2p11.2	X71884	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5783	IGKV2-28	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-28			2p11.2	X63397	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5784	IGKV2-29	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-29 (ген/псевдоген)			2p11.2	X63396	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

HGNC:5785	IGKV2-30	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-30			2p11.2	X63403	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5786	IGKV2-36	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-36 (псевдоген)			2p11.2	X71889	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5787	IGKV2-38	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-38 (псевдоген)			2p11.2	X71888	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5789	IGKV2-40	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2-40			2p11.2	X59314	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5792	IGKV2D-10	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-10 (псевдоген)			2p11.2	X17265	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5793	IGKV2D-14	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-14 (псевдоген)			2p11.2	X72811	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5794	IGKV2D-18	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина			2p11.2	X63395	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

		2D-18 (псевдоген)							
HGNC:5795	IGKV2D-19	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-19 (псевдоген)			2p11.2	X71882	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5796	IGKV2D-23	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-23 (псевдоген)			2p11.2	X71887	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5797	IGKV2D-24	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-24 (нефункциональный)			2p11.2	X63401	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5798	IGKV2D-26	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-26			2p11.2	X12689	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5799	IGKV2D-28	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-28			2p11.2	X12691	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5800	IGKV2D-29	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-29			2p11.2	M31952	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:580	IGKV2D-	вариабельный			2p11.2	X63402	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины

1	30	каппа-цепи иммуноглобулина 2D-30							/локус IGK»
HGNC:5802	IGKV2D-36	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-36 (псевдоген)			2p11.2	X71893	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5803	IGKV2D-38	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-38 (псевдоген)			2p11.2	X71892	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5804	IGKV2D-40	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 2D-40			2p11.2	X59311	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5821	IGKV3-7	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-7 (нефункциональный)			2p11.2	X02725	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5815	IGKV3-11	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-11			2p11.2	X01668	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5816	IGKV3-15	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-			2p11.2	M23090	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

		15							
HGNC:5817	IGKV3-20	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-20			2p11.2	X12686	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5818	IGKV3-25	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-25 (псевдоген)			2p11.2	X06583	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5819	IGKV3-31	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-31 (псевдоген)			2p11.2	X71883	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5820	IGKV3-34	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3-34 (псевдоген)			2p11.2	X71891	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5829	IGKV3D-7	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-7			2p11.2	X72820	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5823	IGKV3D-11	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-11			2p11.2	X17264	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

HGNC:5824	IGKV3D-15	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-15 (ген/псевдоген)			2p11.2	X72815	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5825	IGKV3D-20	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-20			2p11.2	X12687	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5826	IGKV3D-25	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-25 (псевдоген)			2p11.2	X71886	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5827	IGKV3D-31	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-31 (псевдоген)			2p11.2	X71896	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5828	IGKV3D-34	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 3D-34 (псевдоген)			2p11.2	X71895	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5834	IGKV4-1	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 4-1		IGKV41, B3	2p11.2	Z00023	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5835	IGKV5-2	вариабельный каппа-цепи		IGKV52, B2	2p11.2	X02485	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

		иммуноглобулина 5-2							
HGNC:5836	IGKV6-21	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 6-21 (нефункциональный)		IGKV621, A26	2p11.2	X63399	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5837	IGKV6D-21	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 6D-21 (нефункциональный)		IGKV6D21, A10	2p11.2	X12683	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5838	IGKV6D-41	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 6D-41 (нефункциональный)			2p11.2	X12688	NG_000833	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»
HGNC:5839	IGKV7-3	вариабельный каппа-цепи иммуноглобулина 7-3 (псевдоген)			2p11.2	X12682	NG_000834	IGK	«Иммуноглобулины /локус IGK»

[0056] В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов в локусе IGL. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов выбирают из группы, состоящей из: IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC4, IGLC5, IGLC6, IGLC7, IGLCOR22-1, IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLL1, IGLL3, IGLON5, IGLV10-54, IGLV10-67, IGLV11-55, IGLV1-36, IGLV1-40, IGLV1-41, IGLV1-44, IGLV1-47, IGLV1-50, IGLV1-51, IGLV1-62, IGLV2-11, IGLV2-14, IGLV2-18, IGLV2-23, IGLV2-28, IGLV2-33, IGLV2-34, IGLV2-5, IGLV2-8, IGLV3-1, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-13, IGLV3-15, IGLV3-16, IGLV3-17, IGLV3-19, IGLV3-2, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-24, IGLV3-25, IGLV3-26, IGLV3-27, IGLV3-29, IGLV3-30, IGLV3-31, IGLV3-32, IGLV3-4, IGLV3-6, IGLV3-7, IGLV3-9, IGLV4-3, IGLV4-60, IGLV4-69, IGLV5-37, IGLV5-45, IGLV5-48, IGLV5-52, IGLV6-57, IGLV7-35, IGLV7-43, IGLV7-46, IGLV8-61, IGLV9-49, IGLVI-20, IGLVI-38, IGLVI-42, IGLVI-56, IGLVI-63, IGLVI-68, IGLVI-70, IGLVIV-53, IGLVIV-59, IGLVIV-64, IGLVIV-65, IGLVIV-66-1, IGLVV-58, IGLVV-66, IGLVVI-22-1, IGLVVI-25-1 и IGLVVII-41-1. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов в локусе IgL содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 261-350. В образцовых аспектах, один или более сегментов генов в локусе IGL представляет собой тот, который приведен в следующей таблице.

HGNC ID	Принятый символ	Принятое название	Предыдущие символы	Синонимы	Хромосома	Номера доступа	ID эталонн. послед.	Метка семейства генов	Описание семейства генов
HGNC:5853	IGL	локус лямбда-цепи иммуноглобулина	IGL@		22q11.2		NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5855	IGLC1	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 1 (маркер Meg)	IGLC		22q11.2	J00252	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5856	IGLC2	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 2 (маркер Kern-Oz-)	IGLC		22q11.2	J00253	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5857	IGLC3	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 3 (маркер Kern-Oz+)	IGLC		22q11.2	J00254	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5858	IGLC4	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 4 (псевдоген)	IGLC		22q11.2	J03009	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5859	IGLC5	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 5 (псевдоген)	IGLC		22q11.2	J03010	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5860	IGLC6	константный лямбда-цепи	IGLC		22q11.2	J03011	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

		иммуноглобулина 6 (маркер Kern+Oz-, ген/псевдоген)							
HGNC:5861	IGLC7	константный лямбда-цепи иммуноглобулина 7			22q11.2	X51755	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5863	IGLJ1	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 1			22q11.2	X04457	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5864	IGLJ2	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 2			22q11.2	M15641	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5865	IGLJ3	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 3			22q11.2	M15642	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5866	IGLJ4	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 4 (нефункциональный)			22q11.2	X51755	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5867	IGLJ5	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 5 (нефункциональный)			22q11.2	X51755	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5868	IGLJ6	соединяющиц лямбда-цепи иммуноглобулина 6			22q11.2	M18338	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:586	IGLJ7	соединяющиц			22q11.2	X51755	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулин

9		лямбда-цепи иммуноглобулина 7							ы/локус IGL»
HGNC:5876	IGLV1-36	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-36			22q11.2	Z73653	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5877	IGLV1-40	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-40			22q11.2	M94116	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5878	IGLV1-41	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-41 (псевдоген)			22q11.2	M94118	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5879	IGLV1-44	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-44			22q11.2	Z73654	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5880	IGLV1-47	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-47			22q11.2	Z73663	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5881	IGLV1-50	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-50 (нефункциональный)			22q11.2	M94112	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5882	IGLV1-51	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-51			22q11.2	Z73661	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5883	IGLV1-62	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 1-62 (псевдоген)			22q11.2	D87022	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5894	IGLV2-5	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-5 (псевдоген)			22q11.2	Z73641	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5895	IGLV2-8	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-8			22q11.2	X97462	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5887	IGLV2-11	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-11			22q11.2	Z73657	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5888	IGLV2-14	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-14			22q11.2	Z73664	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5889	IGLV2-18	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-			22q11.2	Z73642	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

		18							
HGNC:5890	IGLV2-23	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-23			22q11.2	X14616	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5891	IGLV2-28	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-28 (псевдоген)			22q11.2	X97466	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5892	IGLV2-33	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-33 (нефункциональный)			22q11.2	Z73643	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5893	IGLV2-34	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 2-34 (псевдоген)			22q11.2	D87013	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5896	IGLV3-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-1			22q11.2	X57826	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5904	IGLV3-2	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-2 (псевдоген)			22q11.2	X97468	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:591	IGLV3-4	вариабельный			22q11.2	D87024	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулин

5		лямбда-цепи иммуноглобулина 3-4 (псевдоген)							ы/локус IGL»
HGNC:5916	IGLV3-6	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-6 (псевдоген)			22q11.2	X97465	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5917	IGLV3-7	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-7 (псевдоген)			22q11.2	X97470	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5918	IGLV3-9	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-9 (ген/псевдоген)			22q11.2	X97473	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5897	IGLV3-10	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-10			22q11.2	X97464	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5898	IGLV3-12	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-12			22q11.2	Z73658	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5899	IGLV3-13	вариабельный лямбда-цепи			22q11.2	X97463	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

		иммуноглобулина 3-13 (псевдоген)							
HGNC:5900	IGLV3-15	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-15 (псевдоген)			22q11.2	D87015	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5901	IGLV3-16	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-16			22q11.2	X97471	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5902	IGLV3-17	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-17 (псевдоген)			22q11.2	X97472	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5903	IGLV3-19	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-19			22q11.2	X56178	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5905	IGLV3-21	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-21			22q11.2	X71966	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5906	IGLV3-22	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-22 (ген/псевдоген)			22q11.2	Z73666	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5907	IGLV3-24	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-24 (псевдоген)			22q11.2	X71968	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5908	IGLV3-25	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-25			22q11.2	X97474	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5909	IGLV3-26	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-26 (псевдоген)			22q11.2	X97467	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5910	IGLV3-27	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-27			22q11.2	D86994	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5911	IGLV3-29	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-29 (псевдоген)			22q11.2	Z73644	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5912	IGLV3-30	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-30 (псевдоген)			22q11.2	Z73646	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5913	IGLV3-31	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-31 (псевдоген)			22q11.2	X97469	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5914	IGLV3-32	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 3-32 (нефункциональный)			22q11.2	Z73645	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5919	IGLV4-3	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 4-3			22q11.2	X57828	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5920	IGLV4-60	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 4-60			22q11.2	Z73667	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5921	IGLV4-69	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 4-69			22q11.2	Z73648	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5922	IGLV5-37	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 5-37			22q11.2	Z73672	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5923	IGLV5-39	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 5-39			22q11.2	Z73668		IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5924	IGLV5-45	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 5-45			22q11.2	Z73670	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5925	IGLV5-48	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 5-48 (нефункциональный)			22q11.2	Z73649	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5926	IGLV5-52	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 5-52			22q11.2	Z73669	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5927	IGLV6-57	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 6-57			22q11.2	Z73673	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5928	IGLV7-35	вариабельный лямбда-цепи			22q11.2	Z73660	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

		иммуноглобулина 7-35 (псевдоген)							
HGNC:5929	IGLV7-43	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 7-43			22q11.2	X14614	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5930	IGLV7-46	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 7-46 (ген/псевдоген)			22q11.2	Z73674	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5931	IGLV8-61	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 8-61			22q11.2	Z73650	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5933	IGLV9-49	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 9-49			22q11.2	Z73675	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5884	IGLV10-54	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 10-54			22q11.2	Z73676	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5885	IGLV10-67	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 10-67 (псевдоген)			22q11.2	Z73651	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5886	IGLV11-55	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 11-55 (нефункциональный)			22q11.2	D86996	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5934	IGLVI-20	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-20 (псевдоген)		IGLV(I)-20	22q11.2	D87007	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5935	IGLVI-38	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-38 (псевдоген)		IGLV(I)-38	22q11.2	D87009	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5936	IGLVI-42	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-42 (псевдоген)		IGLV(I)-42	22q11.2	X14613	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5937	IGLVI-56	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-56 (псевдоген)		IGLV(I)-56	22q11.2	D86996	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5938	IGLVI-63	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-63 (псевдоген)		IGLV(I)-63	22q11.2	D87022	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

HGNC:5939	IGLVI-68	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-68 (псевдоген)		IGLV(I)-68	22q11.2	D86993	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5940	IGLVI-70	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (I)-70 (псевдоген)		IGLV(I)-70	22q11.2	D86993	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5941	IGLVIV-53	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)-53 (псевдоген)		IGLV(IV)-53	22q11.2	D86996	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5942	IGLVIV-59	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)-59 (псевдоген)		IGLV(IV)-59	22q11.2	D87000	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5943	IGLVIV-64	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)-64 (псевдоген)		IGLV(IV)-64	22q11.2	D87022	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:594	IGLVIV-	вариабельный		IGLV(IV)-	22q11.2	D87022	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулин

4	65	лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)-65 (псевдоген)		65					ы/локус IGL»
HGNC:15692	IGLVIV-66-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)-66-1 (псевдоген)		IGLV(IV)-66-1	22q11.2	D87004	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5945	IGLVV-58	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (V)-58 (псевдоген)		IGLV(V)-58	22q11.2	D87000	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:5946	IGLVV-66	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (V)-66 (псевдоген)		IGLV(V)-66	22q11.2	D87004	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:15689	IGLVVI-22-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (VI)-22-1 (псевдоген)		IGLV(VI)-22-1	22q11.2	X71351	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»
HGNC:15690	IGLVVI-25-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (VI)-25-1		IGLV(VI)-25-1	22q11.2	D86994	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

		(псевдоген)							
HGNC:15691	IGLVVII-41-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (VII)-41-1 (псевдоген)		IGLV(VII)-41-1	22q11.2	X99568	NG_000002	IGL	«Иммуноглобулины/локус IGL»

[0057] В образцовых аспектах, способ включает измерение экспрессии одного или нескольких орфонных сегментов генов IGH, IGK или IGL, и необязательно один или более сегментов генов представляет собой тот, который приведен в следующей таблице.

HGNC ID	Принятый символ	Принятое название	Предыдущие символы	Синонимы	Хромосома	Номера доступа	ID эталонн. послед.	Метка семейства генов	Описание семейства генов
HGNC:5487	IGHD1OR15-1A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1A (нефункциональный)		IGHD1/OR15-1A, IGHD1OR151A	15q11.2	X55575		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5488	IGHD1OR15-1B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1B (нефункциональный)		IGHD1/OR15-1B, IGHD1OR151B	15q11.2	X55576		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5493	IGHD2OR15-2A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR15-2A (нефункциональный)		IGHD2/OR15-2A, IGHD2OR152A	15q11.2	X55577		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5494	IGHD2OR15-2B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR15-2B (нефункциональный)		IGHD2/OR15-2B, IGHD2OR152B	15q11.2	X55578		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5500	IGHD3OR15-3A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHD3/OR15-3A, IGHD3OR153A	15q11.2	X55579		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		3/OR15-3A (нефункциональный)							
HGNC:5501	IGHD3OR15-3B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR15-3B (нефункциональный)		IGHD3/OR15-3B, IGHD3OR153B	15q11.2	X55580		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5506	IGHD4OR15-4A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 4/OR15-4A (нефункциональный)		IGHD4/OR15-4A, IGHD4OR154A	15q11.2	X55581		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5507	IGHD4OR15-4B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 4/OR15-4B (нефункциональный)		IGHD4/OR15-4B, IGHD4OR154B	15q11.2	X55582		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5512	IGHD5OR15-5A	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина 5/OR15-5A (нефункциональный)		IGHD5/OR15-5A, IGHD5OR155A	15q11.2	X55583		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5513	IGHD5OR15-5B	разнообразие тяжелой цепи иммуноглобулина		IGHD5/OR15-5B, IGHD5OR155B	15q11.2	X55584		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		5/OR15-5B (нефункциональный)							
HGNC:5524	IGHEP2	константный тяжелой цепи иммуноглобулина эпсилон P2 (псевдоген)			9p24.1	K01241	NG_003254	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5563	IGHV1OR15-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-1 (нефункциональный)		IGHV1/OR15-1	15q11.2	Z29631		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5564	IGHV1OR15-2	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-2 (псевдоген)		IGHV1/OR15-2	15q11.1	L25543		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5565	IGHV1OR15-3	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-3 (псевдоген)		IGHV1/OR15-3	15q11.2	Z29595		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5566	IGHV1OR15-4	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-4 (псевдоген)		IGHV1/OR15-4	15q11.2	Z29596		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

HGNC:5567	IGHV1OR15-5	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-5 (нефункциональный)		IGHV1/OR15-5	15q11.2	Z29633	NG_016978	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5568	IGHV1OR15-6	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-6 (псевдоген)		IGHV1/OR15-6	15q11.2	Z29634		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5569	IGHV1OR15-9	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR15-9 (нефункциональный)	VSIG7	IGHV1/OR15-9, IGHV1OR159	15q11.1	L25542		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5570	IGHV1OR16-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-1 (псевдоген)		IGHV1/OR16-1	16p11.2	Z29599		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5571	IGHV1OR16-2	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-2 (псевдоген)		IGHV1/OR16-2	16p11.2	Z29600		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5572	IGHV1OR16-3	вариабельный тяжелой цепи		IGHV1/OR16-3	16p11.2	Z29639		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны

		иммуноглобулина 1/OR16-3 (псевдоген)							IGH»
HGNC:5573	IGHV1OR16-4	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR16-4 (псевдоген)		IGHV1/OR16-4	16p11.2	Z17397		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:38040	IGHV1OR21-1	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 1/OR21-1 (нефункциональный)		IGHV1/OR21-1	21p11.2		NG_011680	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5579	IGHV2OR16-5	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 2/OR16-5 (нефункциональный)		IGHV2/OR16-5	16p11.2	L25544		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5633	IGHV3OR15-7	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR15-7 (псевдоген)		IGHV3/OR15-7	15q11.2	Z29597		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5641	IGHV3OR16-6	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-6		IGHV3/OR16-6	16p11.2	L25545		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»

		(псевдоген)							
HGNC:5642	IGHV3OR16-7	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-7 (псевдоген)		IGHV3/OR16-7	16p11.2	Z29604		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5643	IGHV3OR16-8	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-8 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-8	16p11.2	Z29605		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5644	IGHV3OR16-9	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-9 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-9	16p11.2	Z29606		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5634	IGHV3OR16-10	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-10 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-10	16p11.2	Z29607		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5635	IGHV3OR16-11	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-11 (псевдоген)		IGHV3/OR16-11	16p11.2	Z29608		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5636	IGHV3OR16-	вариабельный		IGHV3/OR16-12	16p11.2	Z29609		IGHO	«Иммуноглобул

	12	тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-12 (нефункциональный)							ины/орфоны IGH»
HGNC:5637	IGHV3OR16-13	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-13 (нефункциональный)		IGHV3/OR16-13	16p11.2	Z29610	NG_011771	IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5638	IGHV3OR16-14	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-14 (псевдоген)		IGHV3/OR16-14	16p11.2	Z29611		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5639	IGHV3OR16-15	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-15 (псевдоген)		IGHV3/OR16-15	16p11.2	L25546		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5640	IGHV3OR16-16	вариабельный тяжелой цепи иммуноглобулина 3/OR16-16 (псевдоген)		IGHV3/OR16-16	16p11.2	Z29613		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны IGH»
HGNC:5658	IGHV4OR15-8	вариабельный тяжелой цепи	VSIG6	IGHV4/OR15-8, IGHV4OR158	15q11.2	Z29598		IGHO	«Иммуноглобулины/орфоны

		иммуноглобулина 4/OR15-8 (нефункциональный)							IGH»
HGNC:5761	IGKV1OR-2	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR-2 (псевдоген)	IGKVPZ2	IGKV1/OR-2	9q21.11	X64640	NG_011657	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5762	IGKV1OR-3	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR-3 (псевдоген)	IGKVPZ3	IGKV1/OR-3	9q12	X64641		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5763	IGKV1OR-4	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR-4 (псевдоген)	IGKVPZ4	IGKV1/OR-4	reserved	X64642		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5764	IGKV1OR1-1	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR1-1 (псевдоген)	IGKVP1	IGKV1/OR1-1	1	M20809	NG_011766	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5766	IGKV1OR2-0	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-0 (нефункциональный)		IGKV1/OR2-0	2p11.2	Y08392		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5760	IGKV1OR2-1	вариабельный каппа цепи	IGKVPZ1, IGKV1OR-1	IGKV1/OR-1, IGKV1/OR2-1	2p11.1	Z12367		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны

		иммуноглобулина 1/OR2-1 (псевдоген)							IGK»
HGNC:5769	IGKV1OR2-3	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-3 (псевдоген)		IGKV1/OR2-3	2q11.2	X05102		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5770	IGKV1OR2-6	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-6 (псевдоген)		IGKV1/OR2-6	2q11.2	X05103		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5771	IGKV1OR2-9	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-9 (псевдоген)		IGKV1/OR2-9	2q11.2	X51879		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5768	IGKV1OR2-11	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-11 (псевдоген)		IGKV1/OR2-11	2q11.2	X51885		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5767	IGKV1OR2-108	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-108		IGKV1/OR2-108, IGKV1OR2108, IGO1	2q12-q14	X51887		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»

		(нефункциональный)							
HGNC:37488	IGKV1OR2-118	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR2-118 (псевдоген)		IGKV1/OR2-118	2p11.1		NG_011659	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:44978	IGKV1OR10-1	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR10-1 (псевдоген)		IGKV1/OR10-1	10q11.21			IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5765	IGKV1OR15-118	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR15-118 (псевдоген)	IGKVP2	IGKV1/OR-118, IGKV1/OR15-118	15			IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5772	IGKV1OR22-1	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR22-1 (псевдоген)	IGKVP5	IGKV1/OR22-1	22q11	Z00040	NG_011658	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5773	IGKV1OR22-5	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/OR22-5 (псевдоген)	IGKVP7, IGKV1OR22-5A	IGKV1/OR22-5, IGKV1/OR22-5A	22q11	Z00003		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»

HGNC:37729	IGKV1ORY-1	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 1/ORY-1 (псевдоген)		IGKV1/ORY-1	Yq11.21			IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5805	IGKV2OR2-1	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-1 (псевдоген)	IGKV2OR2-1A	IGKV2/OR2-1, IGKV2/OR2-1A	2q11.2	X05101		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5808	IGKV2OR2-2	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-2 (псевдоген)		IGKV2/OR2-2	2q11.2	X51884		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5809	IGKV2OR2-4	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-4 (псевдоген)		IGKV2/OR2-4	2q11.2	X51883		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5810	IGKV2OR2-7	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-7 (псевдоген)		IGKV2/OR2-7	2q11.2	X51881	NG_011671	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»

HGNC:37489	IGKV2OR2-7D	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-7D (псевдоген)		IGKV2/OR2-7D	2q11.2	X51881		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5811	IGKV2OR2-8	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-8 (псевдоген)		IGKV2/OR2-8	2q11.2	X51880	NG_011662	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5806	IGKV2OR2-10	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR2-10 (псевдоген)		IGKV2/OR2-10	2q11.2	X51886	NG_011661	IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5812	IGKV2OR22-3	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR22-3 (псевдоген)	IGKVP4	IGKV2/OR22-3	22q11	Z00041		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5813	IGKV2OR22-4	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 2/OR22-4 (псевдоген)	IGKVP6	IGKV2/OR22-4	22q11	M20707		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5832	IGKV3OR2-5	вариабельный каппа		IGKV3/OR2-5	2q11.2	X51882		IGKO	«Иммуноглобул

		цепи иммуноглобулина 3/OR2-5 (псевдоген)							ины/орфоны IGK»
HGNC:5830	IGKV3OR2-268	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 3/OR2-268 (нефункциональный)	IGKV268, IGKV3OR2-268A	IGKV3/OR2-268, IGKV3/OR2-268A	2p12	X74459		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:5833	IGKV3OR22-2	вариабельный каппа цепи иммуноглобулина 3/OR22-2 (псевдоген)	IGKVP3	IGKV3/OR22-2	22q11	Z00042		IGKO	«Иммуноглобулины/орфоны IGK»
HGNC:15696	IGLCOR22-1	константный лямбда-цепи иммуноглобулина/OR22-1 (псевдоген)		IGLC/OR22-1	22q12.2-q12.3	AL008723		IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»
HGNC:15697	IGLCOR22-2	константный лямбда-цепи иммуноглобулина/OR22-2 (псевдоген)		IGLC/OR22-2	22q12.2-q12.3	AL021937		IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»
HGNC:28614	IGLJCOR18	соединяющий-константный лямбда-цепи иммуноглобулина/OR18 (псевдоген)		IGLJ-COR18, IGLJ-C/OR18	18p11.31	J00255	XM_497569	IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»

HGNC:5932	IGLV8OR8-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина 8/OR8-1 (псевдоген)		IGLV8/OR8-1	8q11.2	Y08831		IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»
HGNC:15694	IGLVIVOR22-1	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)/OR22-1 (псевдоген)		IGLV(IV)/OR22-1	22q11.2-q12.1	AL008721		IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»
HGNC:15695	IGLVIVOR22-2	вариабельный лямбда-цепи иммуноглобулина (IV)/OR22-2 (псевдоген)		IGLV(IV)/OR22-2	22q12.2-q12.3	AL021937		IGLO	«Иммуноглобулины/орфоны IGL»

[0058] В образцовых аспектах патентоспособных способов, предоставленных в настоящем документе, способ включает измерение уровня экспрессии всех сегментов генов в локусах IGH, IGK и IGL и всех орфонных сегментов генов IGH, всех орфонных сегментов генов IGK и всех орфонных сегментов генов IGL. В образцовых аспектах уровень экспрессии представляет собой сумму уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, локуса IgK и/или локуса IgL. В образцовых аспектах, уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и необязательно всех орфонных сегментов генов IGH. В образцовых аспектах, уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgK и необязательно всех орфонных сегментов генов IGK. В образцовых аспектах, уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgL и необязательно всех орфонных сегментов генов IGL. В образцовых аспектах уровень экспрессии Ig представляет собой сумму (i) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH, (ii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgK и (iii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgL и, необязательно, всех орфонных сегментов генов IgH, всех орфонных сегментов генов IgK и всех орфонных сегментов генов IGL.

[0059] FCGR2B

[0060] В образцовых аспектах, в образце, который получен от субъекта, измеряют уровень экспрессии FCGR2B. FCGR2B также известен как CD32, рецептор IIb Fc фрагмента IgG с низкой аффинностью. Ген, кодирующий FCGR2B, расположен в хромосоме 1q23. Образцовые последовательности, которые кодируют FCGR2B, предоставлены в настоящем документе как SEQ ID № 351 и 352, но также известны в данной области. Ген FCGR2B представляет собой ген Entrez № 2213. Нуклеотидная последовательность и аминокислотная последовательность доступны в базе данных о нуклеотидах NCBI под № доступа NM_004001 и NP_003992,3 (SEQ ID №№ 352-353, соответственно).

[0061] Гены и сегменты генов из таблицы 4

[0062] В образцовых аспектах, в образце, который получен от

субъекта, измеряют уровень экспрессии одного или нескольких генов (или сегментов генов), перечисленных в таблице 4, которая приведена далее. Как используют в настоящем документе, термин «ген» относится как к гену, так и сегментам генов. Таблица 4 содержит для каждого гена (или сегмента гена): (i) символ гена по HUGO, если доступно, (ii) название гена по Ensembl, (iii) данные об уровне экспрессии гена и (iv) статистические данные: P-значения и Q-значения. Символ гена по HUGO представляет собой название, которое определяет и одобряет HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). HGNC одобряет короткую форму сокращения, известную как символ гена, а также более длинное и более описательное название. Каждый символ гена уникален и HGNC гарантирует, что каждому гену присваивают только один одобренный символ гена. Этот уникальный символ гена предусматривает ясную и однозначную ссылку на гены в научных коммуникациях и облегчает извлечение электронных данных из баз данных и публикаций. Символы гена также поддерживают параллельную конструкцию для различных элементов семейства генов, и также их можно использовать для ортологичных генов у других видов позвоночных. Запись для каждого символа гена, перечисленного в таблице 4, публично доступна через базу данных HGNC. База данных HGNC представляет собой курируемый репозиторий онлайн с одобренной HGNC номенклатурой генов, семействами генов и ассоциированными источниками, включая ссылки на геномную, протеомную и фенотипическую информацию. База данных HGNC содержит записи для более чем 38000 символов генов и публично доступна в интернете по адресу http://www.genenames.org. Название гена по Ensembl, предоставленное в таблице 4, представляет собой то, что приведено в записи базы данных HGNC для указанного гена или сегмента гена. Проект Ensembl создает геномные базы данных для позвоночных и других эукариотических видов и делает эту информацию свободно доступной в интернете по адресу http://uswest.ensembl.org/index.html. Когда это название гена по Ensembl или номер доступа вводят в окно поиска по указанному выше адресу, можно получать последовательность гена, а также другую структурную информацию о гене.

[0063] Эталонные уровни и эталонные значения

[0064] В образцовых вариантах осуществления патентоспособных способов, уровень экспрессии указанного гена(ов) или сегмент(сегментов) гена сравнивают с эталонным уровнем или эталонным значением. Как используют в настоящем документе, термин «эталонный уровень» представляет собой порог, с которым сравнивают измеряемый уровень экспрессии, который коррелирует с предварительно определяемым % специфичности и/или предварительно определяемым % чувствительности, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых аспектах, кривая ROC основана на распределении уровней экспрессии биологического маркера в популяции отвечающих организмов и распределении уровней экспрессии биологического маркера популяции неотвечающих организмов. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с X% специфичности и Y% чувствительности, как определяют с помощью кривой ROC, где каждое из X и Y выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99.

[0065] В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии Ig измеряют или он измерен, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с предварительно определяемым % специфичности и/или предварительно определяемым % чувствительности, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых аспектах, кривая ROC основана на распределении уровней экспрессии Ig в популяции отвечающих организмов и распределении уровней экспрессии Ig в популяции неотвечающих организмов. Образцовые определения для отвечающих организмов и неотвечающих организмов находятся в настоящем документе в примере 2. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % специфичности составляет X%, где X выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % чувствительности составляет Y%, где Y выбирают из 25, 30, 35,

40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 75% и % чувствительности по меньшей мере 75%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 85% и % чувствительности по меньшей мере 85%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 90% и % чувствительности по меньшей мере 90%, как определяют с помощью кривой ROC.

[0066] В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии FCGR2B измеряют или измерен, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с предварительно определяемым % специфичности и/или предварительно определяемым % чувствительности, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, кривая ROC основана на распределении уровней экспрессии FCGR2B в популяции отвечающих организмов и распределении уровней экспрессии FCGR2B в популяции неотвечающих организмов. Образцовые определения для отвечающих организмов и неотвечающих организмов находятся в настоящем документе в примере 2. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % специфичности составляет X%, где X выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % чувствительности составляет Y%, где Y выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой ROC. В

образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 75% и % чувствительности по меньшей мере 75%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 85% и % чувствительности по меньшей мере 85%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 90% и % чувствительности по меньшей мере 90%, как определяют с помощью кривой ROC.

[0067] В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4, измеряют или измерен, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с предварительно определяемым % специфичности и/или предварительно определяемым % чувствительности, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, кривая ROC основана на распределении уровней экспрессии гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4, в популяции отвечающих организмов и распределении уровней экспрессии гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4, в популяции неотвечающих организмов. Образцовые определения для отвечающих организмов и неотвечающих организмов находятся в настоящем документе в примере 2. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % специфичности составляет X%, где X выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой точку на кривой ROC, в которой % чувствительности составляет Y%, где Y выбирают из 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 75% и % чувствительности по меньшей мере 75%, как определяют с помощью

кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 85% и % чувствительности по меньшей мере 85%, как определяют с помощью кривой ROC. В образцовых аспектах, эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 90% и % чувствительности по меньшей мере 90%, как определяют с помощью кривой ROC.

[0068] В образцовых аспектах, уровень экспрессии, измеряемый в образце, выше эталонного уровня или эталонного значения. В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии, измеряемый в образце, выше эталонного уровня или эталонного значения и измеряемый уровень экспрессии составляет таковой для Ig, FCGR2B или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4 и помеченного в качестве имеющего изменение в уровне экспрессии гена «вверх», способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом или выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом. В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии, измеряемый в образце, ниже эталонного уровня или эталонного значения и измеряемый уровень экспрессии составляет таковой для Ig, FCGR2B или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4 и помеченного в качестве имеющего изменение в уровне экспрессии гена «вверх», эффективное количество ингибитора протеасом не вводят субъекту или не выбирают схему лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, или выбирают схему лечения, которая не включает введение ингибитора протеасом.

[0069] В образцовых аспектах, уровень экспрессии, измеряемый в образце, ниже эталонного уровня или эталонного значения. В образцовых аспектах, когда уровень экспрессии, измеряемый в образце, ниже эталонного уровня или эталонного значения и измеряемый уровень экспрессии составляет таковой для гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4 и помеченного в качестве имеющего изменение в уровне экспрессии гена «вниз», способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом или выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом. В образцовых аспектах, когда

уровень экспрессии, измеряемый в образце, выше эталонного уровня или эталонного значения и измеряемый уровень экспрессии составляет таковой для гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4 и помеченного в качестве имеющего изменение в уровне экспрессии гена «вниз», эффективное количество ингибитора протеасом не вводят субъекту или не выбирают схему лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, или выбирают схему лечения, которая не включает введение ингибитора протеасом.

[0070] В образцовых аспектах уровень экспрессии, измеряемый в образце, больше, чем или выше эталонного уровня или эталонного значения. Степень, в которой измеряемый уровень экспрессии превышает эталонный уровень или эталонное значение, может представлять собой любую степень. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии составляет по меньшей мере или приблизительно на 10% больше, чем эталонный уровень (например, по меньшей мере или приблизительно на 15% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 20% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 25% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 30% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 35% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 40% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 45% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 50% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 55% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 60% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 65% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 70% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 75% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 80% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 85% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 90% больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 95% больше, чем

эталонный уровень). В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии по меньшей мере 2-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 3-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 4-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 5-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 6-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 7-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 8-кратно больше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 9-кратно больше, чем эталонный уровень, или по меньшей мере 10-кратно больше, чем эталонный уровень.

[0071] В образцовых аспектах, уровень экспрессии, измеряемый в образце, ниже или меньше, чем эталонный уровень или эталонное значение. Степень, в которой измеряемый уровень экспрессии ниже эталонного уровня или эталонного значения, может представлять собой любую степень. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии по меньшей мере или приблизительно на 10% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 15% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 20% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 25% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 30% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 35% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 40% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 45% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 50% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 55% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 60% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 65% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 70% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 75% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 80% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 85% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере или приблизительно на 90% меньше, чем эталонный уровень, по меньшей

мере или приблизительно на 95% меньше, чем эталонный уровень. В образцовых аспектах, измеряемый уровень экспрессии по меньшей мере 2-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 3-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 4-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 5-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 6-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 7-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 8-кратно меньше, чем эталонный уровень, по меньшей мере 9-кратно меньше, чем эталонный уровень, или по меньшей мере 10-кратно меньше, чем эталонный уровень.

[0072] В образцовых аспектах, эталонный уровень нормализуют по конститутивному гену, такому как ген β-актина или ген GADPH. Уровни можно нормализовать по другому конститутивному гену, такому как любой из тех, что описаны в настоящем документе. В образцовых аспектах, эталонный уровень не нормализуют по конститутивному гену. В образцовых аспектах, эталонный уровень нормализуют, когда нормализуют измеряемый уровень экспрессии, или не нормализуют, когда не нормализуют измеряемый уровень экспрессии.

[0073] Отвечающие организмы и неотвечающие организмы

[0074] Как используют в настоящем документе, термин «отвечающий организм» относится к тому, кто имеет множественную миелому, кого лечили упоминаемым лекарственным средством, например, ингибитором протеасом, и кто ответил на лечение упоминаемым лекарственным средством, где ответ на лечение представляет собой то, что определено в International Myeloma Working Group в Durie et al., «International uniform response criteria for multiple myeloma» Leukemia, Volume 20, № 10, (2006). В образцовых аспектах, отвечающий организм представляет собой того, кто демонстрировал полную реакцию (CR), убедительную полную реакцию (sCR), очень хорошую частичную реакцию (VGPR) или частичную реакцию (PR). Определения для CR, sCR, VGPR и PR известны в данной области. См., Durie et al., 2006, выше. В образцовых аспектах, отвечающий организм представляет собой

того, кто демонстрировал CR, sCR, VGPR, PR или минимальную реакцию (MR). Отвечающий организм, который демонстрировал MR, представляет собой того, кто демонстрировал по меньшей мере 25% снижение уровней парапротеинов при лечении.

[0075] Как используют в настоящем документе, термин «неотвечающий организм» относится к тому, который имеет множественную миелому, кого лечили упоминаемым лекарственным средством, например, ингибитором протеасом, и кто не реагировал на лечение упоминаемым лекарственным средством, где реакцию на лечение определяют с помощью International Myeloma Working Group в Durie et al., 2006, выше. В образцовых аспектах, неотвечающим организмом является тот, который не отвечает критериям для отвечающего организма. В образцовых аспектах, неотвечающим организмом является тот, кто демонстрировал прогрессирующее заболевание (PD). В образцовых аспектах, неотвечающим организмом является тот, кто демонстрировал PD или стабильное заболевание (SD).

[0076] Дополнительные стадии

[0077] В образцовых аспектах, способ может включать дополнительные стадии. Например, способ может включать повторение одной или несколькиз из перечисленных стадий способа. Соответственно, в образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии Ig, FCGR2B и/или одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, больше, чем один раз. В образцовых аспектах, способ включает измерение образцов, получаемых от субъекта каждые от 6 до 12 месяцев, где измерение основано на другом биологическом образце, полученном от того же субъекта.

[0078] В образцовых аспектах, способ включает измерение в образце больше, чем одного уровня экспрессии. Например, способ может включать измерение в образце уровня экспрессии Ig и FCGR2B. С дополнительных или альтернативных аспектах, способ может включать измерение в образце по меньшей мере одного гена, перечисленного в таблице 4. В образцовых аспектах, способ может включать измерение в образце экспрессии Ig и по меньшей мере одного гена, перечисленного в таблице 4, или может включать измерение в образце экспрессии FCGR2B и по меньшей мере одного

гена, перечисленного в таблице 4. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии больше, чем одного, больше, чем двух, больше, чем трех, больше, чем четырех, больше, чем пяти, больше, чем шести, больше, чем семи, больше, чем восьми, больше, чем девяти, больше, чем 10, больше, чем 11, больше, чем 12, больше, чем 13, больше, чем 14, больше, чем 15, больше, чем 16, больше, чем 17, больше, чем 18, больше, чем 19, больше, чем 20, больше, чем 21, больше, чем 22, больше, чем 23, больше, чем 24, больше, чем 25, больше, чем 26, больше, чем 27, больше, чем 28, больше, чем 29 или больше, чем 30 генов, перечисленных в таблице 4. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии больше, чем 100, больше, чем 200, больше, чем 300, больше, чем 400 генов, перечисленных в таблице 4. В образцовых аспектах, способ включает измерение уровней экспрессии всех генов, перечисленных в таблице 4.

[0079] В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии РНК для Ig, FCGR2B или одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, и содержит измерение уровня белка экспрессии Ig, FCGR2B или одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4.

[0080] В образцовых аспектах, медицинскую историю субъекта анализируют на уровни экспрессии Ig, FCGR2B и/или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4.

[0081] В образцовых аспектах, способ включает стадии получения образца. Например, в некоторых аспектах, способ включает выбор конкретной клеточной популяции из образца, который получен от субъекта. В образцовых аспектах, способ включает выбор CD138-позитивных клеток из образца. Стадию выбора можно осуществлять с помощью любых средств, известных в данной области, включая в качестве неограничивающих примеров FACS или хроматографию. В образцовых аспектах, где измеряют уровни экспрессии РНК, способ дополнительно может включать стадию извлечения или выделения РНК из клеток образца. В образцовых аспектах, способ включает извлечение РНК из CD138-позитивных опухолевых клеток.

[0082] В образцовых аспектах, где способ включает измерение

уровней экспрессии посредством измерения нуклеиновых кислот, например, РНК, мРНК, кодируемых сегментом гена Ig, гена FCGR2B и/или гена, перечисленного в таблице 4, способ дополнительно включает амплификацию по меньшей мере фрагмента нуклеиновых кислот, подлежащих измерению. В образцовых аспектах, амлификацию осуществляют посредством ПЦР или ОТ-ПЦР.

[0083] В образцовых аспектах, способ включает измерение уровня экспрессии Ig в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие родственные Ig белки. В образцовых аспектах, способ включает измерение содержания белка Ig в клетках с использованием антитела против Ig человека. В образцовых аспектах, измерение включает измерение присутствия, отсутствия или количества белка Ig человека в образце.

[0084] В образцовых аспектах патентоспособных способов определения схемы лечения для субъекта с опухолью, способ может необязательно включать стадию введения, где терапевтическое средство или устройство вводят субъекту, когда возрастает уровень экспрессии Ig, FCGR2B и/или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4, имеющего изменение в уровне экспрессии гена, обозначенное в таблице 4 как «вверх». Например, способы, описанные в настоящем документе, необязательно могут включать стадию предоставления подходящей терапии (введения фармацевтического средства или осуществления стандартного ухода) субъекту, у которого определено наличие потребности в этом. В образцовых аспектах, терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеасом, в том числе, тот, который рассмотрен в настоящем документе. В образцовых аспектах, терапевтическое средство представляет собой карфилзомиб, бортезомиб, дисульфирам или опрозомиб. Терапевтическое средство можно вводить субъекту с помощью любого подходящего пути введения, известного в данной области, некоторые из этих путей описаны в настоящем документе далее.

[0085] Для целей патентоспособных способов предусмотрены любые и все возможные комбинации стадий, описанных в настоящем документе.

[0086] Опухоли и злокачественная опухоль

[0087] Как используют в настоящем документе, термин «опухоль» относится к анормальной массе ткани, которая возникает в результате деления клеток с более высокой скоростью, чем здоровая клетка, и/или ненаступления гибели клеток. В образцовых аспектах, опухоль представляют собой злокачественную опухоль. В образцовых аспектах, опухоль представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, опухоль из половых клеток или бластому. В образцовых аспектах, опухоль представляет собой гематологическую опухоль, и в более образцовых аспектах, гематологическая опухоль происходит из лимфоидных клеток. В альтернативых аспектах, гематологическая опухоль происходит из миелоидных клеток. В образцовых аспектах, гематологическая опухоль представляет собой лимфому, например, лимфому Ходжкина или неходжкинскую лимфому. В образцовых аспектах, неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток мантии. В образцовых аспектах, гематологическая опухоль представляет собой множественную миелому, включая в качестве неограничивающих примеров, вялотекущую миелому, рецидивирующую множественную миелому или рефракторную миелому. Множественная миелома может находиться на любой стадии по International Staging System, в том числе на стадии I, стадии II и стадии III (Greipp et al., J Clin Oncol 23: 3412-3420 (2005). В образцовых аспектах, множественная миелома представляет собой множественную миелому на стадии I, стадии II или стадии III согласно системе стадий Durie-Salmon (Durie et al., Cancer 36:842-854 (1975).

[0088] Образцы

[0089] В отношении способов, описанных в настоящем документе, в образцовых вариантах осуществления образец, который получен от субъекта, содержит текучее вещество организма, включая в качестве неограничивающих примеров кровь, плазму, сыворотку, лимфу, грудное молоко, слюну, слизь, семя, вагинальный секрет, клеточные экстракты, воспалительные текучие вещества, цереброспинальную жидкость, фекалии, стекловидную влагу или мочу, получаемые от субъекта. В некоторых аспектах, образец представляет собой составную панель по меньшей мере из

двух из приведенных выше образцоы. В образцовых аспектах, образец содержит кровь или ее фракцию (например, плазму, сыворотку, фракцию, получаемую через лейкоцитоферез). В образцовых аспектах, образец содержит белые клетки крови, полученные от субъекта. В образцовых аспектах, образец содержит клетку или клетки из опухоли, которую лечат. Опухоль может представлять собой любую из тех, что описаны в настоящем документе, включая в качестве неограничивающих примеров гематологическую опухоль, например, множественную миеломную опухоль, лимфому из клеток мантии. В образцовых аспектах, образец содержит клетки костного мозга, например, интактные клетки костного мозга. В образцовых аспектах, образец содержит интактные клетки костного мозга и способ включает приведение антител, специфичных к FCGR2B или к Ig, в контакт с образцом. В образцовых аспектах, образец содержит кровь, сыворотку, биоптат или клетки костного мозга. В образцовых аспектах, образец содержит CD138-позитивные опухолевые клетки. В образцовых аспектах, образец представляет собой образец, который получен от любых субъектов, описанных в настоящем документе. В образцовых аспектах, образец представляет собой аспират костного мозга.

[0090] Субъекты

[0091] В отношении способов, описанных в настоящем документе, субъект в образцовых аспектах представляет собой млекопитающе, предпочтительно человека.

[0092] В образцовых аспектах, субъектом является субъект с опухолью. В образцовых аспектах, опухоль представляют собой любую из тех, что отмечены в настоящем документе. В образцовых аспектах, субъект имеет злокачественную опухоль. В образцовых аспектах, злокачественная опухоль представляет собой любую из тех, что отмечены в настоящем документе. В образцовых аспектах, субъекта предварительно лечили от множественной миеломы. В образцовых аспектах, у субъекта предварительно диагностировали множественную миелому. В образцовых аспектах, субъектом является пациент-человек, который имеет или предположительно имеет множественную миелому, рефракторную множественную миелому или рецидивирующую множественную миелому. В альтернативых аспектах,

субъекта никогда не лечили от множественной миеломы. В образцовых аспектах, у субъекта вновь диагностировали множественную миелому.

[0093] Ингибиторы протеасом

[0094] Как используют в настоящем документе, термин «ингибитор протеасом» относится к любому лекарственному средству, которое блокирует действие протеасом. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом представляет собой лактацистин, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат, салиноспорамид А, карфилзомиб, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, эпоксомицин, MG132 и т. п. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб, бортезомиб, дисульфирам и опрозомиб. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб или бортезомиб или его структурный аналог. В образцовых аспектах, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

[0095] Составы и пути введения

[0096] В отношении введения терапевтического средства, например, ингибитора протеасом, средство можно вводить через любые подходящие средства, композиции и пути, известные в данной области.

[0097] Наборы

[0098] Изобретение дополнительно предусматривает наборы. В образцовых вариантах осуществления, набор содержит одно или более связывающих средств для гена или сегмента гена Ig или продукта этого гена. В образцовых аспектах, набор содержит связывающее средство, которое специфически связывается с сегментом гена IgH, IgK или IgL (включая орфонные сегменты генов) или с продуктом, кодируемым им, и связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B. В образцовых вариантах осуществления, наборы содержат (i) одно или более связывающих средств для сегмента гена Ig или продукта, кодируемого им, необязательно сегмента гена IgH, IgK или IgL или продукта, кодируемого им, или связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B и (ii) по меньшей мере одно связывающее средство для гена, перечисленного в таблице 4, или продукта гена, кодируемого

им. В образцовых вариантах осуществления, набор содержит по меньшей мере первое связывающее средство и второе связывающее средство, где первое связывающее средство связывается с первым геном или продуктом гена, кодируемым первым геном, перечисленным в таблице 4, где второе связывающее средство связывается со вторым геном или продуктом гена, кодируемым вторым геном, перечисленным в таблице 4, где первый ген отличается от второго гена.

[0099] В образцовых аспектах, набор содержит ингибитор протеасом, например, любой из тех, что описаны в настоящем документе. В образцовых аспектах, набор содержит контейнер, подходящий, чтобы вмещать образец крови. В образцовых аспектах, набор содержит сосуд, пробирку, микротитровальный планшет, чашку, колбу или тому подобное. В образцовых аспектах, контейнер содержит приблизительно 5 мл текучего вещества или меньше. В образцовых аспектах, набор содержит гепарин для того, чтобы предотвращать свертывание крови. В образцовых аспектах, набор содержит реактивы, подходящие для выделения РНК или белков из опухолевых клеток. В образцовых аспектах, набор содержит реактивы, подходящие для обратной транскрипции РНК в комплиментарную ДНК (кДНК) и для амлификации кДНК. В образцовых аспектах, набор содержит реактив, который создает сигнал, указывающий на эталонный уровень

[00100] В образцовых аспектах, продукт, кодируемый указанным геном или сегментом гена, представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, например, мРНК. В образцовых аспектах, связывающее средство представляет собой зонд нуклеиновой кислоты. В образцовых аспектах, продукт, кодируемый указанным геном или сегментом гена, представляет собой белок, полипептид или пептид. В образцовых аспектах, связывающее средство представляет собой антитело или антигенсвязывающий его фрагмент или его производное. В образцовых аспектах, набор содержит и зонды нуклеиновой кислоты и антитела или их антигенсвязывающие фрагменты или производные.

[00101] Связывающие средства: молекулы нуклеиновой кислоты

[00102] В образцовых вариантах осуществления, связывающее

средство представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, например, зонд нуклеиновой кислоты, который специфически связывается с (i) по меньшей мере частью сегмента гена Ig, геном FCGR2B, или геном или сегментом гена, перечисленного в таблице 4, или (ii) по меньшей мере частью продукта, кодируемого сегментом гена Ig, FCGR2B, или геном или сегментом гена, перечисленного в таблице 4, этот продукт содержит нуклеиновые кислоты. В образцовых аспектах, связывающее средство представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая составляет приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45 или приблизительно 50 нуклеотидов в длину. В образцовых аспектах, молекула нуклеиновой кислоты составляет приблизительно от 15 приблизительно до 30 нуклеотидов в длину или приблизительно от 20 до 30 нуклеотиды в длину или приблизительно от 25 до 30 нуклеотидов в длину. В образцовых аспектах молекула нуклеиновой кислоты составляет приблизительно 25 нуклеотидов в длину.

[00103] В образцовых аспектах, молекула нуклеиновой кислоты содержит ДНК или РНК. В образцовых аспектах, молекула нуклеиновой кислоты содержит по меньшей мере один не встречающийся в природе нуклеотид и/или по меньшей мере одно не встречающийся в природе межнуклеотидное сцепление и/или один или более модифицированных нуклеотидов, все они хорошо известны в данной области.

Связывающие средства: антитела и производные

[00104] Любой полинуклеотид или полипептид, который связывает продукт гена, можно использовать для того, чтобы обнаруживать уровни его экспрессии. В некоторых вариантах осуществления полипептид представляет собой фрагмент рецептора или лиганда продукта гена. В некоторых вариантах осуществления изобретения, связывающее средство представляет собой антитело, которое связывается с белковым продуктом, кодируемым посредством сегмента гена Ig, гена FCGR2B или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4. Антитело может относиться иммуноглобулину к любого типа, известному в данной области. В

образцовых вариантах осуществления, антитело представляет собой антитело изотипа IgA, IgD, IgE, IgG или IgM. Также антитело в некоторых вариантах осуществления представляет собой моноклональное антитело. В других вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело.

[00105] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой встречающееся в природе антитело, например, антитело, очищенное и/или выделенное из млекопитающего, или полученное с помощью гибридомы, создаваемой из клетки млекопитающего. Способы получения антител хорошо известны в данной области.

[00106] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой генетически сконструированное антитело, например, одноцепочечное антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело, антитело с пересаженным CDR, гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, триспецифическое антитело и т. п. Способы генетической инженерии также обеспечивают способность создавать антитела полностью человека в не относящемся к человеку источнике.

[00107] В некоторых аспектах, антитело находится в полимерной, олигомерной или мультимерной форме. В определенных вариантах осуществления, в которых антитело содержит два или более отличающихся фрагмента антигенсвязывающих областей, антитело считают биспецифическим, триспецифическим или полиспецифическим, или двухвалентным, трехвалентным или поливалентным, в зависимости от числа отличающихся эпитопов, которые распознает и связывает антитело.

[00108] Антигенсвязывающие фрагменты

[00109] В некоторых аспектах по изобретению, связывающее средство представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела. Антигенсвязывающий фрагмент (также обозначаемый в настоящем документе как «антигенсвязывающая часть») может представлять собой антигенсвязывающий фрагмент какого-либо из антител, описанных в настоящем документе. Антигенсвязывающий фрагмент может представлять собой какую-либо часть антитела, которая имеет по меньшей мере один антигенсвязывающий участок,

включая в качестве неограничивающих примеров Fab, $F(ab')_2$, dsFv, sFv, диатела, триатела, биспецифические scFv, фрагменты, эскпрессируемые с помощью экспрессионных библиотек Fab, доменные антитела, домены VhH, домены V-NAR, домены VH, домены VL и т. п.

[00110] Изобретения, относящиеся к компьютерам

[00111] Кроме того, в настоящем документе предусмотрены машиночитаемые запоминающие среды. В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранено множество эталонных уровней или диапазонов эталонных уровней, каждый эталонный уровень или диапазон эталонных уровней соответствует (i) уровню экспрессии Ig или (ii) уровню экспрессии FCGR2B или (iii) уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, или (iv) их сочетанию; и значение данных, которое представляет собой уровень экспрессии Ig и/или уровень экспрессии FCGR2B и/или уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемый в клетке из образца от пациента. В образцовых аспектах, значение данных, которое представляет собой уровень экспрессии Ig, представляет собой сумму уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, IgK и/или IgL, необязательно где уровень экспрессии Ig указывает на отвечающий организм или неотвечающий организм, В образцовых аспектах, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у

неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

[00112] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

[00113] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривая рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где

каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблица, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a). В образцовых аспектах, машиночитаемая запоминающая среда содержит две или более из приведенных выше сред.

[00114] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии Ig, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00115] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии FCGR2B, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта;; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог,

который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00116] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх», например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00117] В образцовых вариантах осуществления, машиночитаемая запоминающая среда представляет собой то, на чем сохранены машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат: (a) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз», например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемом в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00118] Изобретение дополнительно предусматривет системы, которые содержат: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции, которые хранят в устройстве памяти. В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i.) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии Ig, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00119] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии FCGR2B, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00120] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх», в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемому в образце, который получен от тестового

субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00121] В образцовых вариантах осуществления машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы: (i) принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз», в образце, который получен от тестового субъекта например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (ii) отображать вывод, относящийся к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00122] Изобретение дополнительно предусматривает способы, реализуемые процессором в компьютере. В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта, например, к уровню экспрессии Ig, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта например, к уровню

экспрессии FCGR2B, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх» например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC). В образцовых вариантах осуществления способ включает стадии: (a) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, из образца, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз» например, к уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, измеряемому в образце, который получен от тестового субъекта; и (b) отображение вывода, относящегося к лечению тестового субъекта с множественной миеломой ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00123] На Фиг.10 проиллюстрирован образцовый вариант осуществления 101 системы 100 для определения терапевтической схемы для субъекта с опухолью. В целом, система 100 может

содержать одно или более клиентских устройств 102, сеть 104 и базу 108 данных. Каждое клиентское устройство 102 можно с возможностью связи соединять с сетью 104 посредством одного или нескольких проводных или беспроводных сетевых соединений 112, которые могут представлять собой, например, соединение, отвечающее такому стандарту, как один из стандартов IEEE 802.11 («Wi-Fi»), стандарт Ethernet, или какое-либо другое подходящее сетевое соединение. Аналогичным образом, базу 108 данных можно с возможностью связи соединять с сетью 104 через одно или более соединений 114. (Конечно, база данных альтернативно может быть внутренней по отношению к одному или нескольким из клиентских устройств 102). База 108 данных может хранить данные, связанные с определением терапевтической схемы для субъекта с опухолью, включая в качестве неограничивающих примеров данные образца, который получен от субъекта, данные образца, который получен от субъекта из категории неотвечающих организмов или из категории отвечающих организмов, и т.д. Данные образцов могут быть связаны, например, с одним или несколькими из уровня экспрессии сегмента гена Ig, FCGR2B или гена или сегмента гена, перечисленного в таблице 4.

[00124] Что понятно, сеть 104 может представлять собой локальную сеть (LAN) или глобальную сеть (WAN). То есть, сеть 104 может включать только локальные соединения (например, внутри организации) или, альтернативно, сеть 104 может включать соединения, выходящие за пределы организации и в одну или более публичных сетей (например, интернет). В некоторых вариантах осуществления например, клиентское устройство 102 и база 108 данных могут находиться в сети, управляемой одной компанией (компанией А). В других вариантах осуществления, например, клиентское устройство(устройства) 102 может находиться в сети, управляемой компанией А, тогда как база 108 данных может находиться в сети, управляемой второй компанией (компания В), и сети компании А и компании В могут быть соединены с помощью третей сети, например, такой как интернет.

[00125] В отношении Фиг.10, клиентское устройство 102 содержит процессор 128 (CPU), RAM 130 и энергонезависимую память

132. Энергонезависимая память 132 может представлять собой любое подходящее устройство памяти, включая в качестве примера и неограничения магнитный диск (например, привод жесткого диска), твердотельный накопитель (например, флэш-память) и т.д. Кроме того, понятно, что, по меньшей мере в отношении Фиг.10, база 108 данных не обязательно отделена от клиентского устройства 102. Напротив, в некоторых вариантах осуществления база 108 данных представляет собой часть энергонезависимой памяти 132 и данные 122, 124, 126 можно хранить в качестве данных в памяти 132. Например, данные 122 можно включать в качестве данных в обобщенный файл, хранимый в памяти 132, вместо данных в базе 108 данных. В дополнение к хранению записей базы 108 данных (в некоторых вариантах осуществления), память 132 хранит данные программ и другие данные, необходимые для того, чтобы анализировать данные одного или нескольких образцов и/или контрольных популяций, определять среднее для данных, определять порог, с которым можно сравнивать данные субъекта, и/или определять терапевтическую схему для субъекта с опухолью. Например, в одном из вариантов осуществления память 132 хранит первую подпрограмму 134, вторую подпрограмму 136 и третью подпрограмму 138. Первая подпрограмма 134 может принимать значения данных, связанных с одним или несколькими образцами и/или контрольными популяциями, и определять среднее для значений данных, принимаемых подпрограммой 134. Вторая подпрограмма 136 может вычислять один или более статистических параметров данных, собираемых первой подпрограммой 134, например, определение среднего значения, значения стандартного отклонения и т. д. Дополнительно и/или альтернативно, вторая подпрограмма 136 может задавать первый порог, с которым можно сравнивать данные от одного или нескольких субъектов для того, чтобы определять терапевтическую схему для субъекта с опухолью. Третья подпрограмма 138, например, может принимать данные от одного или нескольких субъектов, сравнивать данные одного или нескольких субъектов с пороговым значением(значениями), определяемыми второй подпрограммой 136, и/или определять терапевтическую схему для субъекта с опухолью в соответствии со

сравнением данных субъекта с пороговым значением. В любом случае, каждую из подпрограмм исполняет процессор 128, и каждая содержит последовательность компилированных или компилируемых машиночитаемых инструкций, хранимых в памяти 132. Дополнительно, память 132 может хранить сгенерированные отчеты или записи данных, выводимые одной из подпрограмм 134 или 136. Альтернативно, отчеты или записи можно выводить в базу 108 данных. Один или более дисплеев/устройств 140 вывода (например, принтер, дисплей и т. д.) и одно или более устройств 142 ввода (например, мышь, клавиатура, планшет, чувствительный к прикосновениям интерфейс и т. д.) также могут быть соединены с клиентским устройством 102, как в целом известно.

[00126] Что понятно, несмотря на то, что индивидуальные операции одного или нескольких способов проиллюстрированы и описаны в виде отдельных операций, одну или более из индивидуальных операций можно осуществлять параллельно, и ничто не требует осуществлять операции в проиллюстрированном порядке. Структуры и функциональность, представленные в виде отдельных компонентов в образцовых конфигурациях, можно реализовать в виде комбинированной структуры или компонента. Аналогичным образом, структуры и функциональность, представленные в виде одного компонента, можно реализовать в виде отдельных компонентов. Эти и другие вариации, модификации, добавления и усовершенствования попадают в объем объекта изобретения в настоящем документе.

[00127] Например, сеть 104 может включать, но не ограничиваясь этим, любую комбинацию LAN, MAN, WAN, мобильной, проводной или беспроводной сети, частной сети или виртуальной частной сети. Кроме того, хотя на Фиг.10 проиллюстрированы только два клиента 102 для простоты и ясности описания, понятно, что любое число клиентских компьютеров поддерживается и может находиться в связи с одним или несколькими серверами (не показано).

[00128] Дополнительно, определенные варианты осуществления описаны в настоящем документе как содержащие логику или определенное число подпрограмм. Подпрограммы могут составлять или подпрограммы программного обеспечения (например, код,

осуществленный в машиночитаемой среде или в передаваемом сигнале) или подпрограммы аппаратного обеспечения. Подпрограмма аппаратного обеспечения представляет собой материальный блок, способный выполнять определенные операции, и его можно выполнять с определенными возможностями или устраивать определенным образом. в образцовых вариантах осуществления, одну или более компьютерных систем (например, автономная, клиентская или серверная компьютерная система) или одну или более подпрограмм аппаратного обеспечения компьютерной системы (например, процессор или группа процессоров) можно выполнять с программным обеспечением (например, приложение или часть приложения) в качестве подпрограммы аппаратного обеспечения, которая работает для того, чтобы осуществлять определенные операции, как описано в настоящем документе.

[00129] Аналогичным образом, способы или подпрограммы, описанные в настоящем документе, могут быть по меньшей мере частично реализуемыми процессором. Например, по меньшей мере некоторые из операций способа можно осуществлять с помощью одного или нескольких процессоров или модуей аппаратного обеспечения, реализуемых с процессором. Выполнение определенных операций можно распределять среди одного или нескольких процессоров, не только находящихся внутри одной машины, но развернутых среди множества машин. В некоторых образцовых вариантах осуществления, процессор или процессоры можно располагать в одном местоположении (например, в домашней среде, офисной среде или серверной ферме), тогда как в других вариантах осуществления процессоры можно распределять по определенному числу местоположений.

[00130] Выполнение определенных операций можно распределять среди одного или нескольких процессоров, не только находящихся внутри одной машины, но развернутых на определенном числе машин. В некоторых образцовых вариантах осуществления, один или более процессоров или модулей, реализуемых с процессором, можно располагать в одном географическом местоположении (например, в домашней среде, офисной среде или на серверной ферме). В других образцовых вариантах осуществления один или более процессоров

или модулей, реализуемых с процессором, можно распределять среди определенного числа географических местоположений.

[00131] Некоторые варианты осуществления могут быть описаны с использованием выражения «связанный» и «соединенный», наряду с их производными. Например, некоторые варианты осуществления можно описывать с использованием термина «связанный» для того, чтобы показать, что два или более элементов находятся в непосредственном физическом или электрическом контакте. Однако термин «связанный» также может значить, что два или более элементов не находятся в непосредственном контакте друг с другом, но все еще работают совместно или взаимодействуют друг с другом. Варианты осуществления не ограничены этим контекстом.

[00132] Как используют в настоящем документе, термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий» или любые другие их вариации предназначены для того, чтобы покрывать неисключающее включение. Например, процесс, способ, изделие или аппарат, который содержит список элементов, не обязательно ограничен только этеми элементами, но может содержать другие элементы, в явной форме не перечисленные или неотъемлемые для такого процесса, способа, изделия или аппарата. Кроме того, пока в явной форме не указано иное, «или» относится ко включающему или и не к исключающему или. Например, условию А или В отвечает любое одно из следующего: А является истиной (или присутствует) и В является ложью (или не присутствует), А является ложью (или не присутствует) и В является истиной (или присуствует), и как А, так и В являются истиной (или присутствуют).

[00133] Кроме того, формы единственного числа используют для того, чтобы описывать элементы и компоненты вариантов осуществления в настоящем документе. Это выполняют лишь для удобства и чтобы передать общий смысл описания. Это описание следует читать как включающее один или по меньшей мере один, а единственное также включает множествоенное до тех пор, пока не будет очевидно, что оно подразумевает иное.

[00134] Дополнительные варианты осуществления

[00135] Изобретения, описанные в настоящем документе,

основаны, отчасти, на том открытии, что (i) высокие уровни экспрессии иммуноглобулинов в клетках злокачественной опухоли (например, гематологических опухолевых клетках) коррелируют с реакцией на один или более ингибиторов протеасом (например, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб); (ii) повышенные уровни экспрессии FCGR2B в клетках злокачественной опухоли (например, гематологических опухолевых клетках) коррелируют с реакцией на один или более ингибиторов протеасом (например, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб); и/или (iii) пониженные уровни экспрессии FCGR2B в клетках злокачественной опухоли (например, гематологических опухолевых клетках) коррелируют с отсутствием реакции на ингибиторы протеасом (например, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб).

[00136] В настоящем документе предусмотрены способы лечения опухолей и/или определения эффективности лечения опухоли ингибитором протеасом (например, карфилзомиб, бортезомиб, опрозомиб) у субъекта посредством определения уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце, который получен из опухоли. Эти способы требуют определения уровня экспрессии Ig или общего содержания белка Ig в образце или экспрессии FCGR2B или общего содержания белка FCGR2B в образце.

[00137] Раскрытые способы можно использовать для того, чтобы определять эффективность лечения множественной миеломы у субъектов, которые проходят терапию карфилзомибом, и/или у субъектов, которые проходят терапию другими химиотерапевтическими средствами, включая в качестве неограничивающих примеров другие ингибиторы протеасом (например, опрозомиб, бортезомиб). Также предусмотрены способы выбора субъекта для участия в клиническом исследовании, которые включают определение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце (например, биологическом образце), полученном от субъекта, который имеет опухоль, или имеет риск опухоли.

[00138] Изобретение также относится к дополнительным способам лечения опухоли. В образцовых аспектах, способ включает обнаружение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце (например, биологическом образце), получаемом от субъекта,

которого идентифицировали как имеющего опухоль или имеющего риск опухоли, где различие в уровне экспрессии Ig или уровне экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем представляет собой указание на восприимчивость субъекта к лечению ингибитором протеасом. В одном из вариантов осуществления уровень экспрессии Ig или уровень экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке повышен по сравнению с эталонным уровнем, и повышенные уровни показывают, что опухоль чувствительна (например, восприимчива) к терапии одним или несколькими ингибиторами протеасом. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъектам, которые имеют повышенные уровни экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем, эффективного количества одного или нескольких ингибиторов протеасом (например карфилзомиб, бортезомиб или опрозомиб). В одном из вариантов осуществления субъекту вводят эффективное количество карфилзомиба.

[00139] В другом варианте осуществления уровень экспрессии Ig или уровень экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке понижен по сравнению с эталонным уровнем, и пониженные уровни показывают, что опухоль не чувствительна к терапии одним или несколькими ингибиторами протеасом. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъектам, имеющим пониженные уровни экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем, эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом. В одном из вариантов осуществления субъекту вводят эффективное количество химиотерапевтического средства, отличного от карфилзомиба. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой гематологическую опухоль (например, миелому).

[00140] В образцовых аспектах, способ лечения опухоли у субъекта включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; предоставление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии иммуноглобулина (Ig) в образце; идентификация субъекта с повышенными уровнями

экспрессии Ig в клетке опухоли по сравнению с эталонным уровнем; и введение идентифицированному субъекту эффективного количества ингибитора протеасом. В образцовых аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; представление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня иммуноглобулина (Ig) в образце; идентификация субъекта с пониженными уровнями Ig в клетке опухоли по сравнению с эталонным уровнем; и введение субъекту химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом.

[00141] В образцовых аспектах, способ лечения опухоли у субъекта включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; предоставление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) в образце; идентификация субъекта с повышенными уровнями экспрессии FCGR2B в клетке опухоли по сравнению с эталонным уровнем; и введение идентифицированному субъекту эффективного количества ингибитора протеасом. В образцовых аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; предоставление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня FCGR2B в образце; идентификация субъекта с пониженными уровнями FCGR2B в клетке опухоли по сравнению с эталонным уровнем; и введение субъекту химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом.

[00142] Изобретение также относится к способ определения того, лечить ли субъекта, который имеет опухоль, например, гематологическую опухоль, ингибитором протеасом, например, карфилзомибом. В образцовых аспектах, способ определения того, лечить ли субъекта, включает идентификацию субъекта, который имеет гематологическую опухоль или имеет риск гематологической опухоли. В одном из аспектов, гематологическая опухоль представляет собой множественную миелому. Обнаруживают уровень экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце (например, биологическом образце), получаемом от субъекта, и сравнивают с

эталонным уровнем. По одному из аспектов, способы включают определение лечить субъекта карфилзомибом, если образец имеет повышенные уровни Ig или FCGR2B, по сравнению с эталонным уровнем. В одном из вариантов осуществления субъекту вводят эффективное количество карфилзомиба. С другой стороны, способы включают определение лечить субъекта химиотерапевтическим средством, отличным от карфилзомиба, если образец имеет пониженные уровни Ig или FCGR2B по сравнению с эталонным уровнем. В образцовых аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; предоставление образца, содержащего клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии иммуноглобулина (Ig) в образце; и определение лечить субъекта ингибитором протеасом, например, карфилзомибом, если субъект имеет повышенные уровни Ig в образце по сравнению с эталонным уровнем. В образцовых аспектах, способ дополнительно включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, например, карфилзомиба.

[00143] В альтернативных или дополнительных аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль, например, гематологическую опухоль, или имеет ее риск; предоставление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии FCGR2B в образце; и определение лечить субъекта ингибитором протеасом, например, карфилзомибом, если субъект имеет повышенные уровни FCGR2B в образце по сравнению с эталонным уровнем. В образцовых аспектах, способ дополнительно включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, например, карфилзомиба.

[00144] Изобретение дополнительно предусматривает способ предсказания чувствительности опухоли (например, гематологической опухоли) к лечению ингибитором протеасом. В образцовых вариантах осуществления способы включают идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли. В одном из аспектов, опухоль представляет собой множественную миелому. Эти способы включают обнаружение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце (например, биологическом образце), полученном от субъекта,

идентифицированного как имеющего опухоль или имеющего ее риск, и предсказания, что опухоль будет чувствительна (например, восприимчива) к лечению ингибитором протеасом, если образец имеет повышенные уровни Ig или FCGR2B в образце относительно эталонного уровня. В одном из вариантов осуществления уровень экспрессии Ig или уровень экспрессии FCGR2B в образце повышен по сравнению с эталонным уровнем, и повышенные уровни показывают, что опухоль чувствительна (например, восприимчива) к терапии ингибитором протеасом. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъектам, имеющим повышенные уровни экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце по сравнению с эталонным уровнем, эффективного количества ингибитора протеасом, в том числе карфилзомиба. В образцовых аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; представление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии Ig в образце; сравнение уровня экспрессии Ig в образце с эталонным уровнем; предсказание того, что опухоль будет чувствительна к лечению ингибитором протеасом, если образец имеет повышенные уровни Ig в образце относительно эталонного уровня. В образцовых аспектах, способ дополнительно включает стадию введения субъекту, который имеет опухоль, для которой предсказана чувствительность к лечению ингибитором протеасом, например, карфилзомибом, эффективного количества ингибитора протеасом, например, карфилзомиба. В альтернативных или дополнительных аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли; представление образца, который содержит клетку из опухоли; обнаружение уровня экспрессии FCGR2B в образце; сравнение уровня экспрессии FCGR2B в образце с эталонным уровнем; предсказание того, что опухоль будет чувствительна к лечению ингибитором протеасом, если образец имеет повышенные уровни FCGR2B в образце относительно эталонного уровня. В образцовых аспектах, способ дополнительно включает стадию введения субъекту, который имеет опухоль, для которой предсказана чувствительность к лечению ингибитором протеасом, например, карфилзомибом, эффективного количества ингибитора

протеасом, например, карфилзомиба.

[00145] В другом варианте осуществления способы включают обнаружение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в образце (например, биологическом образце), полученном от субъекта, идентифицированного как имеющего опухоль или риск опухоли, и предсказание того, что опухоль будет чувствительна (например, восприимчива) к лечению ингибитором протеасом, если образец имеет пониженные уровни Ig или FCGR2B в образце относительно эталонного уровня. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъектам, которые имеют пониженные уровни экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем, эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом. В одном из вариантов осуществления способы дополнительно включают введение субъекту эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом (например, химиотерапевтического средства, отличного от карфилзомиба).

[00146] Некоторые варианты осуществления, для которых показано, что лечение будет неэффективным у субъекта, дополнительно включают введение, рекомендацию или предписание альтернативного лечения субъекту. В некоторых вариантах осуществления альтернативное лечение может представлять собой другое терапевтическое средство или другую комбинацию одного или нескольких терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления альтернативное лечение может представлять собой увеличенную дозу одного или нескольких терапевтических средств, в настоящее время получаемых субъектом, увеличение частоты введения одного или нескольких терапевтических средств, в настоящее время получаемых субъектом, или изменение пути доставки одного или нескольких терапевтических средств, в настоящее время получаемых субъектом.

[00147] В образцовых аспектах приведенных выше способов, ингибитор протеасом выбирают из группы, состоящей из карфилзомиба, бортезомиба и опрозомиба. В образцовых аспектах, опухоль представляет собой гематологическую опухоль, включая в

качестве неограничивающих примеров множественную миелому. В образцовом аспекте, клетка представляет собой CD138+ опухолевую клетку.

[00148] В образцовых аспектах приведенных выше способов, включающих обнаружение уровня иммуноглобулина (Ig) в образце, обнаружение включает амплификацию фрагмента мРНК Ig человека. В одном из вариантов осуществления обнаружение включает измерение уровня экспрессии Ig в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие родственные Ig белки. В еще одном другом варианте осуществления, обнаружение включает измерение уровня экспрессии Ig в клетках с использованием антитела против Ig (например, антитела против Ig человека). В образцовых аспектах приведенных выше способов, включающих обнаружение уровня иммуноглобулина (Ig) в образце, обнаружение включает (i) амплификацию фрагмента мРНК Ig человека; (ii) измерение уровня экспрессии Ig в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие родственные Ig белки; или (iii) измерение содержания белка Ig в клетках с использованием антитела против Ig человека.

[00149] В образцовых аспектах приведенных выше способов, включающих обнаружение уровня FCGR2B в образце, обнаружение включает амплификацию фрагмента мРНК FCGR2B человека. В одном из вариантов осуществления обнаружение включает измерение уровня экспрессии FCGR2B в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие FCGR2B. В еще одном другом варианте осуществления, обнаружение включает измерение уровня экспрессии Ig в клетках с использованием антитела против FCGR2B (например, антитела против FCGR2B человека). В образцовых аспектах приведенных выше способов, включающих обнаружение уровня FCGR2B в образце, обнаружение включает (i) амлификацию фрагмента мРНК FCGR2B человека; (ii) измерение уровня экспрессии FCGR2B в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие FCGR2B; или (iii) измерение содержания белка FCGR2B в клетках с использованием антитела против FCGR2B человека.

[00150] Изобретение, кроме того, предусматривает способ ингибирования пролиферации множества миеломных клеток у субъекта. В образцовых аспектах, способы включают обнаружение уровня экспрессии Ig или уровня экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках, получаемых у субъекта, где различие в уровне экспрессии Ig или уровне экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках по сравнению с эталонным уровнем представляет собой указание на то, что лечение субъекта ингибитором протеасом будет ингибировать пролиферацию мноежства миеломных клеток у субъекта. В образцовом варианте осуществления уровень экспрессии Ig или уровень экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках повышен по сравнению с эталонным уровнем, и повышенные уровни указывают на то, что лечение субъекта ингибитором протеасом будет ингибировать пролиферацию мноежственных миеломных клеток у субъекта. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом. В одном из вариантов осуществления субъекту вводят эффективное количество карфилзомиба. В другом варианте осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают разработку химиотерапевтической схемы, которая включает карфилзомиб, который эффективно ингибирует пролиферацию опухолевых клеток; и введение карфилзомиба субъекту, чтобы тем самым лечить опухоль.

[00151] В другом варианте осуществления уровень экспрессии Ig или уровень экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках снижен по сравнению с эталонным уровнем, и пониженные уровни указывают на то, что лечение субъекта ингибитором протеасом может не ингибировать пролиферацию множества миеломных клеток у субъекта. По одному из аспектов, способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъектам эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом. В одном из вариантов осуществления субъекту вводят эффективное количество химиотерапевтического средства, отличного от карфилзомиба.

[00152] В образцовых аспектах, способ ингибирования пролиферации множества миеломных клеток у субъекта включает

идентификацию субъекта, который имеет, имеет риск или предположительно имеет множественную миелому; обнаружение уровня экспрессии Ig во множественных миеломных клетках, получаемых у субъекта; сравнение уровня экспрессии Ig во множественных миеломных клетках с контрольным образцом; и a) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом субъекту, если определено, что множественные миеломные клетки имеют повышенную экспрессию Ig относительно эталонного уровня; или b) введение субъекту эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом, субъекту, если определено, что множественные миеломные клетки имеют сниженную экспрессию Ig относительно эталонного уровня. В альтернативных или дополнительных аспектах, способ включает идентификацию субъекта, который имеет, имеет риск или предположительно имеет множественную миелому; обнаружение уровня экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках, получаемых от субъекта; сравнение уровня экспрессии FCGR2B во множественных миеломных клетках с контрольным образцом; и a) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом субъекту, если определено, что множественные миеломные клетки имеют повышенную экспрессию FCGR2B относительно эталонного уровня; или b) введение субъекту эффективного количества химиотерапевтического средства, отличного от ингибитора протеасом, субъекту, если определено, что множественные миеломные клетки имеют пониженную или неизмененную экспрессию FCGR2B относительно эталонного уровня.

[00153] В образцовых аспектах, способы, предусмотренные в настоящем документе, (например, способ определения того, лечить ли субъекта), дополнительно включает разработку химиотерапевтической схемы, которая включает карфилзомиб, эффективный для ингибирования пролиферации опухолевых клеток (например, множественных миеломных клеток); и введение карфилзомиба субъекту, чтобы тем самым лечить опухоль.

[00154] В образцовых аспектах любого из приведенных выше способов, эталонный уровень Ig основан на уровне экспрессии Ig, определяемом у плазматической клетки, полученной от здорового

индивидуума, или эталонного уровня FCGR2B, основанного на уровне экспрессии FCGR2B, определяемом у плазматической клетки, полученной от здорового индивидуума. В образцовых аспектах, эталонный уровень экспрессии Ig основан на уровне экспрессии Ig, определяемом у плазматической клетки, полученной от индивидуума, классифицированного как неотвечающий на терапию ингибитором протеасом. В образцовых вариантах осуществления, эталонный уровень экспрессии FCGR2B основан на уровне экспрессии FCGR2B, определяемом у плазматической клетки, полученной от здорового индивидуума. В другом варианте осуществления эталонный уровень экспрессии FCGR2B основан на уровне экспрессии FCGR2B, определяемом у плазматической клетки, полученного от индивидуума, классифицированного как неотвечающий на терапию ингибитором протеасом.

[00155] В образцовых аспектах любых приведенных выше способов, у субъекта предварительно лечили множественную миелому или предварительно диагностировали множественную миелому. В образцовых аспектах любых приведенных выше способов, образец представляет собой кровь, сыворотку или биоптат.

[00156] Также в образцовых аспектах любых приведенных выше способов, обнаружение включает амлификацию фрагмента мРНК Ig человека или амлификацию фрагмента мРНК FCGR2B человека. Необязательно, амплификация опосредована полимеразной цепной реакцией (ПЦР) или ОТ-ПЦР. В образцовых аспектах, в амплификации используют праймер или зонд с поддающейся обнаружению меткой.

[00157] В отношении приведенных выше способов, уровни экспрессии Ig или уровни экспрессии FCGR2B в биологическом образце можно определять, например, с использованием одного или нескольких олигонуклеотидов, которые специфичны для генов, кодирующих родственные Ig белки, или для FCGR2B. Например, уровни мРНК, соответствующей Ig человека или FCGR2B человека, можно обнаруживать с использованием олигонуклеотидов в гибридизации по Саузерну, гибридизации *in situ* и амлификации с помощью количественной ПЦР в реальном времени (qRT-PCR). Множество олигонуклеотидов, специфичных к множеству генов, кодирующих родственные Ig белки можно использовать в чиповом

формате, где каждый олигонуклеотид иммобилизован в предварительно определяемом местоположении на подложке, такой как нитроцеллюлозная мембрана. Способы осуществления таких анализов хорошо известны специалистам в данной области.

[00158] Олигонуклеотиды, используемые в таких способах, в целом представляют собой одноцепочечные молекулы, такие как синтетические антисмысловые молекулы или фрагменты кДНК, и, например, составляют 6-60 нуклеотидов, 15-30 или 20-25 нуклеотидов в длину.

[00159] Олигонуклеотиды, специфичные к полинуклеотиду, кодирующему родственные Ig белки, получают с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Например, олигонуклеотиды можно разрабатывать с использованием известных компьютерных алгоритмов для того, чтобы идентифицировать олигонуклеотиды определенной длины, которые уникальны для этого полинуклеотида, имеют содержание GC в диапазоне, подходящем для гибридизации и не содержат предсказанную вторичную структуру, которая может препятствовать гибридизации. Олигонуклеотиды можно синтезировать с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области. Для использования в чиповых форматах олигонуклеотиды можно синтезировать непосредственно на поверхности подложки. Олигонуклеотиды, специфичные к биологическим маркерам злокачественной опухоли предстательной железы, которые описаны в настоящем документе, известны в данной области и коммерчески доступны.

[00160] В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды метят с использованием одной или нескольких поддающихся обнаружению частиц. ДНК или мРНК, выделенную из биологического образца, приводят в контакт с меченными олигонуклеотидами в условиях, которые допускают формирование гибридизационных комплексов, и количество метки, связанной с гибридизационными комплексами, измеряют и сравнивают со стандартным значением.

[00161] В альтернативных или дополнительных аспектах, обнаружение включает измерение присутствия, отсутствия или

количества белка Ig или белка FCGR2B человека в тестовом образце. В образцовых аспектах, при измерении используют антитело, которое специфически связывается с белком Ig человека или белком FCGR2B человека. Антитела, связывающиеся с Ig человека, которые используют в настоящих способах, вместе с наборами ELISA, в которых используют такие антитела для обнаружения Ig человека и которые используют в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области и доступны на коммерческой основе. Необязательно, измерение опосредовано анализом ELISA, анализом вестерн-блоттинга или иммуногистохимическим анализом.

[00162] В определенных вариантах осуществления, уровень экспрессии Ig или FCGR2B определяют с использованием связывающего средства, такого как белок, антитело или фрагмент антитела, которое специфически связывается с Ig или FCGR2B человека, например, в твердофазном иммуноферментном анализе (ELISA), радиоиммунном анализе, чипе с антителами, вестерн-блоттинге, иммуногистохимическом анализе, анализе иммунопреципитации или иммунофлуоресцентном анализе. Способы осуществления таких анализов хорошо известны специалистам в данной области.

[00163] Твердофазные подложки или носители, кторые можно эффективно использовать в таких анализах, хорошо известны специалистам в данной области и включают, например, 96-луночные микротитровальные планшеты, стекло, бумагу и микропористые мембраны, сконструированные, например, из нитроцеллюлозы, нейлона, поливинилидендифторида, полиэстера, ацетата целлюлозы, смешенных сложных эфиров целлюлозы и поликарбоната.

[00164] В отношении приведенных выше способов, в образцовых аспектах, субъектом является пациент-человек, который имеет или предположительно имеет множественную миелому, рефракторную множественную миелому или рецидивирующую множественную миелому.

[00165] В образцовых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких химиотерапевтических средств, отличных от ингибитора протеасом (например, карфилзомиба, бортезомиба или опрозомиба). В

некоторых вариантах осуществления субъект является участником клинического исследования. В альтернативных вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту одного или нескольких химиотерапевтических средств, отличных от ингибитора протеасом.

[00166] В образцовых вариантах осуществления, различие представляет собой увеличение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем и увеличение является прогностическим для повышенной общей выживаемости субъекта, проходящего терапию, по сравнению с индивидуумами, страдающими множественной миеломой, которые не имеют увеличения уровня экспрессии Ig или FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем.

[00167] В одном из вариантов осуществления различие представляет собой снижение уровня экспрессии Ig в опухолевой клетке у субъекта по сравнению с эталонным уровнем и снижение указывает на то, что множественная миелома устойчива к терапии одним или несколькими ингибиторами протеасом. В одном из вариантов осуществления различие представляет собой снижение уровня экспрессии Ig в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем и снижение является прогностическим для уменьшенной общей выживаемости субъекта по сравнению с индивидуумами, которые не имеют снижения уровня экспрессии Ig в опухолевой клетке. В образцовых аспектах, различие представляет собой снижение уровня экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем и снижение является прогностическим для уменьшенной общей выживаемости субъекта, проходящего терапию, по сравнению с индивидуумами, страдающими множественной миеломой, которые не имеют снижения уровня экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке по сравнению с эталонным уровнем.

[00168] В образцовых вариантах осуществления, способ дополнительно включает определение, будет ли пациент кандидатом на терапию одним или несколькими ингибиторами протеасом, до введения, где увеличение уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B в опухолевой клетке от пациента по сравнению с эталонным

уровнем указывает на то, что пациент является кандидатом на приведенную выше терапию.

[00169] В настоящем документе предусмотрены способы определения, лечить ли пациента, имеющего опухоль (например, гематологическую опухоль), ингибитором протеасом (например, карфилзомибом), которые включают идентификацию субъекта, который имеет гематологическую опухоль или имеет риск гематологической опухоли, предоставление образца, который содержит клетку из опухоли, обнаружение уровня экспрессии Ig в образце, определение леченить пациента ингибитором протеасом (например, карфилзомибом), если уровень экспрессии Ig в клетке опухоли больше, чем предварительно определяемый эталонный уровень. В некоторых вариантах осуществления гематологическая опухоль представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления миелома представляет собой множественную миелому.

[00170] В настоящем документе предусмотрены способы определения лечить ли пациента, имеющего опухоль (например, гематологическую опухоль, такую как множественная миелома) ингибитором протеасом (например, карфилзомибом, опрозомибом или бортезомибом), которые включают идентификацию субъекта, который имеет опухоль или имеет риск опухоли, предоставление образца, который содержит клетку из опухоли, обнаружение уровня экспрессии FCGR2B в образце, определение лечить пациента химиотерапевтическим средством, отличным от ингибитора протеасом, если уровень экспрессии FCGR2B в клетке опухоли меньше, чем предварительно определяемый эталонный уровень. В некоторых вариантах осуществления гематологическая опухоль представляет собой миелому. В некоторых вариантах осуществления миелома представляет собой множественную миелому.

[00171] Некоторые варианты осуществления дополнительно включают оценку или альтернативно получение, предоставление или использование предварительно определяемой информации касательно уровня экспрессии Ig или экспрессии FCGR2B из образцов, взятых у контрольной популяции нормальных или здоровых (свободных от заболеваний) субъектов.

[00172] Некоторые варианты осуществления дополнитлеьно

включают регистрацию результатов этих способов в медицинских записях субъекта (например, регистрацию результатов в машиночитаемой среде) или проведение диагностического исследования. В некоторых вариантах осуществления эти способы может осуществлять профессиональный медик (например, врач, ассистент врача, медицинская сестра, ассистент медицинской сестры или техник-лаборант).

[00173] В одном из аспектов, раскрытие в целом предусматривает композиции, которые содержат терапевтические средства и их фармацевтически приемлемые носители.

[00174] В связи с этим, раскрытие предусматривает одно или более терапевтических средств, например, ингибиторов протеасом, которые вводят ММ пациенту. Терапевтические средства можно вводить пациенту до, во время или после другого стандартного химиотерапевтического лечения. В одном из вариантов осуществления терапевтические средства вводят пациенту после определения того, что пациент является кандидатом на такое лечение. В этом отношении, терапевтические средства вводят субъекту, до стандартного химиотерапевтического лечения или в комбинации с ним.

[00175] В одном из аспектов, терапевтические средства, отдельно или комбинации, вводят пациенту в эффективном количестве, например, терапевтически эффективная доза ингибитора протеасом или другого химиотерапевтического средства. Терапевтическая доза может варьировать в зависимости от типа терапевтического средства, пути введения и дозированной формы. Единичные дозированные формы в целом содержат между приблизительно 1 мг и приблизительно 500 мг активного ингредиента. Предпочтительная композиция или композиции представляют собой состав, который демонстрирует высокий терапевтический индекс. Терапевтический индекс представляет собой соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами, которые можно выражать как соотношение между LD_{50} и ED_{50}. LD_{50} представляет собой дозу, которая летальна для 50% популяции, и ED_{50} представляет собой дозу, которая терапевтически эффективна для 50% популяции. LD_{50} и ED_{50} определяют с помощью

стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах животных или на экспериментальных животных.

[00176] Конкретные дозы можно корректировать в зависимости от состояния заболевания, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, интервалов дозирования, пути введения, скорости экскреции и комбинаций лекарственных средств. Любые из вышеуказанных дозированных форм, содержащих эффективные количества, хорошо вписываются в пределы стандартных экспериментов.

[00177] В композициях для лечения множественной миеломы, описанных в настоящем документе, терапевтически эффективное количество ингибитора протеасом может находиться в диапазоне приблизительно от 0,001 мг/кг приблизительно до 30 мг/кг масса тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество средства может находиться в диапазоне приблизительно от 0,05 мг/кг приблизительно до 30 мг/кг, приблизительно от 0,1 мг/кг приблизительно до 30 мг/кг, приблизительно от 1 мг/кг приблизительно до 25 мг/кг, приблизительно от 1 мг/кг приблизительно до 20 мг/кг или приблизительно от 1 или 2 мг/кг приблизительно до 15 мг/кг.

[00178] Способы, описанные в настоящем документе, включают изготовление и использование фармацевтических композиций, которые содержат соединения (например, ингибиторы протеасом и/или другие химиотерапевтические средства), идентифицированные способом, описанным в настоящем документе, в качестве активных ингредиентов. Также включены сами фармацевтические композиции.

[00179] Фармацевтические композиции типично содержат фармацевтически приемлемый носитель. Как используют в настоящем документе, формулировка «фармацевтически приемлемый носитель» включает физиологический раствор, растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и задерживающие абсорбцию средства и т. п., совместимые с фармацевтическим введением. В композиции также могут входить дополнительные активные соединения, например, химиотерапевтические средства.

[00180] Фармацевтические композиции типично формулируют

так, чтобы они были совместимы с их предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляционное), трансдермальное (топическое), трансмукозальное и ректальное введение.

[00181] Способы формулирования подходящих фармацевтических композиций известны в данной области, см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание, 2005; и книги серии Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Например, растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут содержать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, жирные масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно корректировать с использованием кислот или оснований, таких как соляная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат можно заключать в ампулы, одноразовые шприцы или сосуды с множеством доз, выполненные из стекла или пластмассы.

[00182] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного использования, могут включать стерильные водные растворы (если водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных инъецируемых растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и представлять собой текучее вещество в такой степени, чтобы возможно было вводить через шприц. Она должна быть стабильна в условиях изготовления и хранения, и ее следует предохранять от

загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), и подходящие их смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, посредством сохранения необходимого размера частицы в случае дисперсии и с помощью поверхностно-активных веществ. Предотвращения действия микроорганизмов можно достичь посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях, композиции предпочтительно содержат изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъецируемых композиций можно обеспечивать, включая в композицию средство, которое задерживает абсорбцию, например, моностеарат алюминия и желатин.

[00183] При необходимости, стерильные инъецируемые растворы можно получать посредством внедрения активного соединения в необходимом количестве в подходящий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, за чем следует стерилизация фильтрованием. В целом, дисперсим получают посредством внедрения активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из тех, что перечислены выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъецируемых растворов, предпочтительные способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, которые дают порошок активного ингредиента плюс какой-либо дополнительный желаемый ингредиент из его раствора, предварительно прошедшего стерильное фильтрование.

[00184] Пероральные композиции в целом содержат инертный разбавитель или съедобный носитель. С целью перорального терапевтического введения активное соединение можно встраивать с эксципиентами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул, например, желатиновых капсул. Пероральные композиции

также можно получать с использованием текучего носителя для применения в качестве полоскания для рта. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или адъювантные материалы могут содержаться в качестве части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединения со схожими свойствами: связующее средство, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, средство для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или Sterotes; скользящее средство, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00185] В одном из вариантов осуществления терапевтические соединения получают с носителями, которые будут защищать терапевтические соединения от быстрого выведения из организма, например, состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразрушаемые биологически совместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие составы можно получать с использованием стандартных способов или получать на коммерческой основе, например, из Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (содержащие липосомы, нацеленные на выбранные клетки с использованием моноклональных антител к клеточным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получать согласно способам, известным специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4522811.

[00186] Фармацевтические композиции могут находиться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями для введения.

[00187] В отношении изобретений, описанных в разделе под названием «Дополнительные варианты осуществления», применимо

следующее:

[00188] Как описано в настоящем документе, термин «экспрессия иммуноглобулинов» или «экспрессия Ig» относится к уровню экспрессии иммуноглобулинов одного или нескольких из известных классов, в том числе IgA, IgG, IGM, IgE и IgD.

[00189] Как используют в настоящем документе, термин «иммуноглобулин» относится к белку, состоящему из одного или нескольких полипептидов, по существу кодируемых генами иммуноглобулинов. Известные гены иммуноглобулинов включают гены различных константных областей, а также множество генов вариабельных областей иммуноглобулинов. Иммуноглобулины могут существовать в различных форматах, включая, например, Fv, Fab и $F(ab)_2$, а также отдельные цепи (scFv) или диатела. Иммуноглобулины могут отнситься к различным вариациям, известным как изотипы или классы. У плацентарных млекопитающих существует пять изотипов антител, известных как IgA, IgD, IgE, IgG и IgM. Каждый из них имеет в названии приставку «Ig», которая обозначает иммуноглобулин, другое название антитела, и отличается своими биологическими свойствами, функциональные местоположения и способность взаимодействовать с различными антигенами.

[00190] Как используют в настоящем документе, термин «антитело» относится к иммуноглобулину и какой-либо антигенсвязывающей части иммуноглобулина, например, IgG, IgD, IgA, IgM и IgE, или полипептиду, который содержит антигенсвязывающий участок, который специфично связывается или «вступает в иммунную реакцию» с антигеном. Антитела могут содержать по меньшей мере одну тяжелую (H) цель и по меньшей мере одну легкую (L) цепь, соединенные по меньшей мере одной дисульфидной связью. Термин «VH» относится к вариабельной области тяжелой цепи антитела. Термин «VL» относится к вариабельной области легкой цепи антитела. В образцовых вариантах осуществления, термин «антитело», в частности, покрывает моноклональные и поликлональные антитела. «Поликлональное антитело» относится к антителу, которое получено из сыворотки животного, иммунизированного антигеном или

антигенами. «Моноклональное антитело» относится к антителу, продуцируемому одним клоном гибридомных клеток.

[00191] Как используют в настоящем документе, термин «биологический маркер» относится к молекуле, которая ассоциирована количественно или качественно с биологическим изменением. Примеры биологических маркеров включают: полипептиды, белки или фрагменты полипептида или белка; полинуклеотиды, такие как продукт гена, РНК или фрагмент РНК; и другие метаболиты организма.

[00192] Как описано в настоящем документе, термин «гематологическое злокачественное новообразование» или «гематологическая опухоль» относится к злокачественным опухолям, которые поражают кровь и костный мозг.

[00193] Термин «миелома», как используют в настоящем документе, обозначет любую опухоль или злокачественную опухоль, состоящую из клеток, возникших из гемопоэтических тканей костного мозга. Например, миелома включает множественную миелому.

[00194] «Протеасома», как используют в настоящем документе, относится к мультимерному ферментативному комплексу, участвующему в разрушению белка.

[00195] Как описано в настоящем документе, термин «ингибитор протеасом» предназначен включать соединения, которые нацелены на активность протеасомы или снижают или ингибируют ее. Соединения, которые нацелены на активность протеасомы или снижают или ингибируют ее, вклчюают, но не ограничиваясь этим, карфилзомиб (Кипролис), опрозомиб и бортезомиб (Велкад).

[00196] Как используют в настоящем документе, «ингибировать» или «подавалть» или «снижать» функцию или активность, такую как протеасомная активность, обозначает понижение функции или активности по сравнению с во всем остальном теми же состояниями, за исключением состояния или параметра, представляющего интерес, или альтернативно, по сравнению с другим состоянием.

[00197] Как используют в настоящем документе, термин «эталонный уровень» относится к уровню вещества, которое может

представлять интерес в целях сравнения. В одном из вариантов осуществления эталонный уровень может представлять собой уровень экспрессии белка или нуклеиновой кислоты, выраженный в виде усредненного уровня для уровня экспрессии белка или нуклеиновой кислоты в образцах, полученных от контрольной популяции нормальных или здоровых (свободных от заболеваний) субъектов. В другом варианте осуществления эталонный уровень может представлять собой уровень у того же субъекта в другое время, например, перед данным анализом, такой как уровень, который определяли пере развитием заболевания у субъекта или перед инициацией терапии. В целом, образцы нормализуют с помощью общего коэффициента. Например, образцы текучих веществ организма нормализуют по объему текучего вещества организма и образцы, содержащие клетки, нормализуют по содержанию белка или количеству клеток. В другом варианте осуществления эталонный уровень также может относиться к уровню экспрессии одного и того же биологического маркера в соответствующем контрольном образце или контрольной группе субъектов, которая не реагирует на лечение ингибитором протеасом (например, лечение карфилзомибом, опрозомибом или бортезомибом).

[00198] Как используют в настоящем документе, термин «субъект» относится к млекопитающим, предпочтительно, к людям, которые могут иметь или могут не иметь злокачественную опухоль. Типично, в настоящем документе термины «субъект» и «пациент» используют по отношению к человеческому субъекту взаимозаменяемо. Субъект может представлять собой пациента, подвергаемого терапии ингибированием протеасом (например, карфилзомибом, опрозомибом, бортезомибом или другим соответствующим средством) с использованием одного терапевтического средства. Субъект может представлять собой пациента, подвергающегося терапии ингибированием протеасом (например, карфилзомибом, опрозомибом, бортезомибом или другим соответствующим средством) с использованием терапевтического средства в сочетании с другим средством (например, химиотерапевтическим средством).

[00199] Как используют в настоящем документе, термин

«образец» или «тестовый образец» относится к какому-либо жидкому или твердому материалу, пробе или культуре, полученным из какого-либо источника, содержащего нуклеиновые кислоты или белки. В подходящих вариантах осуществления, тестовый образец получают из биологического источника, например, «биологического образца». Биологические образцы включают продукты крови (такие как плазма, сыворотка, цельная кровь и мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC)), мочу, слюну, кровь, сыворотку или биоптат и т. п. Биологические образцы также включают образцы тканей, такие как биоптаты тканей или патологических тканей, которые предварительно фиксироли (например, формалин, быстрая заморозка, цитологическая обработка и т. д.). В образцовом варианте осуществления, образец представляет собой образец опухоли.

[00200] Термины «обнаружение», «определение», «измерение», «оценка» и «анализ» используют взаимозаменяемо, и они включают как количественные, так и качественные определения. Эти термины относятся к какой-либо форме измерения и включают определение просутствия или отсутствия характеристики, качества или признака.

[00201] Как используют в настоящем документе, фраза «различие в уровне» относится к различиям в количестве конкретного маркера, такого как белок или нуклеиновая кислота биологического маркера, в образце по сравнению с контрольным или эталонным уровнем. Например, количество конкретного белка или нуклеиновой кислоты может может представлять собой повышенное количество или пониженное количество в образцах пациентов с заболеванием по сравнению с эталонным уровнем. В одном из вариантов осуществления «различие в уровне» может представлять собой различие между уровнем биологического маркера, присутствующего в образце, по сравнению с контролем по меньшей мере приблизительно в 1%, по меньшей мере приблизительно в 2%, по меньшей мере приблизительно в 3%, по меньшей мере приблизительно в 5%, по меньшей мере приблизительно в 10%, по меньшей мере приблизительно в 15%, по меньшей мере приблизительно в 20%, по меньшей мере приблизительно в 25%, по

меньшей мере приблизительно в 30%, по меньшей мере приблизительно в 35%, по меньшей мере приблизительно в 40%, по меньшей мере приблизительно в 50%, по меньшей мере приблизительно в 60%, по меньшей мере приблизительно в 75%, по меньшей мере приблизительно в 80% или больше. В одном из вариантов осуществления «различие в уровне» может представлять собой статистически значимое различие между уровнем биологического маркера, присутствующего в образце, по сравнению с контролем. Например, различие может быть статистически значимым, если измеряемый уровень биологического маркера выпадает за пределы приблизительно 1,0 стандартного отклонения, приблизительно 1,5 стандартного отклонения, приблизительно 2,0 стандартного отклонения или приблизительно 2,5 стандартного отклонения среднего для какой-либо контрольной или эталонной группы.

[00202] Термин «повышенные уровни» или «более высокие уровни», как используют в настоящем документе, относится к уровням белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые выше, чем то, что обычно наблюдают в сравнимом образце от контольных или нормальных субъектов, например, эталонное значение. В некоторых вариантах осуществления «контрольные уровни», например, нормальные уровни, относятся к диапазону уровней белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые обычно ожидают наблюдать в образце от млекопитающего, которое не имеет заболевания. Контрольный уровень можно использовать в качестве эталонного уровня для сравнительных целей. «Повышенные уровни» относятся к уровням белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые выше диапазона эталонных уровней (например, контрольных уровней). Диапазоны, которые приняты в качестве «повышенных уровней» или «эталонных уровней», зависят от множества факторов. Например, одна лаборатория может обычным образом определять уровень белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера в образце, который отличен от уровня, получаемого для того же образца в другой лаборатории. Также, различными способами анализа можно получать различные диапазоны значений. Диапазоны значений также

могут различаться в образцах различных типов, например, в различных текучих веществах организма или путм различной обрабокти образцов. Специалист в данной области способен принимать во внимание релевантные факторы и устанавливать подходящие эталонные диапазоны для «контрольных значений» и «повышенных значений» в настоящем раскрытии. Например, ряд образцов от контрльных субъектов и субъектов, у которых диагностировали злокачественную опухоль, можно использовать для того, чтобы устанавливать диапазоны, которые представляют собой «нормальные» или «контрольные» уровни, и диапазоны, которые являются «повышенными» или «более высокими», чем контрольный диапазон. В одном из вариантов осуществления экспрессия/количество гена или биологического маркера (например, уровни экспрессии Ig) в образце находится на «повышенном уровне» по сравнению с эталонным значением, если уровень экспрессии/количество гена или биологического маркера в образце составляет по меньшей мере приблизительно 1,5×, 1,75×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6×, 7×, 8×, 9× или 10× уровень экспрессии/количество гена или биологического маркера в эталонном значении.

[00203] Аналогичным образом, «пониженные уровни» или «более низкие уровни», как используют в настоящем документе, относятся к уровням белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые ниже, чем то, что обычно наблюдают в сравнимом образце от контрольных или нормальных субъектов, например, эталонное значение. В некоторых вариантах осуществления «контрольные уровни», например, нормальные уровни, относятся к диапазону уровней белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые обычно ожидают наблюдать у млекопитающего, которое не имеет заболевания, и «пониженные уровни» относятся к уровням белка или нуклеиновой кислоты биологического маркера, которые ниже диапазона контрольных уровней.

[00204] Как используют в настоящем документе, термины «экспрессия гена» или «экспрессия» относятся к процессу превращения генетической информации, кодируемой геном, в РНК, например, мРНК, рРНК, тРНК или няРНК, через транскрипцию гена,

например, через ферментативное действие РНК полимеразы и, для генов, кодирующих белки, в белок через трансляцию мРНК. Экспрессию гена можно регулировать на многих стадиях в процессе.

[00205] Как используют в настоящем документе, термин «диагноз» обозначает обнаружение заболевания или нарушения или определение стадии или степени заболевания или нарушения. Обычно диагноз заболевания или нарушения основан на оценке одного или нескольких факторов и/или симптомов, которые отражают заболевание. То есть, диагноз можно выполнять на основании присутствия, отсутствия или количества фактора, который указывает на присутствие или отсутствие заболевания или состояния. Каждый фактор или симптом, который считают пкоказательным для диагноза конкретного заболевания, не обязательно связан исключительно с конкретным заболеванием, например, может иметь место дифференциальный диагноз, который можно предполагать на основании диагностического фактора или симптома. Аналогичным образом, могут иметь место случаи, когда фактор или симптом, который указывает на конкретное заболевание, присутствует у индивидуума, который не имеет конкретного заболевания. Термин «диагноз» также охватывает определение терапевтического эффекта лекарственной терапии или предсказание паттерна реакции на лекарственную терапию. Диагностические способы можно использовать независимо или в комбинации с другими диагностическими способами и/или способами определения стадии, известными в области медицины для конкретного заболевания или нарушения, например, ММ.

[00206] Термин «прогноз», как используют в настоящем документе, относится к предсказанию возможного течения и исхода клинического состояния или заболевания. Прогноз обычно выполняют посредством оценки факторов или симптомов заболевания, которые указывают на благоприятное или неблагоприятное течение или исход заболевания. Фраза «определение прогноза», как используют в настоящем документе, относится к процессу, с помощью которого специалист в данной области может предсказывать течение или исход состояния у пациента. Термин «прогноз» не относится к способности предсказать течение или исход состояния с точностью

100%. В действительности, специалист в данной области понимает, что термин «прогноз» относится к повышенной вероятности того, что определенное течение или исход будет иметь место; то есть, что течение или исход более вероятно возникнет у пациента, проявляющего данное состояние, по сравнению с теми индивидуумами, которые не проявляют это состояние. Термины «благоприятный прогноз» и «позитивный прогноз» или «неблагоприятный прогноз» и «негативный прогноз», как используют в настоящем документе, представляют собой связанные термины для предсказания возможного течения и/или возможного исхода состояния или заболевания. Благоприятный или позитивный прогноз предсказывает более хороший исход для состояния, чем неблагоприятный или негативный прогноз. В общем смысле, «благоприятный прогноз» представляет собой исход, который является относительно хорошим по сравнению с другими возможными прогнозами, которые могут быть связаны с конкретным состоянием, тогда как неблагоприятный прогноз предсказывает исход, который является относительно плохим по сравнению со многими другими возможными прогнозами, которые могут быть связаны с конкретным состоянием. Типичные примеры благоприятного или позитивного прогноза включают более высокую долю ремиссии, чем в среднем, более низкую предрасположенность к метастазированию, увеличенную предполагаемую длительность жизни по сравнению с тем, что ожидают, дифференциацию доброкачественного процесса от злокачественного процесса и т. п.

[00207] Как используют в настоящем документе, термин «эффективное количество» или «фармацевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения(соединений) в препарате, которого при введении в качестве части схемы дозирования (млекопитающему, например, человеку) достаточно для того, чтобы достигать желаемого терапевтического и/или профилактического эффекта, например, к количеству, которое облегчает симптом, улучшает состояние или замедляет начало состояния заболевания в соответствии с клинически приемлемыми стандартами для нарушения или состояния, подлежащего лечению. Количество композиции,

вводимой субъекту, зависит от типа и тяжести заболевания и от характеристик индивидуума, таких как общее состояние здоровья, пол, возраст, масса тела и устойчивость к лекарственным средствам. Также это зависит от степени, тяжести и типа заболевания. Специалист в данной области способен определять подходящие дозы в зависимости от этих и других факторов. Композиции также можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими соединениями и/или лечением.

[00208] Как используют в настоящем документе, термин «лечить» или «лечение» включает обращение, снижение или прекращение симптомов, клинических признаков и подлежащей патологии состояния таким образом, чтобы улучшать или стабилизировать состояние субъекта.

[00209] Как используют в настоящем документе, «микрочип» или «чип экспрессии гена» или «чип» или «тканевой микрочип» относится к расположению совокупности нуклеиновых кислот, например, нуклеотидных последовательностей в централизированном местоположении. Чипы могут быть на твердой подложке, такой как стеклянная пластина, или на полутвердой подложке, такой как нитроцеллюлозная мембрана. Нуклеотидные последовательности могут представлять собой ДНК, РНК или какую-либо их комбинацию или перестановки. Нуклеотидные последовательности также могут представлять собой частичные последовательности или фрагменты из гена, праймеры, полноразмерные последовательности генов, некодирующие последовательности, кодирующие последовательности, опубликованные последовательности, известные последовательности или новые последовательности.

[00210] Образцовые варианты осуществления изобретения включают:

1. Способ лечения опухоли у субъекта, который включает:

a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и

b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень.

2. Способ лечения опухоли у субъекта, у которого получали образец, где уровень экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B измеряли в образце, способ включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии больше, чем эталонный уровень.

3. Способ определения схемы лечения для субъекта с опухолью, который включает:

a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и

b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень.

4. Способ по любому одному из пп. 1-3, где ингибитор протеасом выбирают из группы, состоящей из карфилзомиба, бортезомиба, дисульфирама и опрозомиба.

5. Способ по любому одному из пп. 1-4, где опухоль представляет собой гематологическую опухоль, необязательно, гематологическую опухоль, образовавшуюся из лимфоидных клеток.

6. Способ по п. 5, где гематологическая опухоль представляет собой лимфому, необязательно неходжкинскую лимфому.

7. Способ по п. 6, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток мантии.

8. Способ по п. 5, где гематологическая опухоль представляет собой множественную миелому.

9. Способ по п. 8, где множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, рецидивирующую множественную миелому или рефракторную миелому.

10. Способ по любому одному из пп. 1-9, где уровень экспрессии (i) Ig, (ii) FCGR2B или (iii) как Ig, так и FCGR2B,

измеряют в CD138-позитивных опухолевых клетках, получаемых от субъекта.

11. Способ по п. 10, который включает извлечение РНК из CD138-позитивных опухолевых клеток.

12. Способ по любому одному из пп. 1-11, где образец содержит клетки костного мозга, кровь, сыворотку или биоптат.

13. Способ по п. 12, который включает приведение антител, специфичных к FCGR2B или к Ig, в контакт с образцом, который содержит интактные клетки костного мозга.

14. Способ по любому одному из пп. 1-13, который включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов локуса IgH, локуса IgK или локуса IgL или орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK или орфонного сегмента гена IGL или их сочетания.

15. Способ по п. 14, где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH выбирают из группы, состоящей из: IGHA1, IGHA2, IGHD, IGHD1-1, IGHD1-14, IGHD1-20, IGHD1-26, IGHD1-7, IGHD2-15, IGHD2-2, IGHD2-21, IGHD2-8, IGHD3-10, IGHD3-16, IGHD3-22, IGHD3-3, IGHD3-9, IGHD4-11, IGHD4-17, IGHD4-23, IGHD4-4, IGHD5-12, IGHD5-18, IGHD5-24, IGHD5-5, IGHD6-13, IGHD6-19, IGHD6-25, IGHD6-6, IGHD7-27, IGHE, IGHEP1, IGHEP2, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHGP, IGHJ1, IGHJ1P, IGHJ2, IGHJ2P, IGHJ3, IGHJ3P, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ6, IGHM, IGHMBP2, IGHV1-12, IGHV1-14, IGHV1-17, IGHV1-18, IGHV1-2, IGHV1-24, IGHV1-3, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, IGHV1-67, IGHV1-68, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV1OR21-1, IGHV2-10, IGHV2-26, IGHV2-5, IGHV2-70, IGHV2OR16-5, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-22, IGHV3-23, IGHV3-25, IGHV3-29, IGHV3-30, IGHV3-30-2, IGHV3-32, IGHV3-33, IGHV3-33-2, IGHV3-35, IGHV3-36, IGHV3-37, IGHV3-38, IGHV3-41, IGHV3-42, IGHV3-43, IGHV3-47, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-50, IGHV3-52, IGHV3-53, IGHV3-54, IGHV3-57, IGHV3-6, IGHV3-60, IGHV3-62, IGHV3-63, IGHV3-64, IGHV3-65, IGHV3-66, IGHV3-7, IGHV3-71, IGHV3-72, IGHV3-73, IGHV3-74, IGHV3-75, IGHV3-76, IGHV3-79, IGHV3-9, IGHV3OR16-8, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-4, IGHV4-55, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV4-80, IGHV5-51, IGHV5-78, IGHV6-1,

IGHV7-27, IGHV7-34-1, IGHV7-40, IGHV7-56, IGHV7-81, IGHVII-1-1, IGHVII-15-1, IGHVII-20-1, IGHVII-22-1, IGHVII-26-2, IGHVII-28-1, IGHVII-30-1, IGHVII-31-1, IGHVII-33-1, IGHVII-40-1, IGHVII-43-1, IGHVII-44-2, IGHVII-46-1, IGHVII-49-1, IGHVII-51-2, IGHVII-53-1, IGHVII-60-1, IGHVII-62-1, IGHVII-65-1, IGHVII-67-1, IGHVII-74-1, IGHVII-78-1, IGHVIII-11-1, IGHVIII-13-1, IGHVIII-16-1, IGHVIII-2-1, IGHVIII-22-2, IGHVIII-25-1, IGHVIII-26-1, IGHVIII-38-1, IGHVIII-44, IGHVIII-47-1, IGHVIII-5-1, IGHVIII-51-1, IGHVIII-5-2, IGHVIII-67-2, IGHVIII-67-3, IGHVIII-67-4, IGHVIII-76-1, IGHVIII-82 и IGHVIV-44-1,

где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK выбирают из группы, состоящей из: KC, IGKJ1, IGKJ2, IGKJ3, IGKJ4, IGKJ5, IGKV1-12, IGKV1-13, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV1-22, IGKV1-27, IGKV1-32, IGKV1-33, IGKV1-35, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV1D-12, IGKV1D-13, IGKV1D-16, IGKV1D-17, IGKV1D-22, IGKV1D-27, IGKV1D-32, IGKV1D-33, IGKV1D-35, IGKV1D-37, IGKV1D-39, IGKV1D-42, IGKV1D-43, IGKV1D-8, IGKV1OR22-1, IGKV2-10, IGKV2-14, IGKV2-18, IGKV2-19, IGKV2-23, IGKV2-24, IGKV2-26, IGKV2-28, IGKV2-29, IGKV2-30, IGKV2-36, IGKV2-38, IGKV2-4, IGKV2-40, IGKV2D-10, IGKV2D-14, IGKV2D-18, IGKV2D-19, IGKV2D-23, IGKV2D-24, IGKV2D-26, IGKV2D-28, IGKV2D-29, IGKV2D-30, IGKV2D-36, IGKV2D-38, IGKV2D-40, IGKV2OR22-3, IGKV2OR22-4, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3-25, IGKV3-31, IGKV3-34, IGKV3-7, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGKV3D-20, IGKV3D-25, IGKV3D-31, IGKV3D-34, IGKV3D-7, IGKV3OR22-2, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV6-21, IGKV6D-21, IGKV6D-41 и IGKV7-3,

где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL выбирают из группы, состоящей из: IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC4, IGLC5, IGLC6, IGLC7, IGLCOR22-1, IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLL1, IGLL3, IGLON5, IGLV10-54, IGLV10-67, IGLV11-55, IGLV1-36, IGLV1-40, IGLV1-41, IGLV1-44, IGLV1-47, IGLV1-50, IGLV1-51, IGLV1-62, IGLV2-11, IGLV2-14, IGLV2-18, IGLV2-23, IGLV2-28, IGLV2-33, IGLV2-34, IGLV2-5, IGLV2-8, IGLV3-1, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-13, IGLV3-15, IGLV3-16, IGLV3-17, IGLV3-19, IGLV3-2, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-24, IGLV3-25, IGLV3-26, IGLV3-27, IGLV3-29,

IGLV3-30, IGLV3-31, IGLV3-32, IGLV3-4, IGLV3-6, IGLV3-7, IGLV3-9, IGLV4-3, IGLV4-60, IGLV4-69, IGLV5-37, IGLV5-45, IGLV5-48, IGLV5-52, IGLV6-57, IGLV7-35, IGLV7-43, IGLV7-46, IGLV8-61, IGLV9-49, IGLVI-20, IGLVI-38, IGLVI-42, IGLVI-56, IGLVI-63, IGLVI-68, IGLVI-70, IGLVIV-53, IGLVIV-59, IGLVIV-64, IGLVIV-65, IGLVIV-66-1, IGLVV-58, IGLVV-66, IGLVVI-22-1, IGLVVI-25-1 и IGLVVII-41-1.

16. Способ по п. 14, где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 1-174, где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 175-260, или где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 261-350.

17. Способ по любому одному из пп. 1-16, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, локуса IgK и/или локуса IgL и/или больше, чем одного орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK и/или орфонного сегмента гена IgK.

18. Способ по п. 17, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH.

19. Способ по п. 17, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму (i) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH, (ii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgK и всех орфонных сегментов генов IgK и (iii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgL и всех орфонных сегментов генов IgL.

20. Способ по любому одному из пп. 1-19, который включает измерение уровня экспрессии Ig и уровня экспрессии FCGR2B в образце.

21. Способ по любому одному из пп. 1-20, который дополнительно включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, необязательно где

измеряют уровень экспрессии двух, трех, четырей, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или больше генов, перечисленных в таблице 4.

22. Способ по любому одному из пп. 1-21, где эталонный уровень представляет собой эталонный уровень экспрессии Ig.

23. Способ по любому одному из пп. 1-22, где измеряемый уровень экспрессии Ig и/или измеряемый уровень экспрессии FCGR2B по меньшей мере 2-кратно больше, чем эталонный уровень.

24. Способ по любому одному из пп. 1-23, где измеряемый уровень экспрессии Ig и/или измеряемый уровень экспрессии FCGR2B по меньшей мере 3-кратно больше, чем эталонный уровень.

25. Способ по любому одному из пп. 1-24, где измеряемый уровень экспрессии Ig и/или измеряемый уровень экспрессии FCGR2B по меньшей мере 4-кратно больше, чем эталонный уровень.

26. Способ по любому одному из пп. 1-22, где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), необязательно где кривая ROC основана на (i) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B отвечающих организмов и (ii) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B неотвечающих организмов.

27. Способ по любому одному из пп. 1-22, где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 75% и % чувствительности по меньшей мере 75%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), необязательно где кривая ROC основана на (i) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B отвечающих организмов и (ii) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B неотвечающих организмов.

28. Способ по любому одному из пп. 1-27, где у субъекта (i) предварительно лечили множественную миелому или (ii) предварительно диагностировали множественную миелому или (iii) он представляет собой пациента-человека, который имеет или

предположительно имеет множественную миелому, рефракторную множественную миелому или рецидивирующую множественную миелому.

29. Способ по любому одному из пп. 1-28, где измерение уровня экспрессии Ig и/или FCGR2B в образеце включает (i) амлификацию фрагмента мРНК Ig человека или мРНК FCGR2B человека; (ii) измерение уровня экспрессии Ig в клетке с использованием микрочиповой платформы, на которой картированы гены, кодирующие родственные Ig белки; или (iii) измерение содержания белка Ig в клетках с использованием антитела против Ig человека.

30. Способ по любому одному из пп. 1-29, где измерение включает амлификацию фрагмента мРНК Ig человека и/или мРНК FCGR2B человека.

31. Способ по п. 30, где амплификация опосредована полимеразной цепной реакцией (ПЦР) или ОТ-ПЦР.

32. Способ по любому одному из пп. 1-31, где измерение включает измерение присутствия, отсутствия или количества белка Ig человека в образце.

33. Способ по п. 32, где в измерении используют антитело, которое специфически связывается с белком Ig человека, FCGR2B человека или белком человека, кодируемым геном, перечисленным в таблице 4.

34. Способ по п. 33, где измерение опосредовано анализом ELISA, анализом вестерн-блоттинга или иммуногистохимическим анализом.

35. Набор, который содержит одно или более связывающих средств для гена или продукта гена Ig, необязательно сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL, или орфонного сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK, или IgL и связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B.

36. Набор, который содержит (i) одно или более связывающих средств для гена или продукта гена Ig, необязательно сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL или орфонного сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK, или IgL или связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B и (ii) по меньшей мере одно связывающее средство для гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4.

37. Набор по п. 35, который дополнительно содержит по меньшей мере одно связывающее средство для гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4.

38. Набор по любому одному из пп. с 35 до 37, который дополнительно содержит ингибитор протеасом.

39. Набор по любому одному из пп. 35-38, который дополнительно содержит реактив, который дает сигнал, указывающий на эталонный уровень.

40. Набор по любому одному из пп. 35-39, где связывающее средство представляет собой соединение, которое связывается с молекулой нуклеиновой кислоты, необязательно где связывающее средство представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты.

41. Набор по любому одному из пп. с 35 до 40, где связывающее средство представляет собой соединение, которое связывается с белком, необязательно где связывающее средство представляет собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или производное антитела.

42. Способ лечения опухоли у субъекта, который включает:

a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли; и

b) введение субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

43. Способ лечения опухоли у субъекта, у которого получали образец, где в образце измеряли уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, способ включает стадию введения субъекту эффективного количества ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или

нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

44. Способ определения схемы лечения для субъекта с опухолью, который включает:

a) измерение уровня экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и

b) выбор схемы лечения, которая включает введение ингибитора протеасом, когда (i) уровень экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, в образце больше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вверх», или (ii) уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов, перечисленных в таблице 4, в образце меньше, чем эталонный уровень, и изменение в уровне экспрессии гена для одного или нескольких генов или продуктов генов обозначено в таблице 4 как «вниз», или (iii) и (i) и (ii).

45. Способ по любому одному из пп. 42-44, где ингибитор протеасом выбирают из группы, состоящей из карфилзомиба, бортезомиба, дисульфирама и опрозомиба.

46. Способ по любому одному из пп. 42-45, где опухоль представляет собой гематологическую опухоль, необязательно, гематологическую опухоль, образовавшуюся из лимфоидных клеток.

47. Способ по п. 46, где гематологическая опухоль представляет собой лимфому, необязательно, неходжкинскую лимфому.

48. Способ по п. 47, где неходжкинская лимфома представляет собой лимфому из клеток мантии.

49. Способ по п. 46, где гематологическая опухоль

представляет собой множественную миелому.

50. Способ по п. 49, где множественная миелома представляет собой вялотекущую миелому, рецидивирующую множественную миелому или рефракторную миелому.

51. Способ по любому одному из пп. 42-50, где уровень экспрессии одного или нескольких генов или продуктов генов в таблице 4 измеряют в CD138-позитивных опухолевых клетках, полученных у субъекта.

52. Способ по п. 51, который включает извлечение РНК из CD138-позитивных опухолевых клеток.

53. Способ по любому одному из пп. 42-52, где образец содержит клетки костного мозга, кровь, сыворотку или биоптат.

54. Способ по п. 53, который включает приведение антител, специфичных к продукту гена, кодируемому одним или несколькими генами в таблице 4, в контакт с образцом, содержащим клетки костного мозга.

55. Способ по любому одному из пп. 42-54, который дополнительно включает измерение уровня экспрессии Ig и/или FCGF2B в образце.

56. Способ по п. 55, который дополнительно включает измерение уровня экспрессии одного или нескольких сегментов генов локуса IgH, локуса IgK или локуса IgL или орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK или орфонного сегмента гена IgL или их сочетания.

57. Способ по п. 56, где один или более генов локуса IgH или орфонного сегмента гена IgH выбирают из группы, состоящей из группы сегментов генов локуса IgH в п. 15, где один или более сегментов генов локуса IgK или орфонного сегмента гена IgK выбирают из группы, состоящей из группы сегментов генов локуса IgK в п. 15, или где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL выбирают из группы, состоящей из группы сегментов генов локуса IgL в п. 15.

58. Способ по п. 56, где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 1-174, где один или более сегментов генов в локусе IgK или

орфонном сегменте гена IgK содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 175-260, или где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 261-350.

59. Способ по любому одному из пп. с 42 до 58, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, локуса IgK и/или локуса IgL и/или больше, чем одного орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK и/или орфонного сегмента гена IgK.

60. Способ по п. 59, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH.

61. Способ по любому одному из пп. 42-60, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму (i) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH, (ii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgK и всех орфонных сегментов генов IgK и (iii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgL и всех орфонных сегментов генов IgL.

62. Способ по любому одному из пп. с 42 до 61, который включает измерение уровня экспрессии двух или более генов, перечисленных в таблице 4, необязательно где измеряют уровень экспрессии трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или или больше генов, перечисленны в таблице 4.

63. Способ по любому одному из пп. 42-62, где эталонный уровень представляет собой эталонное значение уровня экспрессии одного или нескольких генов.

64. Способ по любому одному из пп. 42-63, где измеряемый уровень экспрессии одного или нескольких генов по меньшей мере 2-кратно меньше, чем или больше, чем эталонный уровень.

65. Способ по любому одному из пп. 42-64, где измеряемый уровень экспрессии одного или нескольких генов по меньшей мере 3-кратно меньше, чем или больше, чем эталонный уровень.

66. Способ по любому одному из пп. 42-65, где измеряемый уровень экспрессии одного или нескольких генов по меньшей мере

4-кратно меньше, чем или больше, чем эталонный уровень.

67. Способ по любому одному из пп. 42-66, где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), необязательно где кривая ROC основана на (i) распределении уровней экспрессии отвечающих организмов, где уровни экспрессии представляют собой уровни экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4 и (ii) распределении уровней экспрессии неотвечающих организмов, где уровни экспрессии представляют собой уровни экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4.

68. Способ по любому одному из пп. 42-67, где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 75% и % чувствительности по меньшей мере 75%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), необязательно где кривая ROC основана на (i) распределении уровней экспрессии отвечающих организмов, где уровни экспрессии представляют собой уровни экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4, и (ii) распределении уровней экспрессии неотвечающих организмов, где уровни экспрессии представляют собой уровни экспрессии одного или нескольких генов, перечисленных в таблице 4.

69. Способ по любому одному из пп. 42-67, где у субъекта (i) предварительно лечили множественную миелому или (ii) предварительно диагностировали множественную миелому или (iii) он представляет собой пациента-человека, который имеет или предопложительно имеет множественную миелому, рефракторную множественную миелому или рецидивирующую множественную миелому.

70. Способ по любому одному из пп. 42-69, который включает (i) амлификацию фрагмента мРНК человека, кодируемой одним или несколькими генами; (ii) измерение уровня экспрессии в клетке с использованием микрочиповрй платформы, на которой картированы один или более генов; или (iii) измерение содержания белка в

клетках с использованием антитела, специфичного к белковому продукту, кодируемому одним или несколькими генами.

71. Способ по любому одному из пп. 42-70, который включает амлификацию фрагмента мРНК человека, кодируемой одним или несколькими генами.

72. Способ по п. 71, где амплификация опосредована полимеразной цепной реакцией (ПЦР) или ОТ-ПЦР.

73. Способ по любому одному из пп. 42-72, который включает измерение присутствия, отсутствия или количества белка человека, кодируемого одним или несколькими генами, в тестовом образце.

74. Способ по п. 73, который включает использование антитела, которое специфически связывается с продуктом гена, кодируемым геном, перечисленным в таблице 4.

75. Способ по п. 74, который включает измерение посредством анализа ELISA, анализа вестерн-блоттинга или иммуногистохимического анализа.

76. Набор, который содержит по меньшей мере первое связывающее средство и второе связывающее средство, где первое связывающее средство связывается с первым геном или продуктом гена, кодируемым первым геном, перечисленным в таблице 4, где второе связывающее средство связывается со вторым геном или продуктом гена, кодируемым вторым геном, перечисленным в таблице 4, где первый ген отличается от второго гена.

77. Набор по п. 76, который дополнительно содержит ингибитор протеасом.

78. Набор по п. 76 или 77, который дополнительно содержит связывающее средство для Ig или FCGR2B.

79. Набор по любому одному из пп. с 76 до 78, который дополнительно содержит реактив, который дает сигнал, указывающий на эталонный уровень.

80. Набор по любому одному из пп. с 76 до 79, где связывающее средство представляет собой соединение, которое связывается с молекулой нуклеиновой кислоты, необязательно где связывающее средство представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты.

81. Набор по любому одному из пп. с 76 до 80, где

связывающее средство представляет собой соединение, которое связывается с белком, необязательно где связывающее средство представляет собой антитело, его антигенсвязывающий фрагмент или производное антитела.

82. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят множество эталонных уровней или диапазонов эталонных уровней, каждый эталонный уровень или диапазон эталонных уровней соответствует (i) уровню экспрессии Ig или (ii) уровню экспрессии FCGR2B или (iii) уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, или (iv) их сочетанию; и значение данных, которое представляет собой уровень экспрессии Ig и/или уровень экспрессии FCGR2B и/или уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который измерен в клетке из образца от пациента.

83. Машиночитаемая запоминающая среда по п. 82, где значение данных, которое представляет собой уровень экспрессии Ig, является суммой уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, IgK и/или IgL, необязательно где уровень экспрессии Ig указывает на отвечающий организм или неотвечающий организм.

84. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривую рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии Ig, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблицу, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II),

(b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

85. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривую рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии FCGR2B, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; или (III) таблицу, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

86. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят (I) первый набор значений данных и второй набор значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у неотвечающего организма; (II) кривую рабочей характеристики приемника (ROC), которая основана на первом наборе значений данных и втором наборе значений данных, где каждое значение данных из первого набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце, который получен у отвечающего организма, и каждое значение данных из второго набора представляет собой уровень экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, который определяют в образце,

который получен у неотвечающего организма; или (III) таблицу, в которой перечислены (a) множество точек порогов на кривой ROC из (II), (b) % чувствительности, связанный с каждой точкой порога из (a), и (c) % специфичности, связанный с каждой точкой порога из (a).

87. Машиночитаемая запоминающая среда, которая содержит две или более компьютерных запоминающих среды по пп. 84-86.

88. Система, которая содержит: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции, которые хранят в устройстве памяти, где машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы:

i. принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. отображать вывод, относящийся к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

89. Система, которая содержит: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции, которые хранят в устройстве памяти, где машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы:

i. принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. отображать вывод, относящийся к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

90. Система, которая содержит: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции,

которые хранят в устройстве памяти, где машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы:

i. принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх», в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. отображать вывод, относящийся к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

91. Система, которая содержит: процессор; устройство памяти, соединенное с процессором, и машиночитаемые инструкции, которые хранят в устройстве памяти, где машиночитаемые инструкции, при исполнении процессором, управляют процессором для того, чтобы:

i. Принимать значение данных, α, относящееся к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз», в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. Отображать вывод, относящийся к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

92. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат:

i. инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. инструкции для отображения вывода, относящегося к

лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

93. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат:

i. инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

94. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат:

i. инструкции для приема значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх»; и

ii. инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

95. Машиночитаемая запоминающая среда, в которой хранят машиночитаемые инструкции, исполняемые процессором, которые содержат:

(i) инструкции для приема значения данных, α, относящегося к

тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз»; и

(ii) инструкции для отображения вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

96. Способ, реализуемый процессором в компьютере, способ включает стадии:

i. прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии Ig в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. отображение вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

97. Способ, реализуемый процессором в компьютере, способ включает стадии:

i. прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии FCGR2B в образце, который получен от тестового субъекта; и

ii. отображение вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

98. Способ, реализуемый процессором в компьютере, способ включает стадии:

i. прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии

гена для гена обозначено в таблице 4 как «вверх»; и

ii. отображение вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α больше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

99. Способ, реализуемый процессором в компьютере, способ включает стадии:

(i) прием значения данных, α, относящегося к тестовому уровню экспрессии гена, перечисленного в таблице 4, в образце, который получен от тестового субъекта, где изменение в уровне экспрессии гена для гена обозначено в таблице 4 как «вниз»; и

(ii) отображение вывода, относящегося к лечению у субъекта множественной миеломы ингибитором протеасом, когда α меньше, чем β, порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC).

[00211] Следующие примеры служат только для того, чтобы иллюстрировать изобретение или предоставлять информацию о предпосылках, относящихся к изобретению. Следующие примеры не предназначены для того, чтобы ограничивать объем изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

[00212] Некоторые виды терапии множественной миеломы (ММ) одобрены в настоящее время и еще многие находятся в разработке, что обещает улучшенные исходы для пациентов с этой неизлечимой злокачественной опухолью. Однако с расширением возможностей лечения возрастает необходимость подбирать каждому пациенту наиболее эффективное и безопасное лечение. Ингибиторы протеасом (PI), такие как карфилзомиб и бортезомиб, стали стандартной терапие для всех линий терапии ММ. Несмотря на экстенсивные исследования, механизм избирательной гибели опухолевых клеток после ингибирования протеасом понят плохо. Однако уникально высокая чувствительность миеломных клеток к PI, уникально большой груз секреции белков (иммуноглобулинов), который

испытывают эти клетки, и ключевая роль протеасом в поддержании белкового гомеостаза сонаправлены к унификации модели, в которой содержание белка управляет чувствительностью к PI. Эту простую модель поддерживают опубликованные исследования линий миеломных клеток мыши и человека (Meister et al. & Bianchi et al.). В качестве части спонсируемых компаниями фаз II и III клинических исследований PI, CD138+ опухолевые клетки, которые собирали во время скрининга пациентов, объединяли в банк для исчерпывающего геномного анализа. Образцы пациентов, собранные в исследованиях бортезомиба, использовали в уже опубликованных микрочиповых исследованиях РНК (Mulligan et al.), а образцы из исследований карфилзомиба в настоящее время используют для исследований ДНК и РНК, основанных на NGS. Здесь, изучив ранные данные о карфилзомибе наряду с публично доступными данными о бортезомибе, авторы изобретения показали прочную зависимость между более высокой экспрессией иммуноглобулинов и чувствительностью к каждому соединению (P-значени* Уилкоксона=3×10^{-3} и P-значение=2×10^{-4}, соответственно). Фактически, используя только экспрессию IGH, авторы изобретения смогли классифицировать реакцию с 55% чувствительности и 91% специфичности для обучающего набора данных о карфилзомибе. Как ожидали для надежного предиктивного биологического маркера PI, зависимость между экспрессие IG и реакцией не обранужена у пациентов, которых лечили единственным средством дексаметазоном (P-значение Уилкоксона=0,82). Медианное время до прогрессирования пациентов с высоким IGH, получавших карфилзомиб, было 6-кратно дольше, чем для пациентов с низким IGH, получавших карфилзомиб (7,6 месяца против 1,4 месяца; логарифмическое ранговое P-значение=0,003). Это является первым сообщением о том, что высокие уровни экспрессии IG коррелируют с реакцией на PI и, следовательно, экспрессия IG представляет, насколько известно авторам изобретения, первый валидированный биологический маркер для этого важного класса противоопухолевых средств.

[00213] Пример 1: анализ данных о бортезомибе

[00214] Общедоступные данные о РНК микрочипах в текстовом

формате с разделением табуляцией загрузили из Gene Expression Omnibus (GEO ID: GSE9782). Эти данные, изначально приведенные в публикации Mulligan et al., представляют нормализованные измерения на уровне зонда для относительного содержания мРКН в опухолевых клетках множественной миеломы (отбирали CD138+), собранных у пациентов перед лечением или единственным средством бортезомибом или единственным средством дексаметазон в фазе 2 и фазе 3 клинических исследований по Millennium Clinical Trials.

[00215] Список из 55 зондов из этой микрочиповой платформы Affymetrix, на которой картированы гены, кодирующие родственные иммуноглобулинам (Ig) белки, получали из Rody et al. Addition File 5. Этот пример тестировали на зависимость между нормализованной интенсивностью каждого из этих 55 зондов и реакцией на бортезомиб, что помечали как «PGx_Responder=R» в массиве данных. Среди них 13 демонстрировали значимую корреляцию (P-значение Уилкоксона<=0,05) между более высокими значениями экспрессии и реакцией в части исследований бортезомиба: 211798_x_at, 211881_x_at, 216365_x_at, 216560_x_at, 217148_x_at, 217179_x_at, 217227_x_at, 217258_x_at, 211639_x_at, 216491_x_at, 211649_x_at, 216510_x_at, и 211637_x_at. Обнаружение 13 значимых зависимостей это намного больше, чем можно ожидать случайно (биномиальное P-значение=2×10^{-6}). Ни один из 55 зондов не демонстрировал противоположный эффект. Не удивительно, что многие зонды не ассоциированы, учитывая, что некоторые относятся к более редким, персонализированным частям локусов Ig, и что другие относятся к областям, которые подвержены необычно высокой экспрессии, и, следовательно, не поддаются точному измерению с использованием микрочиповой технологии (т. е., их флуоресценция вероятно должна быть насыщенной).

[00216] 13 значимо ассоциированных зондов нормализовали к шкале [0, 1] и вычисляли среднее, что давала авторам изобретения комбинированную оценку экспрессии Ig. Комбинированная оценка очень прочно связана с реакцией на бортезомиб (P-значение Уилкоксона=2×10^{-4}; Фиг.1A и 1B), но не проявляет зависимости от реакции на дексаметазон (P-значение Уилкоксона=0,82; Фиг.2A и

2B). Пациентов классифицировали как достигающих полной реакции (CR), частичной реакции (PR), минимальной реакции (MR), без изменений (NC) или прогрессирующего заболевания (PD), используя критерии European Group for Bone Marrow Transplantation. Вкратце, PD требует 25% увеличения парапротеина, тогда как MR, PR и CR требуют по меньшей мере 25%, 50% и 100% снижения, соответственно. Дополнительной иллюстрацией к специфичности этого маркера для предсказания реакции на PI служит то, что из 55 выбранных зондов Ig только один демонстрировал зависимость от реакции на дексаметазон (что представляет собой приблизительно то, чего можно ожидать случайно; биномиальное P-значение=0,23) и само P-значение было только минимально значимым (P-значение Уилкоксона=0,0495).

[00217] Различные пороги средней экспрессии IG считали для того, чтобы максимизировать клиническую полезность потенциального диагностического исследования. В конечном итоге выбирали порог 0,29 (определяет «высокий IG»>=0,29 и «низкий IG»<0,29), предсказывающий реакцию в обучающих данных с 71% чувствительности и 62% специфичности. Этот же порог после применяли к данным о времени до прогрессирования (TTP) для этих пациентов, обнаружив, что пациенты с высоким IG в этой когорте имеют 1,4-кратно более длительную медиану TTP, чем пациенты с низким IG (8,4 месяца против 6,0 месяца; логарифмическое ранговое P-значение=0,025).

[00218] Пример 2: анализ данных о карфилзомибе

[00219] Образцы костного мозга аспирировали у пациентов, участвующих в фазе 2 исследований, спонсируемой Onyx (NCT00511238, NCT00530816 и NCT00721734), перед лечением единственным средством карфилзомибом. Опухолевые клетки миеломы выделяли посредством отбора EasySep®, основанного на иммуномагнитных бусах CD138+ (StemCell Technologies), ресуспендировали в TRIzol (Life Technologies) и замораживали при -80°°F. РНК экстрагировали из этих образцов с использованием набора PureLink RNA из Life Technologies (номер по каталогу 12183018A), придерживаясь рекомендованного протокола для клеток

в суспензии TRIzol, включая необязательную обработку ДНКазой на колонке. Элюируемые объемы находились в диапазоне 75-30 мкл в зависимости от общего числа выделяемых клеток. Все образцы общей РНК метили управляющими последовательностями ERCC из Life Technologies (ERCC ExFold RNA Spike-In Mix; номер по каталогу 4456739) в достаточном количестве (выход Nanodrop>=150 нг) и качестве (RIN биоанализатора>=7,0). Для 500 нг входных библиотек 1 мкл разведения 1:100 Mix 1 добавляли к каждому образцу общей РНК, и для 150 нг входных библиотек добавляли 3 мкл разведения 1:1000 Mix 1 в каждый образец общей РНК. Получаемый материал использовали для того, чтобы конструировать библиотеки для секвенирования РНКс использованием набора для подготовки образцов РНК Illumina TruSeq v2 (номер по каталогу RS-122-2001), с полиА-отбором, включенным в качестве первой стадии. Библиотеки секвенировали на Illumina HiSeq 2000 с целью 70 миллионов фрагментов, используя 100×100 п. о. секвенирование спаренных концов для того, чтобы генерировать 140 миллионов прочтений на образец и результирующие исходные данные подвергали QC с метриками, реализованными в OmicSoft Array Studio v6.1.

[00220] Необработанные риды последовательностей выравнивали и количественно определяли экспрессию генов и изоформ с использованием специализированной системы обработки, также встроенной в Array Studio v6.1 [Jun]. Эта система обработки получает риды парных концов Illumina с удаленными адапторами, которые усекали на 5’-конце, если оценка качества PHRED для основания достиагала Q2 или ниже. Все риды выравнивали по транскриптому, который состоит из аннотации RefGene hg19 человека с добавлением более богатых аннотаций локусов Ig, доступных из ENSEMBL. Риды выравнивали с несовпадениями, а невыровненные риды впоследствии выравнивали по всему геному человека, проводя поиск новых сращений экзонов. Риды, которые оставались невыровненными, затем выравнивали по вновь идентифицированным сращениям экзонов. Сравнивают выравнивания с различными опорными последовательностями, и сохраняют выравнивание с наивысшей оценкой или в случае равных оценок

предпочтительно сохраняют выравнивание с транскриптомом. Наконец, все местоположения выравниваний с транскриптомом переводят в геномные координаты, чтобы оценивать ожидаемое число преобразований на ген/изоформу с использованием алгоритма EM [Dempster]. Алгоритм EM присваивает риды с множественными местоположениями выравнивания изоформе посредством вычисления условной вероятности выравнивания рида с конкретной изоформой, учитывая все другие выравнивания. Взвешивание общего числа выровненных ридов с этой вероятностью дает постериорное ожидаемое число ридов для каждого транскрипта. Число из EM нормализуют по длине генов/изоформ и числу ридов в библиотеке, чтобы получать значения FPKM (фрагменты на тысячу нуклеотидов на миллион ридов). Нормализации между образцами достигают посредством нормализации по 75 квантилю, где каждый образец масштабируют по медиане 75 квантилей из всех образцов, чтобы получать нормализованные по квантилям значения FPKM или «FPKQ».

[00221] Значения FPKQ, соответствующие каждому «гену» трех локусов Ig, IGH (локус тяжелой цепи иммуноглобулина), IGK (локус каппа-цепи иммуноглобулина) и IGL (локус лямбда-цепи иммуноглобулина), суммировали, чтобы получать оценки экспрессии на уровне локуса.

[00222] Для IGH это включало следующие гены: IGHA1, IGHA2, IGHD, IGHD1-1, IGHD1-14, IGHD1-20, IGHD1-26, IGHD1-7, IGHD2-15, IGHD2-2, IGHD2-21, IGHD2-8, IGHD3-10, IGHD3-16, IGHD3-22, IGHD3-3, IGHD3-9, IGHD4-11, IGHD4-17, IGHD4-23, IGHD4-4, IGHD5-12, IGHD5-18, IGHD5-24, IGHD5-5, IGHD6-13, IGHD6-19, IGHD6-25, IGHD6-6, IGHD7-27, IGHE, IGHEP1, IGHEP2, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHGP, IGHJ1, IGHJ1P, IGHJ2, IGHJ2P, IGHJ3, IGHJ3P, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ6, IGHM, IGHMBP2, IGHV1-12, IGHV1-14, IGHV1-17, IGHV1-18, IGHV1-2, IGHV1-24, IGHV1-3, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, IGHV1-67, IGHV1-68, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV1OR21-1, IGHV2-10, IGHV2-26, IGHV2-5, IGHV2-70, IGHV2OR16-5, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-22, IGHV3-23, IGHV3-25, IGHV3-29, IGHV3-30, IGHV3-30-2, IGHV3-32, IGHV3-33, IGHV3-33-2, IGHV3-35, IGHV3-36, IGHV3-37, IGHV3-38, IGHV3-41, IGHV3-42, IGHV3-43, IGHV3-47, IGHV3-48,

IGHV3-49, IGHV3-50, IGHV3-52, IGHV3-53, IGHV3-54, IGHV3-57, IGHV3-6, IGHV3-60, IGHV3-62, IGHV3-63, IGHV3-64, IGHV3-65, IGHV3-66, IGHV3-7, IGHV3-71, IGHV3-72, IGHV3-73, IGHV3-74, IGHV3-75, IGHV3-76, IGHV3-79, IGHV3-9, IGHV3OR16-8, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-4, IGHV4-55, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV4-80, IGHV5-51, IGHV5-78, IGHV6-1, IGHV7-27, IGHV7-34-1, IGHV7-40, IGHV7-56, IGHV7-81, IGHVII-1-1, IGHVII-15-1, IGHVII-20-1, IGHVII-22-1, IGHVII-26-2, IGHVII-28-1, IGHVII-30-1, IGHVII-31-1, IGHVII-33-1, IGHVII-40-1, IGHVII-43-1, IGHVII-44-2, IGHVII-46-1, IGHVII-49-1, IGHVII-51-2, IGHVII-53-1, IGHVII-60-1, IGHVII-62-1, IGHVII-65-1, IGHVII-67-1, IGHVII-74-1, IGHVII-78-1, IGHVIII-11-1, IGHVIII-13-1, IGHVIII-16-1, IGHVIII-2-1, IGHVIII-22-2, IGHVIII-25-1, IGHVIII-26-1, IGHVIII-38-1, IGHVIII-44, IGHVIII-47-1, IGHVIII-5-1, IGHVIII-51-1, IGHVIII-5-2, IGHVIII-67-2, IGHVIII-67-3, IGHVIII-67-4, IGHVIII-76-1, IGHVIII-82 и IGHVIV-44-1.

[00223] Для IGK это включало следующие гены: IGKC, IGKJ1, IGKJ2, IGKJ3, IGKJ4, IGKJ5, IGKV1-12, IGKV1-13, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV1-22, IGKV1-27, IGKV1-32, IGKV1-33, IGKV1-35, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV1D-12, IGKV1D-13, IGKV1D-16, IGKV1D-17, IGKV1D-22, IGKV1D-27, IGKV1D-32, IGKV1D-33, IGKV1D-35, IGKV1D-37, IGKV1D-39, IGKV1D-42, IGKV1D-43, IGKV1D-8, IGKV1OR22-1, IGKV2-10, IGKV2-14, IGKV2-18, IGKV2-19, IGKV2-23, IGKV2-24, IGKV2-26, IGKV2-28, IGKV2-29, IGKV2-30, IGKV2-36, IGKV2-38, IGKV2-4, IGKV2-40, IGKV2D-10, IGKV2D-14, IGKV2D-18, IGKV2D-19, IGKV2D-23, IGKV2D-24, IGKV2D-26, IGKV2D-28, IGKV2D-29, IGKV2D-30, IGKV2D-36, IGKV2D-38, IGKV2D-40, IGKV2OR22-3, IGKV2OR22-4, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3-25, IGKV3-31, IGKV3-34, IGKV3-7, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGKV3D-20, IGKV3D-25, IGKV3D-31, IGKV3D-34, IGKV3D-7, IGKV3OR22-2, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV6-21, IGKV6D-21, IGKV6D-41 и IGKV7-3.

[00224] Для IGL это включало следующие гены: IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC4, IGLC5, IGLC6, IGLC7, IGLCOR22-1, IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLL1, IGLL3, IGLON5, IGLV10-54, IGLV10-67, IGLV11-55, IGLV1-36, IGLV1-40, IGLV1-41, IGLV1-44, IGLV1-47, IGLV1-50, IGLV1-51, IGLV1-62, IGLV2-11, IGLV2-14,

IGLV2-18, IGLV2-23, IGLV2-28, IGLV2-33, IGLV2-34, IGLV2-5, IGLV2-8, IGLV3-1, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-13, IGLV3-15, IGLV3-16, IGLV3-17, IGLV3-19, IGLV3-2, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-24, IGLV3-25, IGLV3-26, IGLV3-27, IGLV3-29, IGLV3-30, IGLV3-31, IGLV3-32, IGLV3-4, IGLV3-6, IGLV3-7, IGLV3-9, IGLV4-3, IGLV4-60, IGLV4-69, IGLV5-37, IGLV5-45, IGLV5-48, IGLV5-52, IGLV6-57, IGLV7-35, IGLV7-43, IGLV7-46, IGLV8-61, IGLV9-49, IGLVI-20, IGLVI-38, IGLVI-42, IGLVI-56, IGLVI-63, IGLVI-68, IGLVI-70, IGLVIV-53, IGLVIV-59, IGLVIV-64, IGLVIV-65, IGLVIV-66-1, IGLVV-58, IGLVV-66, IGLVVI-22-1, IGLVVI-25-1 и IGLVVII-41-1.

[00225] Пациентов с наилучшей общей реакцией от минимальной реакции (MR) выше (т. е., MR, частичная реакция [PR], очень хорошая частичная реакция [VGPR] и полная реакциа [CR]) группировали в категорию отвечающих организмов (N=27; сокращенно «R»), а пациентов с наилучшей общей реакцией от стабильного заболевания (SD) или ниже (т. е., SD и прогрессирующее заболевание [PD]) группировали в категорию неотвечающих организмов (N=33; сокращенно «NR»). Затем тестировали зависимости между реакцией и экспрессией локусов IGH, IGK и IGL с использованием критерия Уилкоксона, который давал следующие результаты (таблица 1):

[00226] Таблица 1

Локус IG	P-значение Уилкоксона
IGH	0,003
IGK	0,49
IGL	0,05
Max (IGK, IGL)	0,13

[00227] Из-за прочности зависимости, дальнейший анализ фокусируют на экспрессии IGH (Фиг.3A и 3B). Рассматривали различные пороги экспрессии локуса IGH и в конечном итоге определили, что порог FPKQ, равный 160000 (определяет «с высоким IGH»>=160000 и «с низким IGH»<160000), давал клинически наиболее эффективное деление пациентов, предсказывающее реакцию в обучающих данных авторов изобретения с 55% чувствительности и

91% специфичности. Затем к данным о времени до прогрессирования (TTP) для этих пациентов применяли этот же порог, определяющий, что пациенты с высоким IGH в этой когорте имеет 5,4-кратно более длительное медианное TTP, чем пациенты с низким IGH (7,3 месяца против 1,3 месяца; логарифмическое ранговое P-значение=0,003; Фиг.4).

[00228] Чтобы понимать, как экспрессия IG меняется во время лечения ингибиторами протеасом, исследовали данные от одного пациента, для которого доступны как скрининговый образец опухоли, так и образец, собранный в цикле 1 сутки 2 (C1D2) лечения единственным средством карфилзомибом. Результаты этого анализа представлены в таблице 2.

[00229] Таблица 2

Экспрессия			
Ген	Скрининг	C1D2	Кратность изменения
IGHA1	4,2E+05	1,3E+05	3,37
IGHV3-30	8,8E+04	2,4E+04	3,63
IGHV3-33	7,7E+04	2,1E+04	3,77
IGKC	5,3E+05	1,4E+05	3,88
ICKV3-20	3,9E+05	9,6E+04	4,11

[00230] Как продемонстрировано в таблице 2, экспрессия IG по существу (от 3 до 4 крат) ниже в образце, взятом через одни сутки после первой дозы карфилзомиба. Аналогичным образом, исследовали данные секвенирования РНК из линии клеток множественной миеломы (U266), на которую непрерывно воздействовали или бортезомибом или карфилзомибом в течение 24 часов (Фиг.5). Как в приведенных выше образцах пациента, экспрессия генов IG по существу (от 3 до 4 крат) ниже после воздействия или бортезомибом или карфилзомибом в течение 24 часов, что подсказывает, что уровни IG могут представлять собой ближайшую причину смерсти в клетках, на которые воздействовали ингибиторами протеасом.

[00231] При более разностороннем рассмотрении авторы изобретения обнаружили большой набор генов (N=81) с экспрессией, которая значительно связана с реакцией на карфилзомиб (P-

значение Уилкоксона<10-3). Набор включает неожиданно большое число генов, кодирующих структуры Ig, которые возникают в виде небольшого коррелированного кластера (Фиг.6), что подразумевает, что этот класс белков делает клетки чувствительными к ингибированию протеасом. Кроме того, это подсказывает, что высокая экспрессия структур иммуноглобулинов может быть особенно протеотоксичной для клеток. Удивительным геном в этом кластере является рецептор Fcγ 2B (FCGR2B), который является рецептором, который обычно связывает Ig и осуществляет понижающую модуляцию продукции Ig в B-клетках. Следовательно, высокая экспрессия FCGR2B может отличать опухоль, которая подвергается особенно высоким уровням протеотоксического стресса, от продукции Ig. По причине тесной функциональной связи между биологическом маркером IGH и FCGR2B, авторы изобретения рассматривали, является ли экспрессия FCGR2B дополнительным биологическим маркером. Зависимость между FCGR2B и реакцией на карфилзомиб (как определено выше для IGH) является особенно прочной (P-значение Уилкоксона=4×10^{-4}; Фиг.7A, 7B). В отличие от IGH, для FCGR2B очевидно, что и высокие и низкие пороги FPKQ полезныы для предсказания категорий отвечающих организмов и неотвечающих организмов, соответственно. В этом случае авторы изобретения определили, что высокий порог FPKQ, равный 75 (определяет «высокий FCGR2B»>=75), и низкий порог FPKQ, равный 5 (определяет «низкий FCGR2B»<5), давали клинически наиболее эффективное разделение участвующих пациентов. Порог с высоким FCGR2B предсказывает отвечающие организмы в обучающих данных с 37% чувствительности и 100% специфичности, тогда как порог с низким FCGR2B предсказывает неотвечающие организмы с 33% чувствительности и 96% специфичности.

[00232] Объединяя два порога FCGR2B со слегка сниженным порогом с высоким IGH, равным 140000, авторы изобретения смогли достичь чувствительности 70% и специфичности 94% для предсказания отвечающих организмов в обучающих данных. Затем те же пороги применяли к данным о времени до прогрессирования (TTP) для этих пациентов и обнаружили, что IGH+FCGR2B-позитивные

пациенты в этой когорте имели 7,3-кратно более длительное медианное TTP, чем IGH+FCGR2B-негативные пациенты (8,9 месяца против 1,2 месяца; логарифмическое ранговое P-значение=3×10^{-5}; Фиг.8).

[00233] Выбирали дополнительные пороги для каждого индивидуального биологического маркера (IGH и FCGR2B) и пороги для комбинации двух биологических маркеров, и чувствительность и специфичность для каждого из этих дополнительных порогов перечислены в таблицах 3A и 3B.

[00234] Таблица 3A

Биологический маркер	Порог биологического маркера	Чувствительность	Специфичность
FCGR2B	0	1	0
FCGR2B	1	0,962962963	0,151515152
FCGR2B	2	0,962962963	0,242424242
FCGR2B	3	0,962962963	0,272727273
FCGR2B	4	0,962962963	0,333333333
FCGR2B	7	0,962962963	0,363636364
FCGR2B	9	0,925925926	0,424242424
FCGR2B	10	0,851851852	0,424242424
FCGR2B	20	0,703703704	0,545454545
FCGR2B	30	0,592592593	0,666666667
FCGR2B	40	0,592592593	0,787878788
FCGR2B	50	0,481481481	0,818181818
FCGR2B	60	0,444444444	0,939393939
FCGR2B	70	0,37037037	0,96969697
FCGR2B	80	0,37037037	1
FCGR2B	100	0,259259259	1
FCGR2B	150	0,074074074	1
FCGR2B	170	0	1
IGH	0	1	0
IGH	10000	0,962962963	0,151515152
IGH	20000	0,925925926	0,212121212
IGH	30000	0,888888889	0,242424242

IGH	40000	0,888888889	0,242424242
IGH	50000	0,814814815	0,242424242
IGH	60000	0,814814815	0,272727273
IGH	70000	0,814814815	0,303030303
IGH	80000	0,814814815	0,363636364
IGH	90000	0,777777778	0,454545455
IGH	100000	0,777777778	0,484848485
IGH	110000	0,740740741	0,545454545
IGH	120000	0,703703704	0,606060606
IGH	130000	0,703703704	0,666666667
IGH	140000	0,703703704	0,696969697
IGH	150000	0,666666667	0,727272727
IGH	160000	0,666666667	0,727272727
IGH	200000	0,592592593	0,878787879
IGH	250000	0,333333333	0,909090909
IGH	300000	0,185185185	0,96969697
IGH	400000	0,074074074	0,96969697
IGH	450000	0,074074074	1
IGH	500000	0	1

[00235] Таблица 3B

Порог IGH	Порог для низкого FCGR2B	Порог для высокого FCGR2B	Чувствительность	Специфичность
100000	0	200	0	1
400000	100	200	0,074074074	1
1000000	0	110	0,148148148	1
200000	100	200	0,185185185	1
10000	100	200	0,222222222	1
1000000	3	110	0,259259259	1
150000	90	300	0,296296296	1
90000	90	500	0,333333333	1
1000000	2	90	0,37037037	1
90000	70	500	0,407407407	1
130000	50	110	0,444444444	0,96969697

200000	10	80	0,481481481	0,96969697
150000	40	90	0,518518519	0,96969697
110000	40	100	0,518518519	0,939393939
200000	10	200	0,518518519	0,909090909
200000	9	200	0,555555556	0,909090909
200000	8	500	0,592592593	0,909090909
200000	10	80	0,62962963	0,909090909
200000	9	90	0,666666667	0,909090909
200000	3	80	0,703703704	0,909090909
200000	2	80	0,703703704	0,878787879
200000	4	60	0,703703704	0,848484849
200000	0	60	0,703703704	0,818181818
140000	9	120	0,703703704	0,787878788
140000	5	80	0,777777778	0,787878788
130000	5	70	0,777777778	0,757575758
120000	2	80	0,777777778	0,727272727
200000	3	40	0,814814815	0,727272727
200000	0	40	0,814814815	0,696969697
200000	2	30	0,814814815	0,666666667
80000	5	70	0,814814815	0,636363636
80000	8	60	0,814814815	0,606060606
120000	5	40	0,851851852	0,606060606
100000	5	40	0,851851852	0,575757576
80000	4	40	0,888888889	0,575757576
80000	6	30	0,888888889	0,545454546
30000	6	110	0,888888889	0,515151515
10000	9	200	0,888888889	0,484848485
20000	5	100	0,925925926	0,484848485
40000	7	30	0,925925926	0,454545455
30000	3	40	0,925925926	0,424242424
10000	5	120	0,962962963	0,424242424
60000	5	10	0,962962963	0,393939394
140000	1	10	0,962962963	0,363636364
10000	2	60	0,962962963	0,333333333

100000	1	10	0,962962963	0,303030303
10000	1	100	0,962962963	0,272727273
70000	1	10	0,962962963	0,242424242
20000	0	100	0,962962963	0,212121212
20000	0	50	0,962962963	0,181818182
10000	0	200	0,962962963	0,151515152
40000	0	20	0,962962963	0,121212121
60000	0	10	1	0,090909091
90000	70	0	1	0

[00236] Значения % чувствительности и % специфичности, представленные в таблицах 3A и 3B, представляют собой точки данных на кривых рабочей характеристики реакции (ROC), представленных на Фиг.9. Фиг.9 содержит дополнительные пороги (отличные от тех, что в таблицах 3A и 3B), а также соответствующие % чувствительности и % специфичности для каждого дополнительного порога. Кривая на Фиг.9 для IGH и FCGR2B (помечена как «IGH + FCGR2B») позволяет оценивать разичные комбинированные пороги в единицах % чувствительности и % специфичности. Различные пороги, таким образом, предусматривают множество диагностических порогов, выше которых определена схема лечения пациента. Пороги, имеющие желаемые значения % чувствительности/% специфичности, после этого применяют к данным о TTP.

[00237] Пример 3: дополнительные биологические маркеры

[00238] Как рассмотрено в примере 2, большой набор генов демонстрировал экспрессию, которая значительно связана с реакцией пациента на карфилзомиб. Таблица, в которой перечислен этот набор генов, приведена в настоящем документе как таблица 4. Таблица 4 содержит для каждого гена: (i) символ гена по HUGO, если доступно, (ii) название гена по Ensembl, (iii) данные об уровне экспрессии гена и (iv) статистические данные: P-значение и Q-значение.

[00239] Таблица 4

Символ гена по HUGO	Название гена по Ensembl	log2(R/NR)	Δ уровня	P-значение	Q-значение

			экспрессии гена		
ABI2	ENSG00000138443	0,58949304	вверх	0,001738	0,1271
AC004381.6	ENSG00000005189	-1,204670581	вниз	0,000103	0,090927
AC005076.5	ENSG00000224046	-0,653150315	вниз	0,002953	0,154081
AC005104.3	ENSG00000223374	0,765035153	вверх	0,006398	0,199433
AC005943.5	ENSG00000267161	-1,004306556	вниз	0,003757	0,167074
AC006378.2	ENSG00000236861	0,923095301	вверх	0,00163	0,125963
AC007246.3	ENSG00000231312	0,507143559	вверх	0,001835	0,1271
AC007381.3	ENSG00000228590	1,794650455	вверх	0,001471	0,125963
AC007386.2	ENSG00000237638	1,314108591	вверх	0,001551	0,125963
AC009005.2	ENSG00000267751	-1,012595637	вниз	0,003809	0,167074
AC108488.3	ENSG00000234171	-0,530514717	вниз	0,005379	0,185044
ACAT2	ENSG00000120437	-0,691367312	вниз	0,001474	0,125963
ACOT7	ENSG00000097021	-1,127585567	вниз	0,006514	0,199433
ACYP1	ENSG00000119640	-0,679663744	вниз	0,001835	0,1271
ADCK1	ENSG00000063761	-0,429549728	вниз	0,004209	0,174124
ADIRF	ENSG00000148671	1,068032417	вверх	0,005074	0,182007
AGMAT	ENSG00000116771	-1,902702799	вниз	0,004209	0,174124
AKAP9	ENSG00000127914	0,578033255	вверх	0,005379	0,185044
ALCAM	ENSG00000170017	1,998126961	вверх	1,29E-05	0,067115
ALDH4A1	ENSG00000159423	-0,887790496	вниз	0,00488	0,180898
AMDHD2	ENSG00000162066	-0,533471154	вниз	0,001937	0,129464
AMH	ENSG00000104899	-1,185346863	вниз	0,005212	0,184691
ANKRD20A3	ENSG00000132498	2,350221687	вверх	0,000209	0,090927
ANKRD20A4	ENSG00000172014	2,863800069	вверх	0,004287	0,175935
ANKRD20A5P	ENSG00000186481	1,556593095	вверх	0,000788	0,112803
ANLN	ENSG00000011426	-1,397930353	вниз	0,000939	0,11973
ANTXR1	ENSG00000169604	2,166414183	вверх	0,004533	0,179635
APH1B	ENSG00000138613	0,516819563	вверх	0,006212	0,196883
APOBEC3H	ENSG00000100298	-1,351138348	вниз	0,000744	0,112803
ARHGAP11A	ENSG00000198826	-0,655219921	вниз	0,006212	0,196883
ARHGAP23	ENSG00000225485	0,522801324	вверх	0,004647	0,179635
ARHGAP31-AS1	ENSG00000241155	0,652112201	вверх	0,000254	0,090927
ARL8B	ENSG00000134108	0,292126417	вверх	0,003809	0,167074
ARMC5	ENSG00000140691	-0,323867652	вниз	0,001474	0,125963
ASB1	ENSG00000065802	-0,417067595	вниз	9,32E-06	0,067115
ASF1B	ENSG00000105011	-0,792494369	вниз	0,003622	0,165504
ASPDH	ENSG00000204653	1,13291303	вверх	0,002752	0,149035
ASPH	ENSG00000198363	0,552936064	вверх	0,006514	0,199433

ATAD5	ENSG00000176208	-0,926161416	вниз	0,002804	0,149035
ATG4A	ENSG00000101844	0,454441032	вверх	0,001474	0,125963
ATP2C1	ENSG00000017260	0,414259932	вверх	0,002044	0,13169
ATXN7L2	ENSG00000162650	-0,602432936	вниз	0,001947	0,12962
AUNIP	ENSG00000127423	-1,420068922	вниз	0,002804	0,149035
B2M	ENSG00000166710	0,438515982	вверх	0,003272	0,160028
B4GALT4	ENSG00000121578	0,499817339	вверх	0,005922	0,194138
BAHD1	ENSG00000140320	0,521294292	вверх	0,001319	0,125963
BBX	ENSG00000114439	0,442989973	вверх	0,001835	0,1271
BCAR3	ENSG00000137936	1,528931715	вверх	0,001937	0,129464
BET1L	ENSG00000177951	0,544159583	вверх	0,004423	0,177259
BEX2	ENSG00000133134	1,389224675	вверх	0,001053	0,125345
BIK	ENSG00000100290	0,790115837	вверх	0,002156	0,135243
BIRC5	ENSG00000089685	-1,476698726	вниз	0,002526	0,144291
BMPR1A	ENSG00000107779	1,417631639	вверх	0,002526	0,144291
BRCA1	ENSG00000012048	-1,220603695	вниз	0,001179	0,125345
BTD	ENSG00000169814	0,7332119	вверх	0,001474	0,125963
BTLA	ENSG00000186265	1,270519458	вверх	0,002526	0,144291
C12orf23	ENSG00000151135	0,47094641	вверх	0,003809	0,167074
C14orf80	ENSG00000185347	-0,701479303	вниз	0,000552	0,1043
C16orf59	ENSG00000162062	-1,158684113	вниз	0,000622	0,106442
C17orf53	ENSG00000125319	-0,565512324	вниз	0,006514	0,199433
C19orf12	ENSG00000131943	0,739111952	вверх	0,000135	0,090927
C19orf40	ENSG00000131944	-0,636229388	вниз	0,002397	0,140035
C1orf112	ENSG00000000460	-0,903350952	вниз	0,001835	0,1271
C1orf132	ENSG00000203709	0,77824824	вверх	0,005124	0,182007
C22orf26	ENSG00000182257	-1,201787593	вниз	0,001295	0,125963
C3orf17	ENSG00000163608	0,355702903	вверх	0,001937	0,129464
C3orf37	ENSG00000183624	0,568954382	вверх	0,001319	0,125963
CACNB1	ENSG00000067191	-1,119138756	вниз	0,004647	0,179635
CAMK2B	ENSG00000058404	1,080919995	вверх	0,001079	0,125345
CAPN15	ENSG00000103326	-0,314834712	вниз	0,003272	0,160028
CAPN7	ENSG00000131375	0,429443198	вверх	0,000661	0,106442
CARHSP1	ENSG00000153048	-0,497561027	вниз	0,000661	0,106442
CASC4	ENSG00000166734	0,636516042	вверх	0,002044	0,13169
CBX7	ENSG00000100307	0,589142024	вверх	0,002804	0,149035
CCDC101	ENSG00000176476	-0,295016908	вниз	0,004005	0,170766
CCDC103	ENSG00000167131	-1,302299288	вниз	0,001137	0,125345
CCDC137	ENSG00000185298	-0,344295242	вниз	0,001646	0,125963
CCDC144CP	ENSG00000154898	1,94825361	вверх	0,001319	0,125963
CCDC18	ENSG00000122483	-0,661657101	вниз	0,001835	0,1271

CCDC34	ENSG00000109881	-1,207485494	вниз	0,001395	0,125963
CCHCR1	ENSG00000204536	-0,487115512	вниз	0,005713	0,1918
CCNA2	ENSG00000145386	-1,518792258	вниз	0,001937	0,129464
CCNF	ENSG00000162063	-0,797996486	вниз	0,000245	0,090927
CCPG1	ENSG00000260916	0,805364603	вверх	0,002044	0,13169
CD200	ENSG00000091972	2,296546672	вверх	0,000382	0,097757
CD276	ENSG00000103855	2,23215983	вверх	0,000202	0,090927
CD46	ENSG00000117335	0,535055566	вверх	0,005124	0,182007
CD47	ENSG00000196776	0,418206401	вверх	0,002397	0,140035
CDC25B	ENSG00000101224	-0,626962109	вниз	0,002397	0,140035
CDC45	ENSG00000093009	-1,488486593	вниз	0,00488	0,180898
CDC7	ENSG00000097046	-0,703380887	вниз	0,00488	0,180898
CDCA2	ENSG00000184661	-1,693705194	вниз	0,005124	0,182007
CDCA4	ENSG00000170779	-0,934167192	вниз	0,000279	0,092728
CDCA7L	ENSG00000164649	-0,90401625	вниз	0,003109	0,157059
CDCA8	ENSG00000134690	-1,131192478	вниз	0,001474	0,125963
CDKN3	ENSG00000100526	-0,866129394	вниз	0,003109	0,157059
CDT1	ENSG00000167513	-1,509518103	вниз	0,000788	0,112803
CENPC	ENSG00000145241	0,477584435	вверх	0,005379	0,185044
CENPH	ENSG00000153044	-1,059152551	вниз	0,006212	0,196883
CENPL	ENSG00000120334	-0,689597294	вниз	0,003622	0,165504
CENPW	ENSG00000203760	-1,336241011	вниз	8,35E-05	0,090927
CEP250	ENSG00000126001	-0,533656922	вниз	0,001646	0,125963
CEP55	ENSG00000138180	-1,336985816	вниз	0,004423	0,177259
CEP78	ENSG00000148019	-0,713457762	вниз	6,76E-05	0,086188
CFLAR-AS1	ENSG00000226312	0,787576615	вверх	0,001474	0,125963
CHAF1A	ENSG00000167670	-0,516246117	вниз	0,001646	0,125963
CHAF1B	ENSG00000159259	-1,117439741	вниз	0,000155	0,090927
CHTF18	ENSG00000127586	-0,923356052	вниз	6,21E-05	0,086188
CIT	ENSG00000122966	-1,008818794	вниз	0,001179	0,125345
CLIC2	ENSG00000155962	2,236011571	вверх	0,000245	0,090927
CLIC5	ENSG00000112782	1,869491174	вверх	0,001806	0,1271
CLPTM1	ENSG00000104853	0,466267313	вверх	0,000788	0,112803
CLSPN	ENSG00000092853	-1,383198126	вниз	0,000788	0,112803
CNTN1	ENSG00000018236	2,897399147	вверх	0,002156	0,135243
COPZ2	ENSG00000005243	2,563354592	вверх	0,000135	0,090927
CRBN	ENSG00000113851	0,479237667	вверх	0,003809	0,167074
CREB3L2	ENSG00000182158	1,297905196	вверх	9,60E-05	0,090927
CRELD2	ENSG00000184164	0,431307815	вверх	0,004209	0,174124
CRYBG3	ENSG00000080200	0,744498557	вверх	0,001319	0,125963
CRYBG3	ENSG00000233280	1,330532021	вверх	0,000519	0,103273

CSPG4P11	ENSG00000259726	1,650979674	вверх	0,000849	0,118158
CSPG4P12	ENSG00000259295	1,31746016	вверх	0,000744	0,112803
CTD-2013N24.2	ENSG00000244513	0,416073076	вверх	0,004647	0,179635
CTD-2545G14.7	ENSG00000262526	1,864150843	вверх	0,001937	0,129464
CTD-2574D22.2	ENSG00000247735	-1,395823366	вниз	0,003752	0,167074
CTIF	ENSG00000134030	0,507094853	вверх	0,006212	0,196883
CTNNA1	ENSG00000044115	0,445702107	вверх	0,000177	0,090927
CXorf40B	ENSG00000197021	0,343593674	вверх	0,001558	0,125963
CXXC5	ENSG00000171604	0,520417324	вверх	0,005379	0,185044
CYFIP1	ENSG00000068793	0,603707882	вверх	0,001179	0,125345
CYP4F35P	ENSG00000265787	2,131597155	вверх	0,001551	0,125963
DAGLB	ENSG00000164535	-0,338981228	вниз	0,003443	0,164705
DBF4B	ENSG00000161692	-0,536907475	вниз	0,00488	0,180898
DBI	ENSG00000155368	0,437631696	вверх	0,003272	0,160028
DCK	ENSG00000156136	-0,710740223	вниз	0,002397	0,140035
DDX42	ENSG00000198231	0,208628409	вверх	0,002044	0,13169
DEPDC1	ENSG00000024526	-1,138548661	вниз	0,002953	0,154081
DERL1	ENSG00000136986	0,629070039	вверх	0,000622	0,106442
DERL3	ENSG00000099958	0,87425742	вверх	0,000552	0,1043
DGKI	ENSG00000157680	1,522742848	вверх	0,004528	0,179635
DHFR	ENSG00000228716	-0,596887056	вниз	0,001474	0,125963
DLG1	ENSG00000075711	0,720945313	вверх	0,003272	0,160028
DLGAP5	ENSG00000126787	-1,781943562	вниз	0,002526	0,144291
DNAJB9	ENSG00000128590	0,762742522	вверх	0,000215	0,090927
DNAJC1	ENSG00000136770	0,851198135	вверх	0,003622	0,165504
DNASE1L3	ENSG00000163687	1,150573975	вверх	0,003411	0,164705
DNMT1	ENSG00000130816	-0,401905618	вниз	0,001474	0,125963
DOT1L	ENSG00000104885	-0,440849834	вниз	0,001474	0,125963
DQX1	ENSG00000144045	-1,58805775	вниз	0,005822	0,194138
DST	ENSG00000151914	1,119680181	вверх	0,00488	0,180898
DTL	ENSG00000143476	-0,571087426	вниз	0,005458	0,187352
DTYMK	ENSG00000168393	-0,672857439	вниз	0,001835	0,1271
DVL3	ENSG00000161202	0,480840184	вверх	0,000622	0,106442
E2F1	ENSG00000101412	-0,713005902	вниз	0,003809	0,167074
E2F8	ENSG00000129173	-1,822880964	вниз	0,004647	0,179635
ECHDC2	ENSG00000121310	0,80675917	вверх	0,001319	0,125963
EFCAB11	ENSG00000140025	-0,83951759	вниз	0,000316	0,09315
EIF2AK4	ENSG00000128829	0,889621607	вверх	0,004005	0,170766
EIF2B5	ENSG00000145191	0,52014902	вверх	0,001179	0,125345
EMC7	ENSG00000134153	0,527652572	вверх	0,002156	0,135243
ENDOU	ENSG00000111405	0,996677877	вверх	0,000764	0,112803

EPDR1	ENSG00000086289	1,355276772	вверх	0,003109	0,157059
EPM2AIP1	ENSG00000178567	0,832768018	вверх	0,000622	0,106442
ERBB2	ENSG00000141736	-0,520928902	вниз	0,000939	0,11973
ERI1	ENSG00000104626	-0,601791404	вниз	0,000245	0,090927
ESCO2	ENSG00000171320	-1,5468643	вниз	0,006514	0,199433
ESPL1	ENSG00000135476	-0,932485167	вниз	0,003622	0,165504
ETV5	ENSG00000244405	0,880406053	вверх	0,001738	0,1271
FAM114A1	ENSG00000197712	0,986415082	вверх	0,00046	0,097757
FAM174A	ENSG00000174132	0,851426172	вверх	0,005124	0,182007
FAM219A	ENSG00000164970	0,431957782	вверх	0,001474	0,125963
FAM64A	ENSG00000129195	-1,675400995	вниз	0,000432	0,097757
FAM72B	ENSG00000188610	-0,874624959	вниз	0,000261	0,090927
FAM83D	ENSG00000101447	-0,996366514	вниз	0,000203	0,090927
FAM95B1	ENSG00000223839	1,618293895	вверх	0,004209	0,174124
FANCA	ENSG00000187741	-0,802052008	вниз	0,000406	0,097757
FANCB	ENSG00000181544	-0,733853593	вниз	0,001137	0,125345
FBLN2	ENSG00000163520	4,055675182	вверх	0,002318	0,139712
FBXL15	ENSG00000107872	0,347540494	вверх	0,00488	0,180898
FCF1	ENSG00000119616	-0,367208753	вниз	0,000432	0,097757
FCGR2B	ENSG00000072694	1,7069366	вверх	0,000552	0,1043
FCGR2C	ENSG00000244682	1,833667492	вверх	0,001937	0,129464
FCRL5	ENSG00000143297	1,284877883	вверх	0,001179	0,125345
FCRLA	ENSG00000132185	3,193292318	вверх	8,96E-05	0,090927
FGFR1OP	ENSG00000213066	-0,491542609	вниз	0,003272	0,160028
FOXM1	ENSG00000111206	-1,131740677	вниз	0,004332	0,176822
FUS	ENSG00000089280	-0,352688172	вниз	0,000261	0,090927
FXYD5	ENSG00000089327	0,875760601	вверх	0,001646	0,125963
FXYD7	ENSG00000221946	1,006169767	вверх	0,003585	0,165504
GALE	ENSG00000117308	-0,542602271	вниз	0,002953	0,154081
GBF1	ENSG00000107862	0,476441929	вверх	0,000279	0,092728
GINS2	ENSG00000131153	-0,805724953	вниз	0,003809	0,167074
GINS4	ENSG00000147536	-0,996858828	вниз	0,000661	0,106442
GLMN	ENSG00000174842	-0,690322855	вниз	0,001247	0,125963
GMEB1	ENSG00000162419	-0,25590121	вниз	0,004423	0,177259
GNG7	ENSG00000176533	0,927431553	вверх	0,004209	0,174124
GOLGA4	ENSG00000144674	0,386722654	вверх	0,004005	0,170766
GOLGA6L4	ENSG00000184206	0,812716533	вверх	0,000189	0,090927
GPBP1	ENSG00000062194	0,242730418	вверх	0,006514	0,199433
GPR176	ENSG00000166073	2,035062721	вверх	0,001114	0,125345
GPRASP1	ENSG00000198932	1,071771461	вверх	0,003443	0,164705
GPSM2	ENSG00000121957	-0,885489534	вниз	6,29E-05	0,086188

GRIP1	ENSG00000155974	1,231430795	вверх	0,004231	0,174124
GSG2	ENSG00000177602	-1,394544327	вниз	0,000406	0,097757
GTF2I	ENSG00000077809	0,40001011	вверх	0,000886	0,118955
HAUS4	ENSG00000092036	-0,602117697	вниз	0,002397	0,140035
HDAC9	ENSG00000048052	0,684068321	вверх	0,001646	0,125963
HELLS	ENSG00000119969	-0,623431519	вниз	0,001558	0,125963
HENMT1	ENSG00000162639	-0,624504013	вниз	0,001474	0,125963
HERPUD1	ENSG00000051108	0,778585363	вверх	0,001646	0,125963
HLA-DOB	ENSG00000241106	1,443362687	вверх	3,51E-05	0,067115
HMGB1P5	ENSG00000132967	-0,489741805	вниз	0,005645	0,190341
HMGN2	ENSG00000198830	-0,343343082	вниз	0,004647	0,179635
HNRNPCP1	ENSG00000258900	-0,953716452	вниз	0,004743	0,180898
HSDL2	ENSG00000119471	-0,610519971	вниз	0,006212	0,196883
ICAM5	ENSG00000105376	-1,044794924	вниз	0,004209	0,174124
IDUA	ENSG00000127415	0,955710969	вверх	0,001646	0,125963
IFT20	ENSG00000109083	0,302770683	вверх	0,003109	0,157059
ITPRIPL1	ENSG00000198885	-2,2280116	вниз	0,000586	0,106442
ITSN1	ENSG00000205726	0,905232008	вверх	0,002804	0,149035
KATNA1	ENSG00000186625	-0,391521115	вниз	0,001179	0,125345
KCNAB1	ENSG00000169282	1,001128869	вверх	0,000359	0,097757
KCNAB3	ENSG00000170049	-1,056336096	вниз	0,002273	0,138647
KIAA0226	ENSG00000145016	0,617682853	вверх	0,002953	0,154081
KIAA0586	ENSG00000100578	-0,431753645	вниз	0,006212	0,196883
KIAA1147	ENSG00000257093	0,482751184	вверх	0,006514	0,199433
KIAA1522	ENSG00000162522	1,035387539	вверх	0,005124	0,182007
KIAA1731	ENSG00000166004	-0,469427264	вниз	0,000788	0,112803
KIF14	ENSG00000118193	-1,705333985	вниз	0,001474	0,125963
KIF18A	ENSG00000121621	-0,692732773	вниз	0,001179	0,125345
KIF20B	ENSG00000138182	-0,628519438	вниз	0,001053	0,125345
KIF2C	ENSG00000142945	-1,365646338	вниз	0,000432	0,097757
KIF4A	ENSG00000090889	-1,904610649	вниз	0,003622	0,165504
KMT2C	ENSG00000055609	0,228004365	вверх	0,005645	0,190341
KPNB1	ENSG00000108424	-0,394700087	вниз	0,001835	0,1271
L2HGDH	ENSG00000087299	-0,921327169	вниз	0,000836	0,117391
LAMTOR5-AS1	ENSG00000224699	-0,981944468	вниз	0,002047	0,13169
LINC00337	ENSG00000225077	-1,120082576	вниз	0,005676	0,19098
LINC00662	ENSG00000261824	0,773101729	вверх	0,005922	0,194138
LINC00883	ENSG00000243701	0,810773121	вверх	0,004005	0,170766
LMF1	ENSG00000103227	0,814937221	вверх	0,000622	0,106442
LPCAT3	ENSG00000111684	-0,559209562	вниз	0,004005	0,170766
LRRC4B	ENSG00000131409	0,793959329	вверх	0,004213	0,174124

LRRN2	ENSG00000170382	1,865843931	вверх	0,005922	0,194138
MAGED2	ENSG00000102316	0,720903224	вверх	0,001179	0,125345
MAP4	ENSG00000047849	0,724838313	вверх	0,002662	0,147631
MAP4K3	ENSG00000011566	0,589878912	вверх	0,004209	0,174124
MAPRE3	ENSG00000084764	0,784298761	вверх	0,000261	0,090927
MBD4	ENSG00000129071	0,276423792	вверх	0,000788	0,112803
MCM10	ENSG00000065328	-1,334114767	вниз	0,001674	0,1271
MCM2	ENSG00000073111	-1,247745579	вниз	0,001474	0,125963
MCM4	ENSG00000104738	-0,927747184	вниз	0,001646	0,125963
MEF2A	ENSG00000068305	0,506720645	вверх	0,000744	0,112803
MEI1	ENSG00000167077	1,179961962	вверх	0,000118	0,090927
MEMO1	ENSG00000162959	-0,281226311	вниз	0,004209	0,174124
MFN1	ENSG00000171109	0,332545316	вверх	0,006212	0,196883
MGAT1	ENSG00000131446	0,290644604	вверх	0,006514	0,199433
MGME1	ENSG00000125871	-0,433132545	вниз	0,003809	0,167074
MGST3	ENSG00000143198	0,659094058	вверх	0,005124	0,182007
MICA	ENSG00000204520	0,620119411	вверх	0,000939	0,11973
MID2	ENSG00000080561	0,756163973	вверх	0,005645	0,190341
MIR4435-1HG	ENSG00000172965	-1,062297175	вниз	0,00488	0,180898
MKX	ENSG00000150051	2,704795186	вверх	0,000382	0,097757
MLF1IP	ENSG00000151725	-0,868339353	вниз	0,005645	0,190341
MMRN2	ENSG00000173269	1,180392072	вверх	0,002662	0,147631
MOXD1	ENSG00000079931	1,559687372	вверх	0,004647	0,179635
MRAS	ENSG00000158186	1,52251306	вверх	0,00488	0,180898
MSH2	ENSG00000095002	-1,009515534	вниз	0,006514	0,199433
MTFR2	ENSG00000146410	-0,846036223	вниз	0,000489	0,099767
MXD4	ENSG00000123933	0,515542459	вверх	0,004423	0,177259
MYBL2	ENSG00000101057	-1,035211825	вниз	0,001247	0,125963
MYEF2	ENSG00000104177	1,112353906	вверх	0,005124	0,182007
MZB1	ENSG00000170476	0,965983178	вверх	0,002662	0,147631
NAA30	ENSG00000139977	-0,341182009	вниз	0,002662	0,147631
NBEA	ENSG00000172915	1,297503689	вверх	0,005124	0,182007
NCAPH	ENSG00000121152	-1,60849361	вниз	0,005379	0,185044
NDFIP1	ENSG00000131507	0,620791298	вверх	0,000202	0,090927
NDUFA3	ENSG00000170906	0,577079384	вверх	0,002662	0,147631
NEDD4L	ENSG00000049759	1,124026207	вверх	0,001247	0,125963
NOL12	ENSG00000256872	-0,5896443	вниз	0,00046	0,097757
NPRL3	ENSG00000103148	-0,392961317	вниз	0,00046	0,097757
NR1D2	ENSG00000174738	0,455919632	вверх	0,003622	0,165504
NR3C1	ENSG00000113580	0,731585314	вверх	0,005124	0,182007
NSUN5	ENSG00000130305	-0,478595971	вниз	0,00488	0,180898

NUDT1	ENSG00000106268	-0,852740182	вниз	0,000155	0,090927
NUF2	ENSG00000143228	-1,103956787	вниз	0,001558	0,125963
NXPE4	ENSG00000137634	4,468868564	вверх	0,003745	0,167074
OIP5	ENSG00000104147	-1,202560379	вниз	0,00488	0,180898
ORC1	ENSG00000085840	-1,065526966	вниз	0,001835	0,1271
P4HTM	ENSG00000178467	0,696412296	вверх	0,003272	0,160028
PAIP2B	ENSG00000124374	0,608423558	вверх	0,003443	0,164705
PAM	ENSG00000145730	0,736380555	вверх	0,001835	0,1271
PAQR4	ENSG00000162073	-1,249506432	вниз	0,000316	0,09315
PARL	ENSG00000175193	0,385732857	вверх	0,000519	0,103273
PARPBP	ENSG00000185480	-1,127390341	вниз	0,001319	0,125963
PATZ1	ENSG00000100105	-0,613716272	вниз	0,002044	0,13169
PC	ENSG00000173599	-2,196281547	вниз	0,001835	0,1271
PCBP3	ENSG00000183570	1,620969616	вверх	0,001558	0,125963
PCBP4	ENSG00000090097	1,027008279	вверх	1,76E-05	0,067115
PCDHB10	ENSG00000120324	1,367015984	вверх	0,002959	0,154081
PCDHB16	ENSG00000196963	2,272079546	вверх	0,001461	0,125963
PCDHB9	ENSG00000177839	1,659119974	вверх	0,000156	0,090927
PCDHGA10	ENSG00000253846	1,761871736	вверх	0,001852	0,12771
PCYT1A	ENSG00000161217	0,388019625	вверх	0,006514	0,199433
PDCD1LG2	ENSG00000197646	1,007150591	вверх	0,005645	0,190341
PDE6G	ENSG00000185527	-2,06520501	вниз	0,001474	0,125963
PDE8A	ENSG00000073417	0,898071797	вверх	0,000661	0,106442
PDIA3	ENSG00000167004	0,599823335	вверх	8,96E-05	0,090927
PDXDC2P	ENSG00000196696	0,390023823	вверх	0,002156	0,135243
PDZK1IP1	ENSG00000162366	2,059953642	вверх	0,005845	0,194138
PFN2	ENSG00000070087	1,726786978	вверх	0,002804	0,149035
PGP	ENSG00000184207	-0,394712174	вниз	0,001738	0,1271
PHF19	ENSG00000119403	-0,59874177	вниз	0,000432	0,097757
PKMYT1	ENSG00000127564	-1,403609452	вниз	0,001937	0,129464
PLCB4	ENSG00000101333	1,358514715	вверх	0,006212	0,196883
PLK1	ENSG00000166851	-0,980915772	вниз	0,002804	0,149035
PLK4	ENSG00000142731	-0,863342434	вниз	0,000215	0,090927
POLA2	ENSG00000014138	-0,356587586	вниз	0,005645	0,190341
POLD3	ENSG00000077514	-0,649754527	вниз	3,02E-05	0,067115
PON2	ENSG00000105854	1,064018977	вверх	3,25E-05	0,067115
POPDC2	ENSG00000121577	0,507108724	вверх	0,004647	0,179635
POU2F2	ENSG00000028277	0,829755089	вверх	0,001319	0,125963
PPFIBP2	ENSG00000166387	0,701578337	вверх	0,004209	0,174124
PPIB	ENSG00000166794	0,480516293	вверх	0,002804	0,149035
PPID	ENSG00000171497	-0,266755933	вниз	0,002804	0,149035

PPIP5K1	ENSG00000168781	0,808884722	вверх	0,000939	0,11973
PPP1R16B	ENSG00000101445	-1,201260806	вниз	0,003809	0,167074
PRIM1	ENSG00000198056	-0,995746296	вниз	0,000297	0,092779
PRKAA1	ENSG00000132356	0,401998563	вверх	0,001738	0,1271
PRKAR1B	ENSG00000188191	-0,660679976	вниз	0,002397	0,140035
PRKCA	ENSG00000154229	1,369576279	вверх	0,001474	0,125963
PSENEN	ENSG00000205155	0,368704282	вверх	0,002662	0,147631
PTHLH	ENSG00000087494	2,864363043	вверх	0,000427	0,097757
PTPRM	ENSG00000173482	1,799116837	вверх	0,003443	0,164705
RAB3B	ENSG00000169213	1,817774395	вверх	0,005124	0,182007
RABAC1	ENSG00000105404	0,682722137	вверх	0,004005	0,170766
RAC3	ENSG00000169750	-0,783424905	вниз	0,00488	0,180898
RAD18	ENSG00000070950	-0,388012916	вниз	0,005922	0,194138
RAD51B	ENSG00000182185	-0,647226192	вниз	0,004866	0,180898
RAPGEF3	ENSG00000079337	1,460778486	вверх	0,001835	0,1271
RASGRP3	ENSG00000152689	1,361593186	вверх	0,000886	0,118955
RBBP8	ENSG00000101773	-0,420670803	вниз	0,006514	0,199433
RBKS	ENSG00000171174	-0,607072797	вниз	0,002273	0,138647
RBL1	ENSG00000080839	-0,651514248	вниз	0,003109	0,157059
RECQL4	ENSG00000160957	-1,055176871	вниз	0,002273	0,138647
REEP5	ENSG00000129625	0,483198621	вверх	0,00046	0,097757
RFC3	ENSG00000133119	-0,845003493	вниз	0,005379	0,185044
RFC5	ENSG00000111445	-0,488787867	вниз	0,002804	0,149035
RHOQ	ENSG00000119729	0,981684777	вверх	0,001319	0,125963
RIC3	ENSG00000166405	2,061495289	вверх	0,000622	0,106442
RMDN3	ENSG00000137824	0,687762803	вверх	0,000661	0,106442
RMI2	ENSG00000175643	-1,105998037	вниз	0,000701	0,111769
RNASEH2A	ENSG00000104889	-0,588788676	вниз	0,003272	0,160028
RNF13	ENSG00000082996	0,430500699	вверх	0,000406	0,097757
RNF168	ENSG00000163961	0,789370661	вверх	0,001835	0,1271
RP11-110I1.12	ENSG00000255121	-1,089180897	вниз	0,001053	0,125345
RP11-1277A3.1	ENSG00000247679	0,494691737	вверх	0,005124	0,182007
RP11-145F16.2	ENSG00000261050	1	вверх	0,001558	0,125963
RP11-22P6.3	ENSG00000260442	-1,218957746	вниз	0,000305	0,09315
RP11-23N2.4	ENSG00000260618	0,599669898	вверх	0,006212	0,196883
RP11-295D4.1	ENSG00000262712	-0,543310808	вниз	0,004227	0,174124
RP11-382J12.1	ENSG00000246366	0,476637496	вверх	0,005645	0,190341
RP11-386G11.10	ENSG00000258017	-0,732892348	вниз	0,002273	0,138647
RP11-417F21.1	ENSG00000250116	0,874469118	вверх	0,002044	0,13169
RP11-680G24.5	ENSG00000260872	0,813273679	вверх	0,001646	0,125963

RP11-690I21.1	ENSG00000237641	0,982445377	вверх	0,001045	0,125345
RP11-81H14.2	ENSG00000251301	1,154574974	вверх	0,002273	0,138647
RP1-290I10.6	ENSG00000229950	1,515905482	вверх	0,006057	0,196883
RP3-412A9.11	ENSG00000198832	1,332016018	вверх	5,86E-05	0,086188
RP4-742C19.8	ENSG00000233899	0,631077104	вверх	0,002526	0,144291
RPL7AP10	ENSG00000240522	-1,230279468	вниз	0,002679	0,148063
RPN1	ENSG00000163902	0,384107056	вверх	0,003622	0,165504
RPS11P5	ENSG00000232888	0,666696911	вверх	0,004645	0,179635
RSPH3	ENSG00000130363	-0,543360762	вниз	0,005922	0,194138
RTKN	ENSG00000114993	0,84231452	вверх	0,002273	0,138647
RTN4IP1	ENSG00000130347	-0,635965627	вниз	0,004005	0,170766
S100Z	ENSG00000171643	1,755116374	вверх	0,000586	0,106442
SAPCD1	ENSG00000228727	-0,731740287	вниз	0,006514	0,199433
SAPCD2	ENSG00000186193	-1,176135844	вниз	0,005922	0,194138
SASS6	ENSG00000156876	-0,232149316	вниз	0,005124	0,182007
SBNO1	ENSG00000139697	-0,315910334	вниз	0,003622	0,165504
SCAMP5	ENSG00000198794	0,861087469	вверх	0,000836	0,117391
SDHAP1	ENSG00000185485	0,572219514	вверх	0,000489	0,099767
SDHAP3	ENSG00000185986	-0,83746263	вниз	0,006514	0,199433
SEC13	ENSG00000157020	0,55661178	вверх	0,001053	0,125345
SEC22C	ENSG00000093183	0,355646837	вверх	0,001738	0,1271
SEC61A1	ENSG00000058262	0,610846513	вверх	0,000886	0,118955
SEC62	ENSG00000008952	0,788131385	вверх	0,00011	0,090927
SELK	ENSG00000113811	0,619756413	вверх	0,000432	0,097757
SENP2	ENSG00000163904	0,491242791	вверх	0,002273	0,138647
SERP1	ENSG00000120742	0,427941701	вверх	0,000886	0,118955
SERPINI1	ENSG00000163536	1,401734038	вверх	0,004423	0,177259
SGOL1	ENSG00000129810	-1,315415063	вниз	0,001179	0,125345
SGOL2	ENSG00000163535	-1,04754504	вниз	0,005379	0,185044
SH3BP5-AS1	ENSG00000224660	0,61664396	вверх	0,000489	0,099767
SH3PXD2A	ENSG00000107957	0,855689288	вверх	0,000441	0,097757
SHCBP1	ENSG00000171241	-0,653402279	вниз	0,005379	0,185044
SHMT1	ENSG00000176974	-0,916266061	вниз	0,005379	0,185044
SIT1	ENSG00000137078	1,491042511	вверх	0,003622	0,165504
SKA1	ENSG00000154839	-1,388698342	вниз	0,002156	0,135243
SKA3	ENSG00000165480	-1,49596618	вниз	0,001179	0,125345
SLAMF1	ENSG00000117090	2,637174504	вверх	0,000552	0,1043
SLC22A5	ENSG00000197375	0,364043198	вверх	0,005379	0,185044
SLC29A2	ENSG00000174669	-2,117487943	вниз	0,003109	0,157059
SLC35B1	ENSG00000121073	0,54289746	вверх	0,001558	0,125963
SLC35G2	ENSG00000168917	2,36121245	вверх	0,000417	0,097757

SLC51A	ENSG00000163959	0,619956943	вверх	0,003272	0,160028
SLIT1	ENSG00000187122	2,454001823	вверх	0,005971	0,195061
SLX4	ENSG00000188827	-0,309372634	вниз	0,005922	0,194138
SMPD1	ENSG00000166311	0,685554031	вверх	0,003622	0,165504
SOGA3	ENSG00000214338	2,141127737	вверх	0,004321	0,176822
SOWAHB	ENSG00000186212	2,27080955	вверх	0,001624	0,125963
SOX5	ENSG00000134532	1,658450619	вверх	0,003578	0,165504
SRGAP3	ENSG00000196220	1,029665782	вверх	0,000215	0,090927
SRI	ENSG00000075142	0,37152875	вверх	0,000744	0,112803
SSR3	ENSG00000114850	0,4896736	вверх	0,001319	0,125963
ST6GAL1	ENSG00000073849	0,766044282	вверх	0,000939	0,11973
ST8SIA4	ENSG00000113532	0,850904988	вверх	0,001247	0,125963
STARD4	ENSG00000164211	0,367759238	вверх	0,006212	0,196883
STARD5	ENSG00000172345	0,709779447	вверх	0,003272	0,160028
STIL	ENSG00000123473	-0,577961832	вниз	0,003622	0,165504
STMN1	ENSG00000117632	-0,958006821	вниз	0,005124	0,182007
TANC2	ENSG00000170921	2,470345102	вверх	0,004645	0,179635
TBC1D31	ENSG00000156787	-0,55473257	вниз	0,005379	0,185044
TBL3	ENSG00000183751	-0,371607611	вниз	0,00488	0,180898
TCEAL3	ENSG00000196507	1,039621308	вверх	0,000215	0,090927
TCF12	ENSG00000140262	0,573433117	вверх	0,003272	0,160028
TCHP	ENSG00000139437	-0,394692495	вниз	0,006212	0,196883
TEX19	ENSG00000182459	-1,232891533	вниз	0,005548	0,189988
TEX30	ENSG00000151287	-0,741242721	вниз	0,000997	0,125345
TFG	ENSG00000114354	0,52087412	вверх	0,004647	0,179635
THOC6	ENSG00000131652	-0,412866319	вниз	0,000261	0,090927
TICAM2	ENSG00000243414	0,757722382	вверх	0,002044	0,13169
TIMELESS	ENSG00000111602	-0,624056848	вниз	0,000661	0,106442
TK1	ENSG00000167900	-1,120895213	вниз	0,002804	0,149035
TMCO6	ENSG00000113119	-0,446075861	вниз	0,002662	0,147631
TMED7	ENSG00000134970	0,506103886	вверх	0,006514	0,199433
TMEM108	ENSG00000144868	1,262393672	вверх	0,005335	0,185044
TMEM115	ENSG00000126062	0,360490115	вверх	0,001179	0,125345
TMEM150A	ENSG00000168890	0,292194	вверх	0,006514	0,199433
TMEM243	ENSG00000135185	0,771028169	вверх	0,005379	0,185044
TMEM50B	ENSG00000142188	0,479584127	вверх	0,003443	0,164705
TMEM57	ENSG00000204178	0,382913174	вверх	0,005124	0,182007
TMEM63C	ENSG00000165548	2,463768871	вверх	0,002526	0,144291
TMOD2	ENSG00000128872	1,778485679	вверх	0,006212	0,196883
TMPO-AS1	ENSG00000257167	-0,726697259	вниз	0,003851	0,168443
TPX2	ENSG00000088325	-1,221950415	вниз	0,003809	0,167074

TRGV5	ENSG00000211697	0,933839652	вверх	0,004528	0,179635
TRIM52	ENSG00000183718	0,558151646	вверх	0,004209	0,174124
TROAP	ENSG00000135451	-1,70863633	вниз	0,000297	0,092779
TSKU	ENSG00000182704	1,51653736	вверх	0,005976	0,195061
TSPAN3	ENSG00000140391	0,841070593	вверх	0,002156	0,135243
TTC17	ENSG00000052841	0,342525973	вверх	0,003622	0,165504
TTK	ENSG00000112742	-0,988321296	вниз	0,003109	0,157059
TTLL5	ENSG00000119685	-0,327071817	вниз	0,000406	0,097757
TUB	ENSG00000166402	1,767676597	вверх	0,002317	0,139712
TUBA1B	ENSG00000123416	-0,538417101	вниз	0,001646	0,125963
TXNDC15	ENSG00000113621	0,575328234	вверх	0,003809	0,167074
TXNDC5	ENSG00000239264	0,756015355	вверх	0,003443	0,164705
TYMS	ENSG00000176890	-1,081232402	вниз	0,002397	0,140035
UBA7	ENSG00000182179	0,856044718	вверх	0,001395	0,125963
UBE2C	ENSG00000175063	-1,269467358	вниз	0,001179	0,125345
UBE2E2	ENSG00000182247	0,870140435	вверх	2,40E-05	0,067115
UBXN4	ENSG00000144224	0,38181031	вверх	0,006514	0,199433
UHRF1	ENSG00000034063	-1,469473531	вниз	0,001738	0,1271
USP32P3	ENSG00000189423	3,195455286	вверх	0,001473	0,125963
VAPB	ENSG00000124164	-0,257533585	вниз	0,004423	0,177259
VIMP	ENSG00000131871	0,687773457	вверх	0,003809	0,167074
VPS37D	ENSG00000176428	1,550120285	вверх	0,005095	0,182007
WASL	ENSG00000106299	0,492658686	вверх	0,004647	0,179635
WBP5	ENSG00000185222	1,50717312	вверх	0,000297	0,092779
WDHD1	ENSG00000198554	-1,152433926	вниз	0,001632	0,125963
WDR62	ENSG00000075702	-1,166051204	вниз	0,000245	0,090927
WEE1	ENSG00000166483	-1,043540913	вниз	0,000359	0,097757
XRCC2	ENSG00000196584	-0,775604531	вниз	0,005922	0,194138
XRCC3	ENSG00000126215	-0,655292946	вниз	0,000939	0,11973
YIPF2	ENSG00000130733	0,686984318	вверх	0,003109	0,157059
ZBTB4	ENSG00000174282	0,59662837	вверх	0,005124	0,182007
ZC2HC1A	ENSG00000104427	0,629482721	вверх	0,003622	0,165504
ZGLP1	ENSG00000220201	-0,463720366	вниз	0,005124	0,182007
ZHX1-C8ORF76	ENSG00000259305	0,431039293	вверх	0,001835	0,1271
ZMAT3	ENSG00000172667	0,647710648	вверх	0,002397	0,140035
ZNF101	ENSG00000181896	-0,605225083	вниз	0,001474	0,125963
ZNF14	ENSG00000105708	-0,800698079	вниз	0,002662	0,147631
ZNF204P	ENSG00000204789	3,260061269	вверх	0,002317	0,139712
ZNF358	ENSG00000198816	0,767920473	вверх	0,003109	0,157059
ZNF565	ENSG00000196357	0,615820899	вверх	0,005922	0,194138
ZNF609	ENSG00000180357	0,312449173	вверх	0,001114	0,125345

ZNF706	ENSG00000120963	0,465206779	вверх	0,004005	0,170766
ZNF738	ENSG00000172687	-1,270195442	вниз	0,006256	0,197853
ZNF827	ENSG00000151612	0,722894271	вверх	0,006212	0,196883
ZNF829	ENSG00000185869	-1,490325627	вниз	0,001114	0,125345
ZNF852	ENSG00000178917	0,526992277	вверх	0,00488	0,180898
ZNF880	ENSG00000221923	-2,04089136	вниз	0,004423	0,177259
ZNF93	ENSG00000184635	-1,691498564	вниз	0,003943	0,170766
Не доступно	ENSG00000233488	-1,126553625	вниз	1,76E-05	0,067115
Не доступно	ENSG00000259850	0,317164674	вверх	0,00488	0,180898
Не доступно	ENSG00000165406	0,486776476	вверх	0,000135	0,090927
Не доступно	ENSG00000233165	1,051483435	вверх	0,00488	0,180898
Не доступно	ENSG00000266348	1,615869627	вверх	0,002819	0,149305

Log2(R/NR), уровень экспрессии гена отвечающих организмов (R) относительно неотвечающих организмов (NR). Термины «отвечающий организм» и «неотвечающий организм», используемые в этом примере, имеют то же значение, что и те, что в примере 2.

Δ уровня экспрессии гена показывает изменение в уровне экспрессии гена отвечающих организмов (R) относительно неотвечающих организмов (NR); «вверх» обозначает, что уровень экспрессии гена подвергался повышающей регуляции у R в сравнении с NR, а «вниз» обозначает, что уровень экспрессии гена подвергался понижающей регуляции в R в сравнении с NR.

Не доступно, название гена по HUGO не доступно.

[00240] Данные об экспрессии определяли по существу как описано в примере 2. Зависимости между реакцией и экспрессией указанного гена тестировали с критерием Уилкоксона, дающим P-значения, указанные в таблице 4. Q определяли по существу как описано у Storey and Tibshirani, «Statistical significance for genome-wide experiments, Proceedings of the National Academy of Sciences 100:9440-9445 (2003).

[00241] Гены, демонстрирующие прочную зависимость между экспрессией и реакцией на карфилзомиб, дополнительно анализировали путем рассмотрения различных порогов экспрессии. Создавали кривую ROC для каждого гена с тем, чтобы каждый порог можно было оценивать в единицах % специфичности и % чувствительности. Затем порог применяли к данным о времени до прогрессирования (TTP) для пациентов и рассматривали клиническую

значимость.

[00242] Пример 4: валидационные исследования

[00243] Анализ образцов костного мозга для 2 фазы клинических исследований карфилзомиб (CFZ) показал, что высокие уровни экспрессии генов IGH и FCGR2B [0] являются предсказательными для реакции на ингибитор протеасом карфилзомиб у пациентов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой [1]. Образцы костного мозга из 3 фазы клинических исследований карфилзомиба анализируют для того, чтобы подтверждать эти результаты анализа. Дополнительно определяют, ли высокие уровни экспрессии генов IGH и FCGR2Ba предсказательны для реакции на другие терапевтические схемы, такие как кортикостероиды плюс необязательный циклофосфамид (наилучшая заместительная терапия; BSC) у пациентов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой и леналидомид плюс дексаметазон (Rd) у пациентов с множественной миеломой, которые получали от одной до трех предыдущих линий терапии.

[00244] Данные секвенирования РНК из отобранных CD138+ образцов костного мозга из 3 фазы клинических исследований карфилзомиба анализируют с целью подтверждения того, что высокие уровни экспрессии генов IGH и/или FCGR2B предсказательны для реакции на ингибитор протеасом CFZ и не предсказательны для реакции на другие терапевтические схемы, такие как кортикостероиды плюс необязательный циклофосфамид (BSC) и леналидомид плюс дексаметазон (Rd). В момент скрининга пациентов во время исследований собирали и аспирировали образцы костного мозга. Эти образцы использовали для получения данных секвенирования РНК. Секвенирование РНК этих образцов осуществляют в Translational Genomics Research Institute (TGen).

[00245] Образцы РНК делили среди направлений исследований следующим образом: всего было 192 успешно секвенированных образца, собранных в качестве части 3 фазы исследования у пациентов, которых лечили или с использованием CFZ или в соответствии с наилучшей заместительной терапией (BSC). Было 424 успешно секвенированных образца, собранных в качестве части 3 фазы исследования у пациентов, которых лечили с использованием

CFZ, леналидомида и дексаметазона (CRd) или с использованием леналидомида и дексаметазона (Rd).

[00246] Необработанные риды последовательностей выравнивали и количественно определяли экспрессию генов и изоформ с использованием специализированной системы обработки, встроенной в Array Studio v6.1. Эта система обработки [3] получает риды парных концов Illumina с удаленными адапторами, которые усекали на 5′-конце, если оценка качества PHRED для основания достиагала Q2 или ниже. Все риды картируют на транскриптоме, как определено с помощью аннотации Ensembl R.70 [4]. Риды картировали с несовпадениями и некартированные риды впоследствии выравнивали с полным геномом человека, проводя поиск новых сращений экзонов. Сравнивают картиирование конкретных парных ридов в геноме и транскриптоме и сохрнаяют наивысшуют оценку картирования, причем картирование в транскриптоме предпочтительно в случае равных оценок. Риды, которые остаются некартированными в этот момент, снова выравнивают с вновь идентифицированными сращениями экзонов. Наконец, все местоположения картирования в транскриптоме переводят в геномные координаты для того, чтобы оценивать одижаемое число картирований, используя алгоритм EM [5]. Алгоритм EM присваивает риды с множественными местоположениями картирования транскрипционной изоформе посредством вычисления условной вероятности картирования рида в конкретной изоформе, учитывая все другие картирования. Взвешивание общего числа картированных ридов с этой вероятностью дает постериорное ожидаемое число ридов для транскрипта. Число из EM нормализуют по длине генов и числу ридов в библиотеке, чтобы получать значения FPKM (фрагменты на тысячу нуклеотидов на миллион ридов). Дополнительную нормализацию, обозначаемую как квантильная нормализация, применяют для того, чтобы корректировать смещения, вводимые за счет присутствия одного или двух доминирующих транскриптов (например, IGH, IGK и IGL) во многих из образцов. На стадии квантильной нормализации каждое значение FPKM в образце масштабируют посредством 85-процентильного значения FPKM того же образца, чтобы получать квантильное нормализованное FPKM, обозначаемое как значения

FPKQ.

[00247] IGH состоит из многих отдельно аннотированных генов в аннотации ENSEMBL. Следовательно, оценки экспрессии IGH вычисляют посредством суммирования соответствующего FPKQ каждого гена локуса IGH (подробности с см. в USPA № 61/863,809 «Immunoglobulin Expression Levels as Biomarker for Proteasome Inhibitor», 9/2013). Пороги экспрессии для IGH и FCGR2B, определяемые как описано выше, используют для количественного определения обогащения отвечающих организмов, PFS и OS, в четырех направлениях клинических исследований у поднабора позитивных по биологическому маркеру в сравнении с поднабором негативных. Для этого анализа отвечающих организмов определяют как пациентов, достигающих наилучшей общей реакции, как определяют с помощью PI - MR, PR, VGPR или CR, и неотвечающих организмов как SD и PD.

[00248] Затем определяемые пороги используют для того, чтобы выбирать позитивные и негативные по биологическому маркеру образцы для анализа подгрупп биологического маркера. В каждой группе осуществляли сравнение между направлениями лечения, которое приведено в таблицах в сопровождении графиков выживаемости. Аппроксимировали регрессионную модель Кокса, которая включает группу лечения, и привели отношение рисков для направления CFZ и направления BSC (Rd) и соответствующие им 95% доверительные области. Отношение рисков меньше 1 подразумевает, что расширение PFS в направлении CFZ по сравнению с направлением BSC (Rd) наблюдали в позитивных или негативных по биологическому маркеру подгруппах пациентов. Соотношение отношений рисков для позитивных по биологическому маркеру и негативных по биологическому маркеру определяют для выполнения ключевых критериев G_0. Используют критерий взаимодействия Вальда и приводят p-значение в качестве указания на то, варьирует ли эффект лечения в соответствии со статусом биологического маркера.

[00249] Пример 5: qPCR

[00250] Анализ секвенирования РНК образцов костного мозга из 2 фазы клинических исследований карфилзомиба (CFZ) показал,

что высокие уровни экспрессии генов IGH и FCGR2B [0] предсказательны для реакции на ингибитор протеасом карфилзомиб у пациентов с рецидивирующей и рефракторной множественной миеломой [1]. Образцы костного мозга из 2 фазы и 3 фазы клинических исследований карфилзомиба анализируют с использованием альтернативного способа, чтобы подтверждать эти результаты анализа.

[00251] РНК из отобранных CD138+ образцов костного мозга из 2 фазы и 3 фазы клинических исследований карфилзомиба анализируют с целью подтверждения того, что высокие уровни экспрессии гена IGH и/или FCGR2B можно измерять с использованием анализа RT-qPCR и их можно использовать для того, чтобы определять предсказательность реакции на ингибитор протеасом CFZ и непредсказательность реакции на другие терапевтические схемы, такие как кортикостероиды плюс необязательный циклофосфамид (BSC) и леналидомид плюс дексаметазон (Rd). В момент скрининга пациентов во время исследований собирали и аспирировали образцы костного мозга.

[00252] Было всего 75 образцов, собранных в качестве части 2 фазы исследований. Было всего 192 образца, собранных в качестве части 3 фазы исследований у пациентов, которых лечили или с использованием CFZ или в соответствии с наилучшей заместительной терапией (BSC). Было 424 образца, собранных в качестве части 3 фазы исследований у пациентов, которых лечили или с использованием CFZ, леналидомида и дексаметазона (CRd) или с использованием леналидомида и дексаметазона (Rd).

[00253] Сначала осуществляют обратную транскрипцию РНК, ранее использованной для данных секвенирования РНК. Затем осуществляют RT-qPCR (количественная полимеразная цепная реакция) [2] [3] для того, чтобы определять количество Ig и/или FCGR2B в образце посредством измерения порогового цикла (Ct) или пересечения значения точки. Ct отражает цикл, в котором измеряемый сигнал превышает определенный фоновый порог. Флуоресцентный сигнал измеряют в конце каждого цикла амлификации, а значение Ct является результатом интерполяции двух измерений сигналов, между которыми пересечен порог [2].

Отрицательные пробы не дают значение Ct. Количественное значение Ct обратно пропорционально (log) концентрации обнаруживаемых нуклеиновых кислот, т. е. чем выше значение Ct, тем ниже входная концентрация.

[00254] Нацеленные праймеры используют для того, чтобы амплифицировать локус IgH и/или ген FCGR2B в каждом образце. Уровни экспрессии эти двух мишеней нормализуют с использованием конститутивных генов. Устанавливают корреляцию между уровнями экспрессии Ig и/или FCGR2B, как измеряют с использованием данных секвенирования РНК (см. Пример 4) и как измеряют с использованием способа RT-qPCR. Валидируют RT-qPCR, которая репрезентативна для количества Ig и/или FCGR2B в образце пациента. Пилотное исследование, которое выполняли на 19 образцах из 3 фазы исследований, показало хорошую корреляцию (R^2=0,919) между секвенированием РНК и уровнями экспрессии по RT-qPCR для гена FCGR2B.

[00255] После установления этой корреляции для локуса Ig, оптимальный порог для того, чтобы отличать отвечающие организмы и неотвечающие организмы, определяют посредством вычисления чувствительности и специфичности для всех возможных комбинаций порогов в диапазоне анализа. ROC, аналогично способу, описанному выше, используют для нахождения оптимального порога, чтобы обогащать данные отвечающими организмами.

[00256] Затем определяемые пороги используют для того, чтобы выбирать позитивные и негативные по биологическому маркеру образцы для анализа подгруппы биологического маркера. В каждой группе сравнения между направлениями лечения осуществляют и приводят в таблицах, дополненных графиками выживаемости. Аппроксимируют регрессионную модель Кокса, которая включает группу лечения, и приводят отношение рисков для направления CFZ и направления BSC (Rd) и соответствующие им 95% доверительные области. Отношение рисков меньше 1 подразумевает, что расширение PFS в направлении CFZ по сравнению с направлением BSC (Rd) наблюдали в позитивных или негативных по биологическому маркеру подгруппах пациентов. Используют критерий взаимодействия Вальда и приводят p-значение в качестве указания на то, варьирует ли

эффект лечения в соответствии со статусом биологического маркера.

[00257] Пример 6: иммунофлуоресцентный анализ

[00258] Анализ на основе иммунофлуоресценции (IF) [2] используют для определения количества белка Ig и/или FCGR2B в образце. Способ IF включает две фазы: (1) подготовка препарата (фиксация и пермеабилизация образца) и иммунореакция (в порядке: извлечение антигена, блокирование неспецифичных сайтов, инкубация с первичным антителом, вторичная инкубация, контрастное окрашивание красителем для ядер и заливка препарата); (2) применение систем обнаружения, интерпретации и количественного определения полученной экспрессии. В качестве части клинической фазы 2 и 3 исследований, в цитоцентрифуге из каждого образца получали препараты аспиратов костного мозга. Для визуального подтверждения присутствия плазматических клеток антитело к CD138+ использовали для окрашивания образца. Используют специфичные антитела против антигенов Ig и/или FCGR2B, которые также можно визуализировать посредством окрашивания. Количество окрашивания определяют с использованием флуоресцентного микроскопа и стандартных инструментов обработки изображений.

[00259] Устанавливают корреляцию между уровнями экспрессии Ig и/или FCGR2B, как измеряют с использованием данных секвенирования РНК (см. пример 4) и как измеряют с использованием способа IF. Валидируют анализ IF, который репрезентативен для количества Ig и/или FCGR2B в образце пациента.

[00260] После установления этой корреляции оптимальный порог для того, чтобы различать отвечающие организмы и неотвечающие организмы, определяют посредством вычисления чувствительности и специфичности для всех возможных комбинаций порогов в диапазоне анализа. ROC аналогично способу, описанному выше, используют для нахождения оптимального порога, чтобы обогащать данные авторов изобретения отвечающими организмами.

[00261] Определяемые пороги затем используют для того, чтобы выбирать позитивные и негативные по биологическому маркеру

образцы для анализа подгруппы биологического маркера. В каждой группе осуществляют сравнение между направлениями лечения и приводят в таблицах, дополненных графиками выживаемости. А Аппроксимировали регрессионную модель Кокса, которая включает группу лечения, и привели отношение рисков для направления CFZ и направления BSC (Rd) и соответствующие им 95% доверительные области. Отношение рисков меньше 1 подразумевает, что расширение PFS в направлении CFZ по сравнению с направлением BSC (Rd) наблюдали в позитивных или негативных по биологическому маркеру подгруппах пациентов. Используют критерий взаимодействия Вальда и приводят p-значение в качестве указания на то, варьирует ли эффект лечения в соответствии со статусом биологического маркера.

[00262] Пример 7: валидация

[00263] Этот пример демонстрирует, что чувствительность к карфилзомибу коррелирует с уровнем экспрессии иммуноглобулина.

[00264] Две гибридомные клеточные линии, линию А и линию В, тестировали на уровни экспрессии генов иммуноглобулинов (Ig) с помощью анализа ELISA. Или супернатант культуры гибридомных клеток или лизаты гибридомных клеток добавляли в лунки, содержащие антитело, специфичное к IgG мыши (№ по каталогу E99-131; № партии E99-131-130419 Bethyl Laboratories Inc). Как показано на Фиг.11А, гибридомные клетки линии А экспрессировали Ig в больше степени по сравнению с уровнями экспрессии Ig, которые демонстрировала линия В. Линию А, соответственно, считали гибридомной клеточной линией с высокой экспрессией Ig (высокий Ig), а линию В считали гибридомными клеточными линиями с низкой экспрессией Ig (низкий Ig).

[00265] Две гибридомные клеточные линии тестировали на чувствительность к карфилзомибу. Клетки каждой из линии А (высокий Ig) и линии В (низкий Ig) обрабатывали различными дозами (40 нМ, 30 нМ, 20 нМ, 15 нМ, 10 нМ, 7,5 нМ, 5 нМ, 3,75 нМ и 2,5 нМ) карфилзомиба в течение 72 ч. Жизнеспособность клеток после этого измеряли посредством CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay (№ по каталогу G7570; Promega Corporation) и сравнивали с контролем без обработки. Как показано на Фиг.11В,

клетки линии А более чувствительны к карфилзомибу по сравнению с клетками линии В. Ингибирующая концентрация (IC_{50}) карфилзомиба для клеток линии А составляла 10,43 нМ, тогда как IC_{50} карфилзомиба для клеток линии В составляла 24,30.

[00266] Анализ чувствительности к лекарственным средствам выполняли на двух дополнительных парах гибридомных клеточных линий, каждая пара состояла из гибридомных клеточных линий с высокой и низкой экспрессией Ig, которые давали результаты, схожие с теми, что получали для линии А и линии В. Для каждой пары клетки гибридомных клеточных линий с высокой экспрессией Ig демонстрировали более высокую чувствительность к карфилзомибу по сравнению с клетками линий с низкой экспрессией Ig.

[00267] Пример 8: количественная ОТ-ПЦР

[00268] Праймеры и зонды Taqman для ПЦР амлификации FCGR2B приобретали в Life Technologies (№ по каталогу 4331182).

[00269] CD138 позитивные клетки собирали из аспиратов костного мозга, полученных от пациентов. Затем из этих клеток выделяли общую РНК с использованием реактива Trizol (№ по каталогу 15596-026; Life Technologies). кДНК создавали с использованием набора QuantiTect Reverse Transcription из Qiagen (№ по каталогу 205310) и анализ qRT-PCR осуществляли с использованием аналитических реактивов Taqman (№ по каталогу 4440042; Life Technologies).

[00270] Как показано на Фиг.12, амлификация и количественное определение экспрессии FCGR2B с использованием вышеуказанных пар праймеров проходили успешно. Сильная корреляция между данными секвенирования РНК (FPKQ) и данными qRT-PCR (R=0,9563) показывает, что анализ Taqman можно надежно использовать для того, чтобы определять уровень транскрипта FCGR2B в образцах пациента. Идет разработка схожего анализа для генов IGH.

[00271] После разработки анализа, для образцов пациентов из фазы II клинических исследований осуществят аналогичные количественные измерения ОТ-ПЦР для того, чтобы установить порог, основанный на qRT-PCR, который будет отделять отвечающие организмы от неотвечающих организмов.

[00272] Затем для образцов пациентов из фазы III клинических исследований проведут аналогичные анализы qRT-PCR и применят пороги, установленные в фазе II исследований, чтобы отделять отвечающий организм от неотвечающего организма.

ЛИТЕРАТУРНЫЕ ИСТОЧНИКИ

[00273] Литературные источники, цитированые в примерах 1 и 2:

Dempster, A.P.; Laird, N.M., Rubin, D.B. (1977). Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. Journal of the Royal Statistical Society, Series B 39 (1): 1-38

Jun Hu, Huanying Ge, Matt Newman and Kejun Liu. OSA: a fast and accurate alignment tool for RNA-Seq. Bioinformatics (2012) 28 (14): 1933-1934.

Mulligan G, Mitsiades C, Bryant B, Zhan F, Chng WJ, Roels S, Koenig E, Fergus A, Huang Y, Richardson P, Trepicchio WL, Broyl A, Sonneveld P, Shaughnessy JD Jr, Bergsagel PL, Schenkein D, Esseltine DL, Boral A, Anderson KC. Gene expression profiling and correlation with outcome in clinical trials of the proteasome inhibitor bortezomib. Blood. 2007 Apr 15;109(8):3177-88.

Rody A, Holtrich U, Pusztai L, Liedtke C, Gaetje R, Ruckhaeberle E, Solbach C, Hanker L, Ahr A, Metzler D, Engels K, Karn T, Kaufmann M. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. Breast Cancer Res. 2009;11(2):R15.

[00274] Литературные источники, цитированые в примере 4:

[0] Gray, K.A., Daugherty, L.C., Gordon, S.M., Seal, R.L., Wright, M.W., Bruford, E.A.

‘genenames.org: the HGNC resources in 2013’

Nucleic Acids Res. 2013 Jan;41(Database issue):D545-52. doi: 10.1093/nar/gks1066. Epub 2012 Nov 17 PMID:23161694

[1] Tuch, B.B., Löhr, A., Degenhardt, J.D., Kwei, K.A., Lowe, E., Keats, J.J., Kirk, C.J.

USPA No. 61/863,809 'Immunoglobulin Expression Levels as Biomarker for Proteasome Inhibitor', 9/2013

[2] Robert Hajek, Richard Vryce, Sunhee Ro, Barbara

Klencke, Heinz Ludwig

'Design and rationale of FOCUS(PX-171-011): A randomized, open-label, phase 3 study of carfolzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma' BMC Cancer 2012, 12:415

[3] Jun Hu, Huanying Ge, Matt Newman and Kejun Liu

'OSA: a fast and accurate alignment tool for RNA-Seq' Bioinformatics (2012) 28 (14): 1933-1934.

[4] Paul Flicek, Ikhlak Ahmed, M. Ridwan Amode, Daniel Barrell, Kathryn Beal, Simon Brent, Denise Carvalho-Silva, Peter Clapham, Guy Coates, Susan Fairley, Stephen Fitzgerald, Laurent Gil, Carlos Garcia-Girón, Leo Gordon, Thibaut Hourlier, Sarah Hunt, Thomas Juettemann, Andreas Kähäri, Stephen Keenan, Monika Komorowska, Eugene Kulesha, Ian Longden, Thomas Maurel, William McLaren, Mattieu Muffato, Rishi Nag, Bert Overduin, Miguel Pignatelli, Bethan Pritchard, Emily Pritchard, Harpreet Singh Riat, Graham R. S. Ritchie, Magali Ruffier, Michael Schuster, Daniel Sheppard, Daniel Sobral, Kieron Taylor, Anja Thormann, Stephen Trevanion, Simon White, Steven P. Wilder, Bronwen L. Aken, Ewan Birney, Fiona Cunningham, Ian Dunham, Jennifer Harrow, Javier Herrero, Tim J. P. Hubbard, Nathan Johnson, Rhoda Kinsella, Anne Parker, Giulietta Spudich, Andy Yates, Amonida Zadissa and Stephen M. J. Searle 'Ensembl 2013' Nucleic Acids Research 2013 41 Database issue:D48-D55

[5] Dempster, A.P.; Laird, N.M., Rubin, D.B. (1977) 'Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm' Journal of the Royal Statistical Society, Series B 39 (1): 1-38

[6] Soreide, K. (2009) ‘Receiver-operating characteristic curve analysis in diagnostic, prognostic and predictive biomarker research’, Journal of Clinical Pathology 62:1-5

[7] Jiang, W., Freidlin, B., Simon, R. (2007) ‘Biomarker-adaptive threshold design: a procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect’ Journal of the National Cancer Institute 99(13):1036-43

[00275] Литературные источники, цитированые в примере 5:

[0] Gray, K.A., Daugherty, L.C., Gordon, S.M., Seal, R.L.,

Wright, M.W., Bruford, E.A.

‘genenames.org: the HGNC resources in 2013’

Nucleic Acids Res. 2013 Jan;41(Database issue):D545-52. doi: 10.1093/nar/gks1066. Epub 2012 Nov 17 PMID:23161694

[1] Tuch, B.B., Löhr, A., Degenhardt, J.D., Kwei, K.A., Lowe, E., Keats, J.J., Kirk, C.J.

USPA No. 61/863,809 'Immunoglobulin Expression Levels as Biomarker for Proteasome Inhibitor', 9/2013

[2] Caraguel, C. G. B., Stryhn, H., Gagne, N., Dohoo, I. R., Hammell, K. L., “Selecting a Cutoff Value for Real-Time Polymerase Chain Reaction Results to Fit a Diasgnostic Purpose”, J VET Diagn Invest 2011, 32:2

[3] Mackay IM, Arden KE, Nitsche A: 2002, “Real-time PCR in virology”. Nucleic Acids Res 30:1292–1305.

[00276] Литературные источники, цитированые в примере 6:

[0] Gray, K.A., Daugherty, L.C., Gordon, S.M., Seal, R.L., Wright, M.W., Bruford, E.A.

‘genenames.org: the HGNC resources in 2013’

Nucleic Acids Res. 2013 Jan;41(Database issue):D545-52. doi: 10.1093/nar/gks1066. Epub 2012 Nov 17 PMID:23161694

[1] Tuch, B.B., Löhr, A., Degenhardt, J.D., Kwei, K.A., Lowe, E., Keats, J.J., Kirk, C.J.

USPA No. 61/863,809 'Immunoglobulin Expression Levels as Biomarker for Proteasome Inhibitor', 9/2013

[2] Odell, I. D., Cook D., 'Immunofluorescence Techniques', J of Investig. Dermatology, 2013, 133 e4

Описано множество вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, понятно, что можно создавать различные модификации, не отступая от сущности и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение ингибитора протеасом для лечения опухоли у субъекта, у которого получали образец, где уровень экспрессии рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) и необязательно иммуноглобулина (Ig) измеряли в образце, и уровень экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень, необязательно где уровень экспрессии Ig в образце больше, чем эталонный уровень, где образец содержит клетку из опухоли, где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), где кривая ROC основана на

(i) распределении уровней экспрессии FCGR2B отвечающих организмов, и необязательно уровней экспрессии Ig отвечающих организмов и

(ii) распределении уровней экспрессии FCGR2B неотвечающих организмов, и необязательно уровней экспрессии Ig неотвечающих организмов.

2. Применение по п. 1, где

(A) ингибитор протеасом выбирают из группы, состоящей из карфилзомиба, бортезомиба, дисульфирама, салиноспорамида A и опрозомиба;

(B) опухоль представляет собой гематологическую опухоль, необязательно, множественную миелому;

(C) уровень экспрессии (i) Ig, (ii) FCGR2B или (iii) как Ig, так и FCGR2B измеряли в CD138-позитивных опухолевых клетках, полученных от субъекта; или

(D) их сочетание.

3. Применение по п. 1 или 2, где уровень экспрессии одного или более из следующих сегментов генов измеряли в образце: локус IgH, локус IgK или локус IgL или орфонный сегмент гена IgH, орфонный сегмент гена IgK или орфонный сегмент гена IgL или их сочетание, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH выбирают из группы, состоящей из: IGHA1, IGHA2, IGHD, IGHD1-1, IGHD1-14, IGHD1-20,

IGHD1-26, IGHD1-7, IGHD2-15, IGHD2-2, IGHD2-21, IGHD2-8, IGHD3-10, IGHD3-16, IGHD3-22, IGHD3-3, IGHD3-9, IGHD4-11, IGHD4-17, IGHD4-23, IGHD4-4, IGHD5-12, IGHD5-18, IGHD5-24, IGHD5-5, IGHD6-13, IGHD6-19, IGHD6-25, IGHD6-6, IGHD7-27, IGHE, IGHEP1, IGHEP2, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHGP, IGHJ1, IGHJ1P, IGHJ2, IGHJ2P, IGHJ3, IGHJ3P, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ6, IGHM, IGHMBP2, IGHV1-12, IGHV1-14, IGHV1-17, IGHV1-18, IGHV1-2, IGHV1-24, IGHV1-3, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, IGHV1-67, IGHV1-68, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV1OR21-1, IGHV2-10, IGHV2-26, IGHV2-5, IGHV2-70, IGHV2OR16-5, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-22, IGHV3-23, IGHV3-25, IGHV3-29, IGHV3-30, IGHV3-30-2, IGHV3-32, IGHV3-33, IGHV3-33-2, IGHV3-35, IGHV3-36, IGHV3-37, IGHV3-38, IGHV3-41, IGHV3-42, IGHV3-43, IGHV3-47, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-50, IGHV3-52, IGHV3-53, IGHV3-54, IGHV3-57, IGHV3-6, IGHV3-60, IGHV3-62, IGHV3-63, IGHV3-64, IGHV3-65, IGHV3-66, IGHV3-7, IGHV3-71, IGHV3-72, IGHV3-73, IGHV3-74, IGHV3-75, IGHV3-76, IGHV3-79, IGHV3-9, IGHV3OR16-8, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-4, IGHV4-55, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV4-80, IGHV5-51, IGHV5-78, IGHV6-1, IGHV7-27, IGHV7-34-1, IGHV7-40, IGHV7-56, IGHV7-81, IGHVII-1-1, IGHVII-15-1, IGHVII-20-1, IGHVII-22-1, IGHVII-26-2, IGHVII-28-1, IGHVII-30-1, IGHVII-31-1, IGHVII-33-1, IGHVII-40-1, IGHVII-43-1, IGHVII-44-2, IGHVII-46-1, IGHVII-49-1, IGHVII-51-2, IGHVII-53-1, IGHVII-60-1, IGHVII-62-1, IGHVII-65-1, IGHVII-67-1, IGHVII-74-1, IGHVII-78-1, IGHVIII-11-1, IGHVIII-13-1, IGHVIII-16-1, IGHVIII-2-1, IGHVIII-22-2, IGHVIII-25-1, IGHVIII-26-1, IGHVIII-38-1, IGHVIII-44, IGHVIII-47-1, IGHVIII-5-1, IGHVIII-51-1, IGHVIII-5-2, IGHVIII-67-2, IGHVIII-67-3, IGHVIII-67-4, IGHVIII-76-1, IGHVIII-82 и IGHVIV-44-1, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK выбирают из группы, состоящей из: IGKC, IGKJ1, IGKJ2, IGKJ3, IGKJ4, IGKJ5, IGKV1-12, IGKV1-13, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV1-22, IGKV1-27, IGKV1-32, IGKV1-33, IGKV1-35, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV1D-12, IGKV1D-13, IGKV1D-16, IGKV1D-17, IGKV1D-22, IGKV1D-27, IGKV1D-32, IGKV1D-33, IGKV1D-35, IGKV1D-37, IGKV1D-39, IGKV1D-42, IGKV1D-43,

IGKV1D-8, IGKV1OR22-1, IGKV2-10, IGKV2-14, IGKV2-18, IGKV2-19, IGKV2-23, IGKV2-24, IGKV2-26, IGKV2-28, IGKV2-29, IGKV2-30, IGKV2-36, IGKV2-38, IGKV2-4, IGKV2-40, IGKV2D-10, IGKV2D-14, IGKV2D-18, IGKV2D-19, IGKV2D-23, IGKV2D-24, IGKV2D-26, IGKV2D-28, IGKV2D-29, IGKV2D-30, IGKV2D-36, IGKV2D-38, IGKV2D-40, IGKV2OR22-3, IGKV2OR22-4, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3-25, IGKV3-31, IGKV3-34, IGKV3-7, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGKV3D-20, IGKV3D-25, IGKV3D-31, IGKV3D-34, IGKV3D-7, IGKV3OR22-2, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV6-21, IGKV6D-21, IGKV6D-41 и IGKV7-3, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL выбирают из группы, состоящей из: IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC4, IGLC5, IGLC6, IGLC7, IGLCOR22-1, IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLL1, IGLL3, IGLON5, IGLV10-54, IGLV10-67, IGLV11-55, IGLV1-36, IGLV1-40, IGLV1-41, IGLV1-44, IGLV1-47, IGLV1-50, IGLV1-51, IGLV1-62, IGLV2-11, IGLV2-14, IGLV2-18, IGLV2-23, IGLV2-28, IGLV2-33, IGLV2-34, IGLV2-5, IGLV2-8, IGLV3-1, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-13, IGLV3-15, IGLV3-16, IGLV3-17, IGLV3-19, IGLV3-2, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-24, IGLV3-25, IGLV3-26, IGLV3-27, IGLV3-29, IGLV3-30, IGLV3-31, IGLV3-32, IGLV3-4, IGLV3-6, IGLV3-7, IGLV3-9, IGLV4-3, IGLV4-60, IGLV4-69, IGLV5-37, IGLV5-45, IGLV5-48, IGLV5-52, IGLV6-57, IGLV7-35, IGLV7-43, IGLV7-46, IGLV8-61, IGLV9-49, IGLVI-20, IGLVI-38, IGLVI-42, IGLVI-56, IGLVI-63, IGLVI-68, IGLVI-70, IGLVIV-53, IGLVIV-59, IGLVIV-64, IGLVIV-65, IGLVIV-66-1, IGLVV-58, IGLVV-66, IGLVVI-22-1, IGLVVI-25-1 и IGLVVII-41-1.

4. Применение по п. 3, где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 1-174, где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 175-260, или где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 261-350.

5. Применение по любому из пп. 1-4, где измеряемый уровень

экспрессии Ig и/или измеряемый уровень экспрессии FCGR2B по меньшей мере 2-кратно больше, чем эталонный уровень.

6. Способ определения схемы лечения, включающей введение карфилзомиба субъекту с опухолью, который включает:

a) измерение уровня экспрессии (i) иммуноглобулина (Ig), (ii) рецептора Fcγ 2B (FCGR2B) или (iii) как Ig, так и FCGR2B в образце, который получен от субъекта, где образец содержит клетку из опухоли, и

b) выбор схемы лечения, которая включает введение карфилзомиба, когда уровень экспрессии Ig и/или экспрессии FCGR2B в образце больше, чем эталонный уровень, где образец содержит клетку из опухоли;

где эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью кривой рабочей характеристики приемника (ROC), где кривая ROC основана на

(i) распределении уровней экспрессии FCGR2B отвечающих организмов, и необязательно уровней экспрессии Ig отвечающих организмов и

(ii) распределении уровней экспрессии FCGR2B неотвечающих организмов, и необязательно уровней экспрессии Ig неотвечающих организмов.

7. Способ по п. 6, где:

(A) опухоль представляет собой гематологическую опухоль, необязательно, множественную миелому;

(B) уровень экспрессии (i) Ig, (ii) FCGR2B или (iii) как Ig, так и FCGR2B, измеряют в CD138-позитивных опухолевых клетках, получаемых от субъекта; или

(C) их сочетание.

8. Способ по п. 7, где уровень экспрессии (i) Ig, (ii) FCGR2B или (iii) как Ig, так и FCGR2B, измеряют в CD138-позитивных опухолевых клетках, получаемых от субъекта, и указанный способ включает извлечение РНК из указанных CD138-позитивных опухолевых клеток.

9. Способ по любому из пп. 6-8, где образец содержит клетки костного мозга, кровь, сыворотку или биоптат, необязательно где указанный способ включает приведение антител, специфичных к FCGR2B или к Ig, в контакт с образцом, который содержит интактние клетки костного мозга.

10. Способ по любому из пп. 6-9, который включает измерение уровня экспрессии одного или более сегментов генов локуса IgH, локуса IgK или локуса IgL или орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK или орфонного сегмента гена IgL или их сочетания, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH выбирают из группы, состоящей из: IGHA1, IGHA2, IGHD, IGHD1-1, IGHD1-14, IGHD1-20, IGHD1-26, IGHD1-7, IGHD2-15, IGHD2-2, IGHD2-21, IGHD2-8, IGHD3-10, IGHD3-16, IGHD3-22, IGHD3-3, IGHD3-9, IGHD4-11, IGHD4-17, IGHD4-23, IGHD4-4, IGHD5-12, IGHD5-18, IGHD5-24, IGHD5-5, IGHD6-13, IGHD6-19, IGHD6-25, IGHD6-6, IGHD7-27, IGHE, IGHEP1, IGHEP2, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHGP, IGHJ1, IGHJ1P, IGHJ2, IGHJ2P, IGHJ3, IGHJ3P, IGHJ4, IGHJ5, IGHJ6, IGHM, IGHMBP2, IGHV1-12, IGHV1-14, IGHV1-17, IGHV1-18, IGHV1-2, IGHV1-24, IGHV1-3, IGHV1-45, IGHV1-46, IGHV1-58, IGHV1-67, IGHV1-68, IGHV1-69, IGHV1-8, IGHV1OR21-1, IGHV2-10, IGHV2-26, IGHV2-5, IGHV2-70, IGHV2OR16-5, IGHV3-11, IGHV3-13, IGHV3-15, IGHV3-16, IGHV3-19, IGHV3-20, IGHV3-21, IGHV3-22, IGHV3-23, IGHV3-25, IGHV3-29, IGHV3-30, IGHV3-30-2, IGHV3-32, IGHV3-33, IGHV3-33-2, IGHV3-35, IGHV3-36, IGHV3-37, IGHV3-38, IGHV3-41, IGHV3-42, IGHV3-43, IGHV3-47, IGHV3-48, IGHV3-49, IGHV3-50, IGHV3-52, IGHV3-53, IGHV3-54, IGHV3-57, IGHV3-6, IGHV3-60, IGHV3-62, IGHV3-63, IGHV3-64, IGHV3-65, IGHV3-66, IGHV3-7, IGHV3-71, IGHV3-72, IGHV3-73, IGHV3-74, IGHV3-75, IGHV3-76, IGHV3-79, IGHV3-9, IGHV3OR16-8, IGHV4-28, IGHV4-31, IGHV4-34, IGHV4-39, IGHV4-4, IGHV4-55, IGHV4-59, IGHV4-61, IGHV4-80, IGHV5-51, IGHV5-78, IGHV6-1, IGHV7-27, IGHV7-34-1, IGHV7-40, IGHV7-56, IGHV7-81, IGHVII-1-1, IGHVII-15-1, IGHVII-20-1, IGHVII-22-1, IGHVII-26-2, IGHVII-28-1, IGHVII-30-1, IGHVII-31-1, IGHVII-33-1, IGHVII-40-1, IGHVII-43-1, IGHVII-44-2, IGHVII-46-1, IGHVII-49-1, IGHVII-51-2, IGHVII-53-1, IGHVII-60-1, IGHVII-62-1, IGHVII-65-1, IGHVII-67-1, IGHVII-74-1,

IGHVII-78-1, IGHVIII-11-1, IGHVIII-13-1, IGHVIII-16-1, IGHVIII-2-1, IGHVIII-22-2, IGHVIII-25-1, IGHVIII-26-1, IGHVIII-38-1, IGHVIII-44, IGHVIII-47-1, IGHVIII-5-1, IGHVIII-51-1, IGHVIII-5-2, IGHVIII-67-2, IGHVIII-67-3, IGHVIII-67-4, IGHVIII-76-1, IGHVIII-82 и IGHVIV-44-1, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK выбирают из группы, состоящей из: IGKC, IGKJ1, IGKJ2, IGKJ3, IGKJ4, IGKJ5, IGKV1-12, IGKV1-13, IGKV1-16, IGKV1-17, IGKV1-22, IGKV1-27, IGKV1-32, IGKV1-33, IGKV1-35, IGKV1-37, IGKV1-39, IGKV1-5, IGKV1-6, IGKV1-8, IGKV1-9, IGKV1D-12, IGKV1D-13, IGKV1D-16, IGKV1D-17, IGKV1D-22, IGKV1D-27, IGKV1D-32, IGKV1D-33, IGKV1D-35, IGKV1D-37, IGKV1D-39, IGKV1D-42, IGKV1D-43, IGKV1D-8, IGKV1OR22-1, IGKV2-10, IGKV2-14, IGKV2-18, IGKV2-19, IGKV2-23, IGKV2-24, IGKV2-26, IGKV2-28, IGKV2-29, IGKV2-30, IGKV2-36, IGKV2-38, IGKV2-4, IGKV2-40, IGKV2D-10, IGKV2D-14, IGKV2D-18, IGKV2D-19, IGKV2D-23, IGKV2D-24, IGKV2D-26, IGKV2D-28, IGKV2D-29, IGKV2D-30, IGKV2D-36, IGKV2D-38, IGKV2D-40, IGKV2OR22-3, IGKV2OR22-4, IGKV3-11, IGKV3-15, IGKV3-20, IGKV3-25, IGKV3-31, IGKV3-34, IGKV3-7, IGKV3D-11, IGKV3D-15, IGKV3D-20, IGKV3D-25, IGKV3D-31, IGKV3D-34, IGKV3D-7, IGKV3OR22-2, IGKV4-1, IGKV5-2, IGKV6-21, IGKV6D-21, IGKV6D-41 и IGKV7-3, необязательно где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL выбирают из группы, состоящей из: IGLC1, IGLC2, IGLC3, IGLC4, IGLC5, IGLC6, IGLC7, IGLCOR22-1, IGLJ1, IGLJ2, IGLJ3, IGLJ4, IGLJ5, IGLJ6, IGLJ7, IGLL1, IGLL3, IGLON5, IGLV10-54, IGLV10-67, IGLV11-55, IGLV1-36, IGLV1-40, IGLV1-41, IGLV1-44, IGLV1-47, IGLV1-50, IGLV1-51, IGLV1-62, IGLV2-11, IGLV2-14, IGLV2-18, IGLV2-23, IGLV2-28, IGLV2-33, IGLV2-34, IGLV2-5, IGLV2-8, IGLV3-1, IGLV3-10, IGLV3-12, IGLV3-13, IGLV3-15, IGLV3-16, IGLV3-17, IGLV3-19, IGLV3-2, IGLV3-21, IGLV3-22, IGLV3-24, IGLV3-25, IGLV3-26, IGLV3-27, IGLV3-29, IGLV3-30, IGLV3-31, IGLV3-32, IGLV3-4, IGLV3-6, IGLV3-7, IGLV3-9, IGLV4-3, IGLV4-60, IGLV4-69, IGLV5-37, IGLV5-45, IGLV5-48, IGLV5-52, IGLV6-57, IGLV7-35, IGLV7-43, IGLV7-46, IGLV8-61, IGLV9-49, IGLVI-20, IGLVI-38, IGLVI-42, IGLVI-56, IGLVI-63, IGLVI-68, IGLVI-70, IGLVIV-53, IGLVIV-59, IGLVIV-64, IGLVIV-65,

IGLVIV-66-1, IGLVV-58, IGLVV-66, IGLVVI-22-1, IGLVVI-25-1 и IGLVVII-41-1.

11. Способ по п. 10, где один или более сегментов генов в локусе IgH или орфонном сегменте гена IgH содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 1-174, где один или более сегментов генов в локусе IgK или орфонном сегменте гена IgK содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 175-260, или где один или более сегментов генов в локусе IgL или орфонном сегменте гена IgL содержат последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID №№ 261-350.

12. Способ по любому из пп. 6-11, где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии больше, чем одного сегмента гена локуса IgH, локуса IgK и/или локуса IgL и/или больше, чем одного орфонного сегмента гена IgH, орфонного сегмента гена IgK и/или орфонного сегмента гена IgK, необязательно где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH или где уровень экспрессии Ig представляет собой сумму (i) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgH и всех орфонных сегментов генов IgH, (ii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgK и всех орфонных сегментов генов IgK и (iii) уровней экспрессии всех сегментов генов локуса IgL и всех орфонных сегментов генов IgL;

(B) способ дополнительно включает измерение уровня экспрессии одного или более генов, перечисленных в таблице 4, необязательно где измеряют уровень экспрессии двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или больше генов, перечисленных в таблице 4;

(C) способ включает выбор схемы лечения, включающей введение карфилзомиба, когда уровень экспрессии Ig и/или измеряемый уровень экспрессии FCGR2B по меньшей мере 2-кратно больше, чем эталонный уровень;

(D) эталонный уровень представляет собой порог, который коррелирует с % специфичности по меньшей мере 50% и % чувствительности по меньшей мере 50%, как определяют с помощью

кривой рабочей характеристики приемника (ROC), необязательно где кривая ROC основана на (i) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B отвечающих организмов и (ii) распределении уровней экспрессии Ig и/или уровней экспрессии FCGR2B неотвечающих организмов;

(E) у субъекта (i) предварительно лечили множественную миелому или (ii) предварительно диагностировали множественную миелому или (iii) субъект представляет собой пациента-человека, который имеет или предположительно имеет множественную миелому, рефракторную множественную миелому или рецидивирующую множественную миелому; или

(F) их сочетание.

13. Набор, который содержит:

(A) одно или более связывающих средств для сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL, или орфонного сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK, или IgL, и связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B; где связывающее средство представляет собой зонд нуклеиновой кислоты или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или производное;

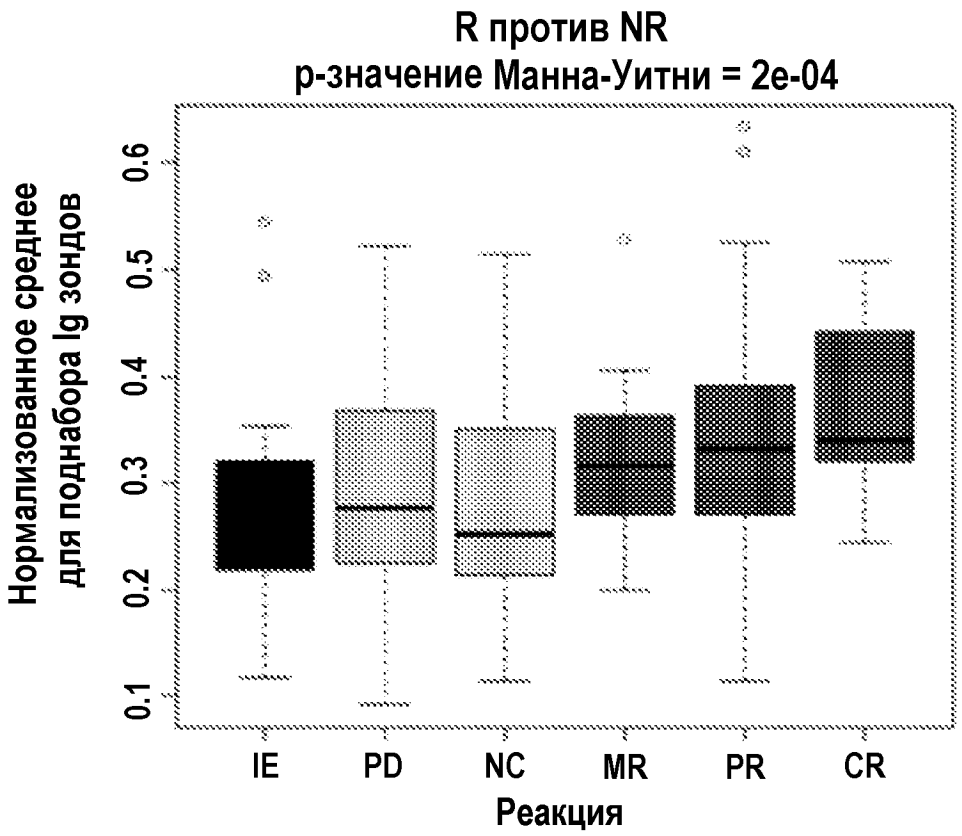
или

(B) (i) одно или более связывающих средств для гена или продукта гена Ig, необязательно сегмента гена или продукта сегмента гена IgH, IgK или IgL, или орфонного сегмента гена IgH, IgK, или IgL или продукта сегмента гена, или связывающее средство для гена или продукта гена FCGR2B и (ii) по меньшей мере одно связывающее средство для гена или продукта гена, перечисленного в таблице 4, где связывающее средство представляет собой зонд нуклеиновой кислоты или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или производное.

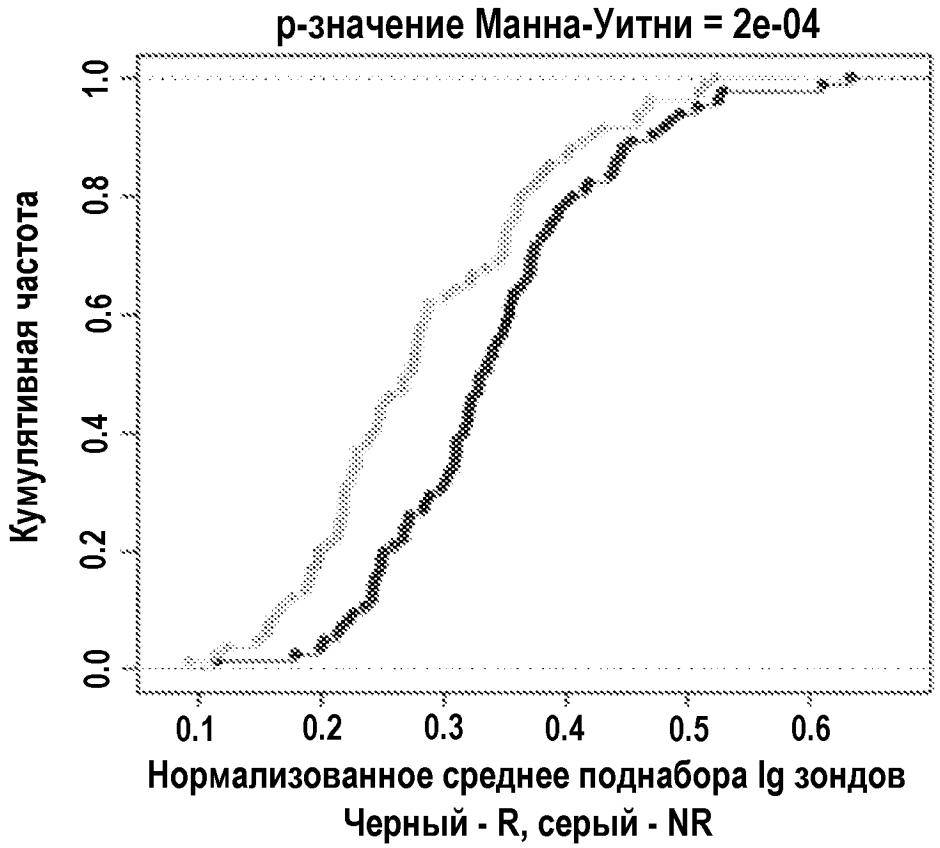
14. Применение по любому из пп. 1-5, где ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб.

По доверенности

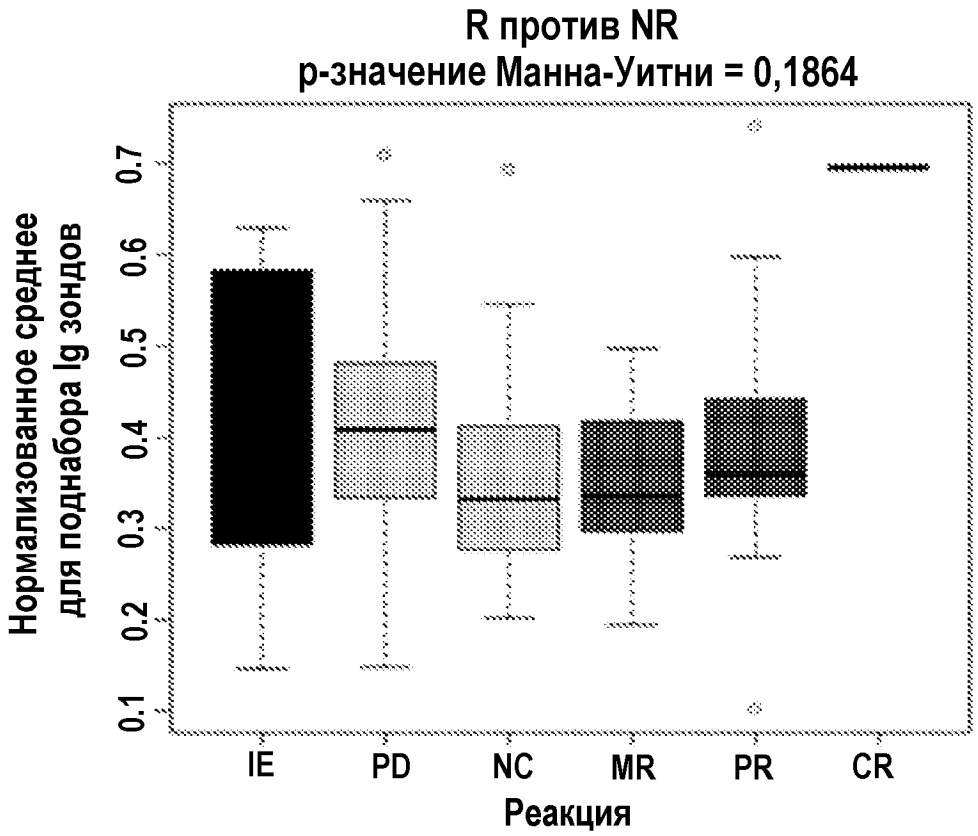
ФИГ.1А


R против NR
p-значение Манна-Уитни = 2e-04
Нормализованное среднее для поднабора Ig зондов
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
IE
PD
NC
MR
PR
CR
Реакция

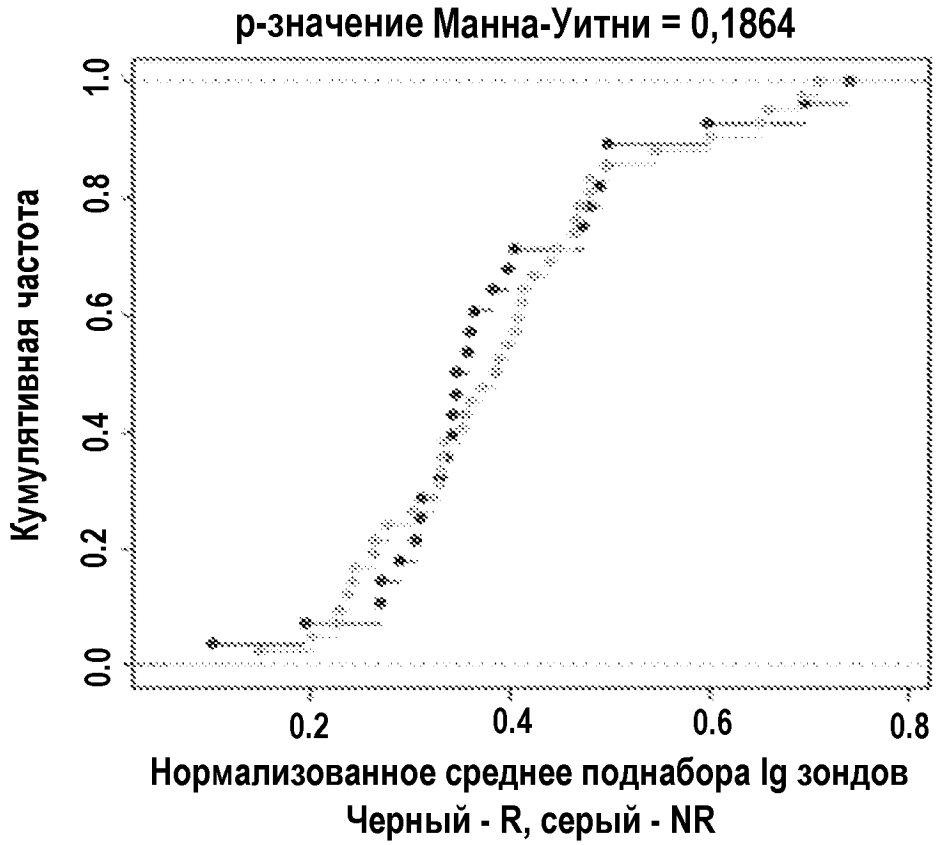
ФИГ.1В


p-значение Манна-Уитни = 2e-04
Кумулятивная частота
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
Нормализованное среднее поднабора Ig зондов
Черный - R, серый - NR

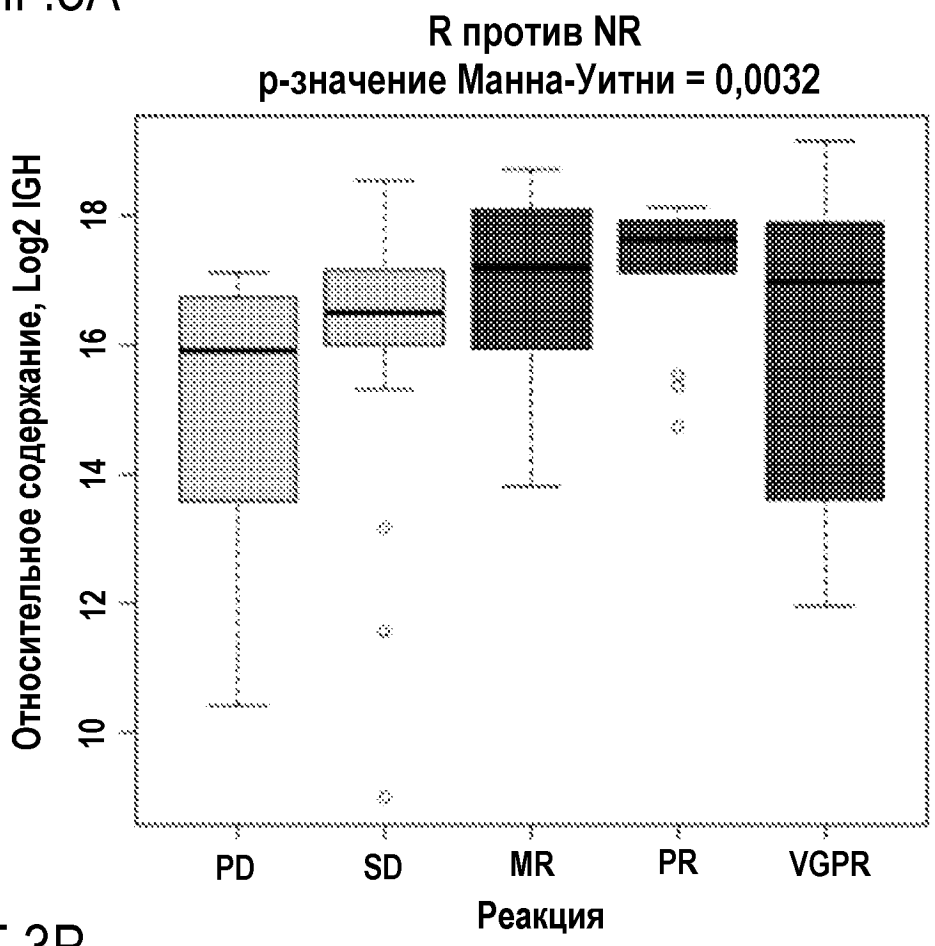
ФИГ.2А


R против NR
p-значение Манна-Уитни = 0,1864
Нормализованное среднее для поднабора Ig зондов
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
IE
PD
NC
MR
PR
CR
Реакция

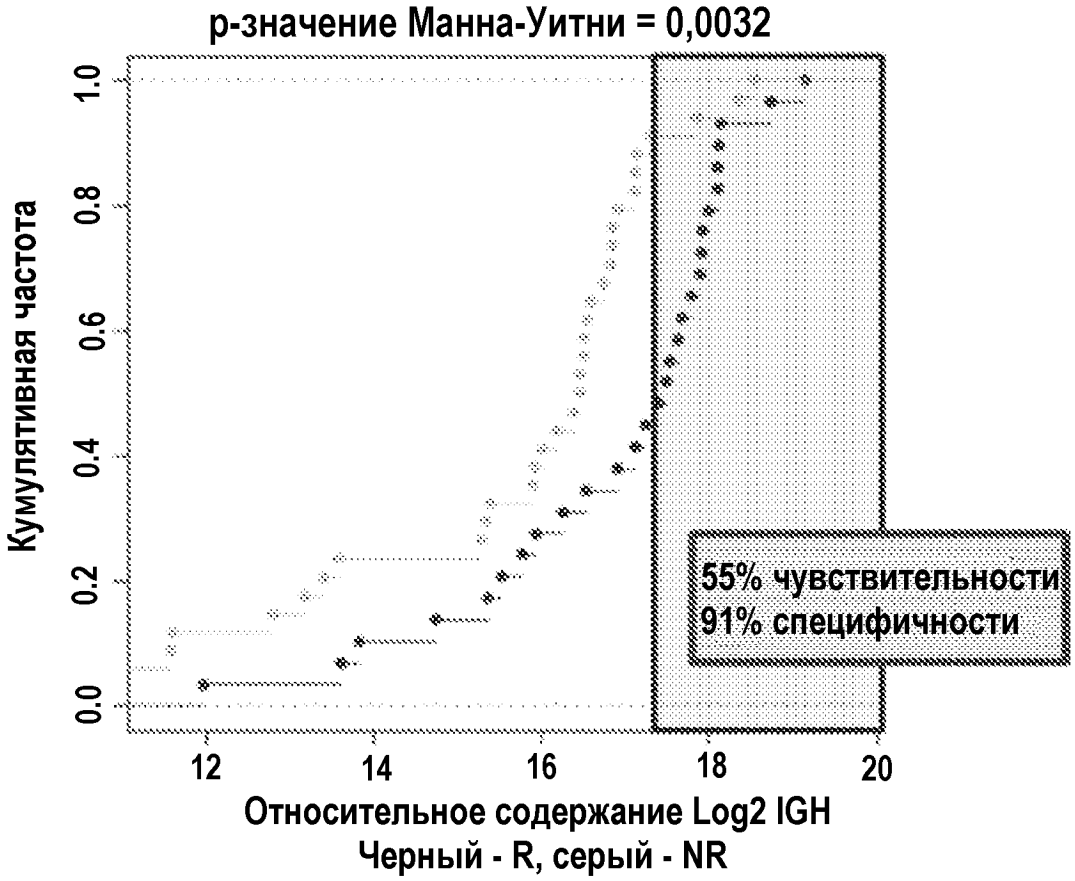
ФИГ.2В


p-значение Манна-Уитни = 0,1864
Кумулятивная частота
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.2
0.4
0.6
0.8
Нормализованное среднее поднабора Ig зондов
Черный - R, серый - NR

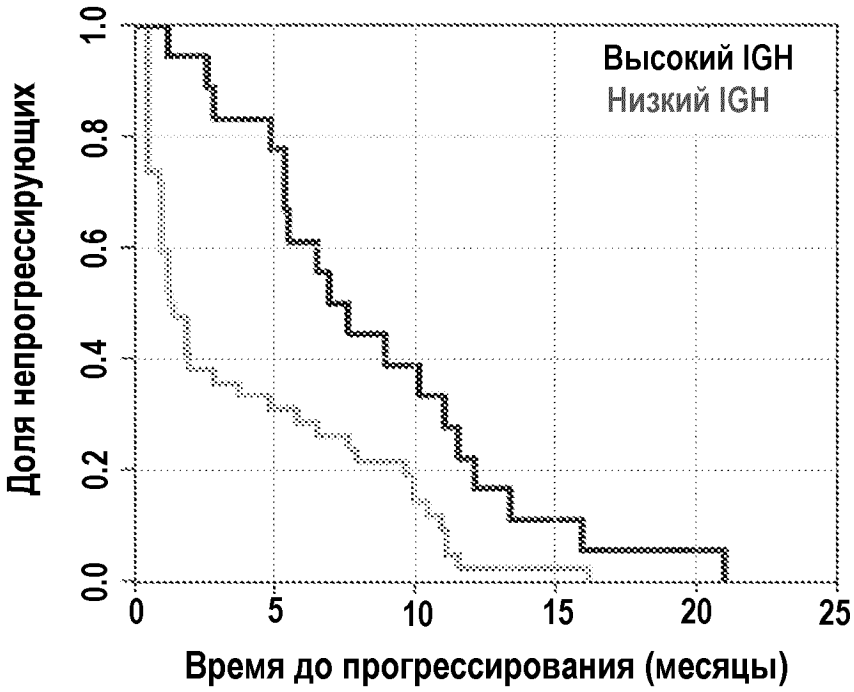
ФИГ.3А


R против NR
p-значение Манна-Уитни = 0,0032
Относительное содержание, Log2 IGH
10
12
14
16
18
PD
SD
MR
PR
VGPR
Реакция

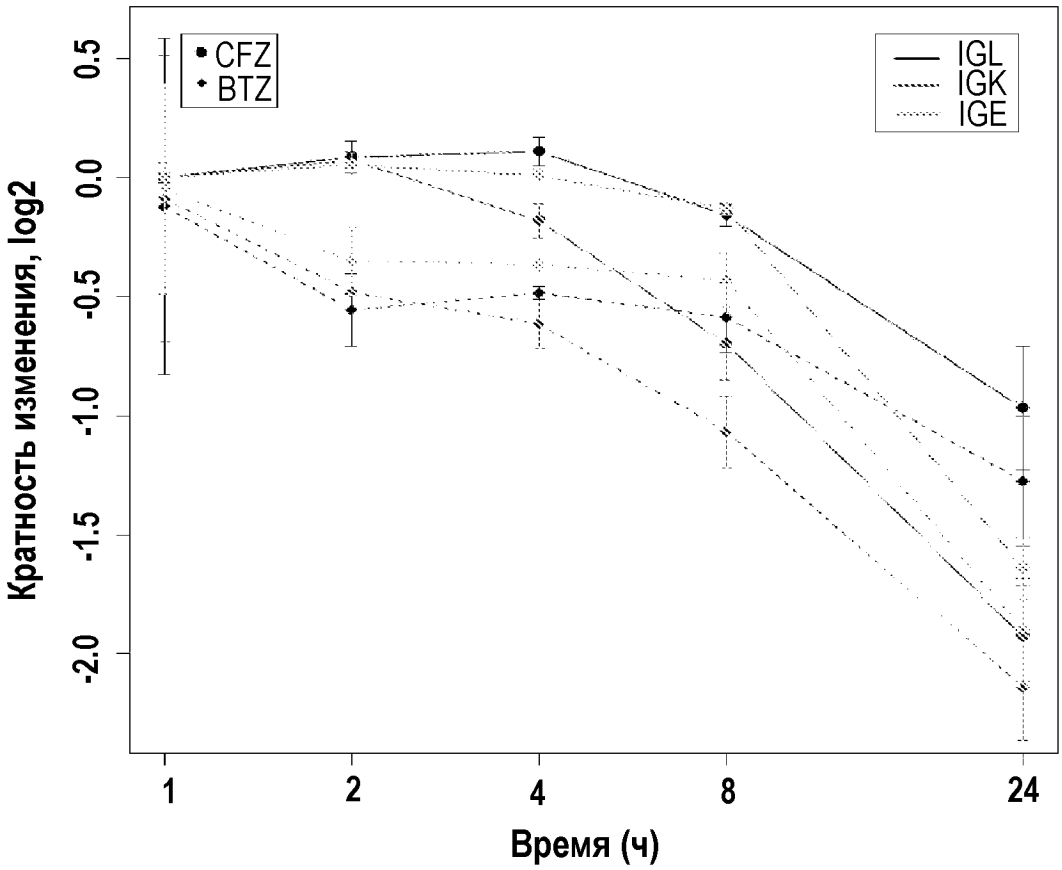
ФИГ.3В


p-значение Манна-Уитни = 0,0032
Кумулятивная частота
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
12
14
16
18
20
55% чувствительности
91% специфичности
Относительное содержание Log2 IGH
Черный - R, серый - NR

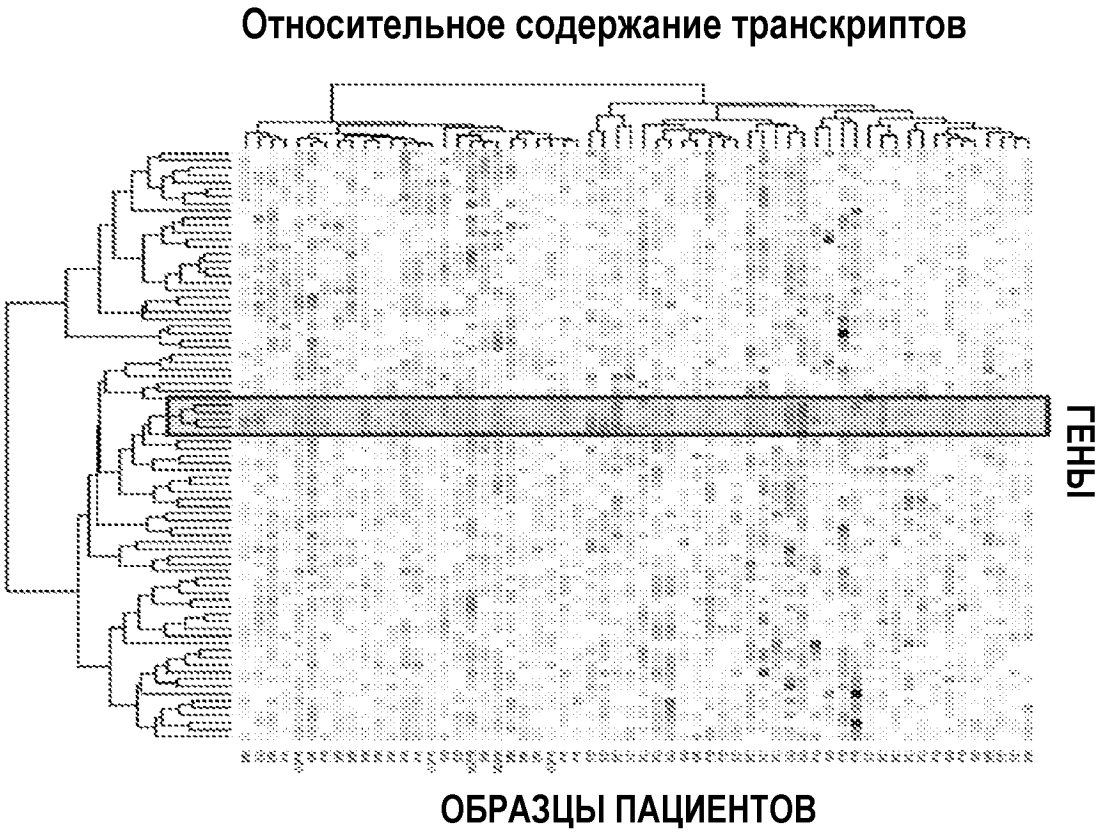
ФИГ.4


Высокий IGH
Низкий IGH
Доля непрогрессирующих
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
5
10
15
20
25
Время до прогрессирования (месяцы)

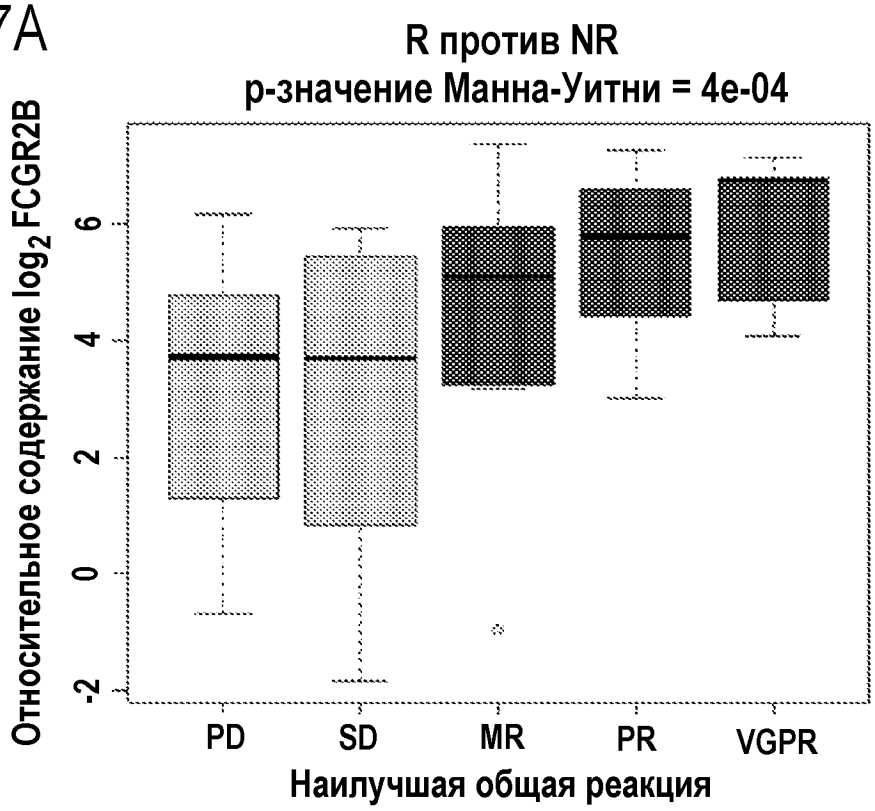
ФИГ.5


CFZ
BTZ
IGL
IGK
IGE
Кратность изменения, log2
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
1
2
4
8
24
Время (ч)

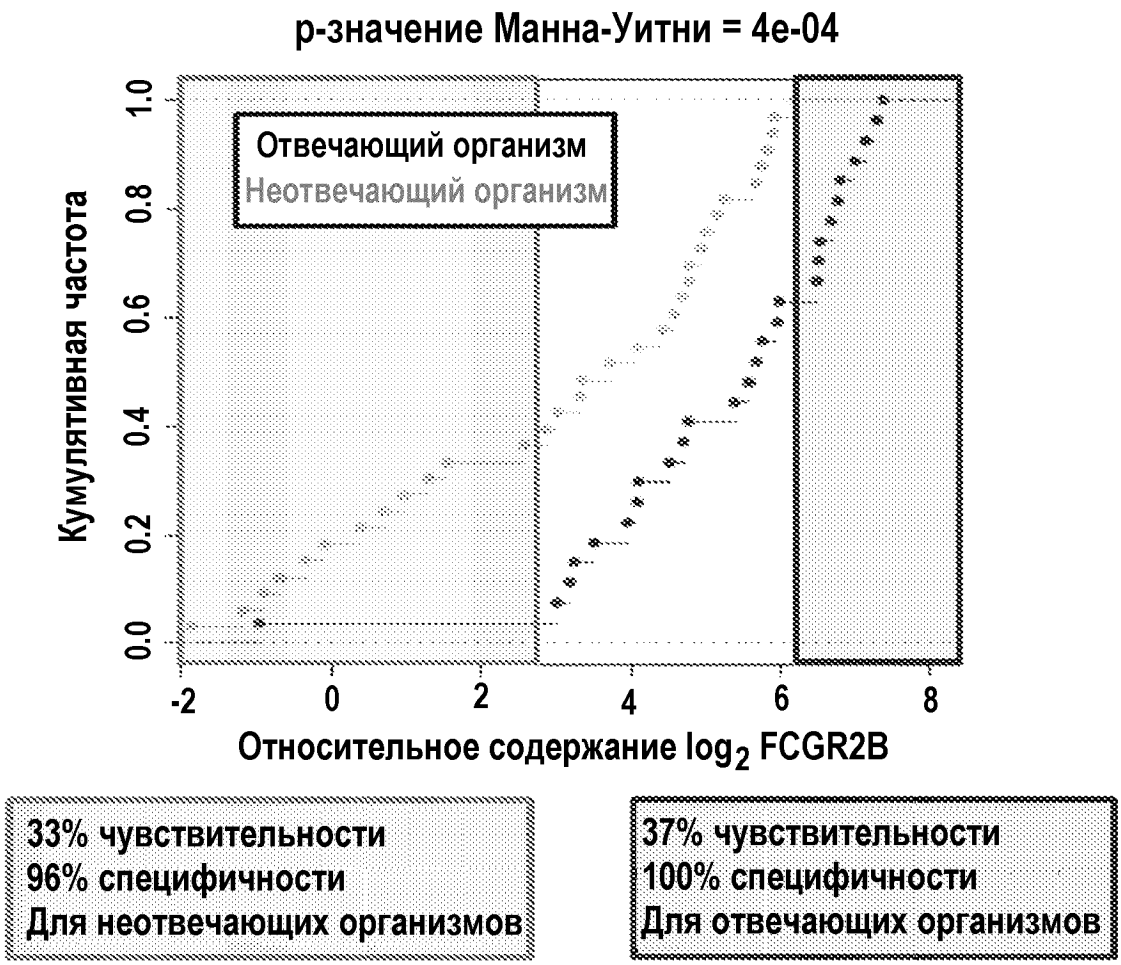
ФИГ.6


Относительное содержание транскриптов
ГЕНЫ
ОБРАЗЦЫ ПАЦИЕНТОВ

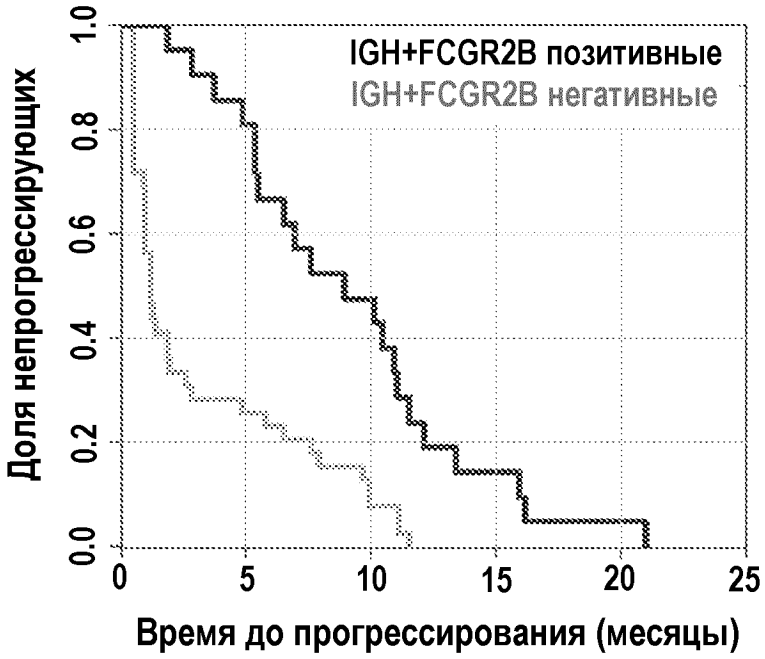
ФИГ.7А


R против NR
p-значение Манна-Уитни = 4e-04
Относительное содержание log_2 FCGR2B
-2
0
2
4
6
PD
SD
MR
PR
VGPR
Наилучшая общая реакция

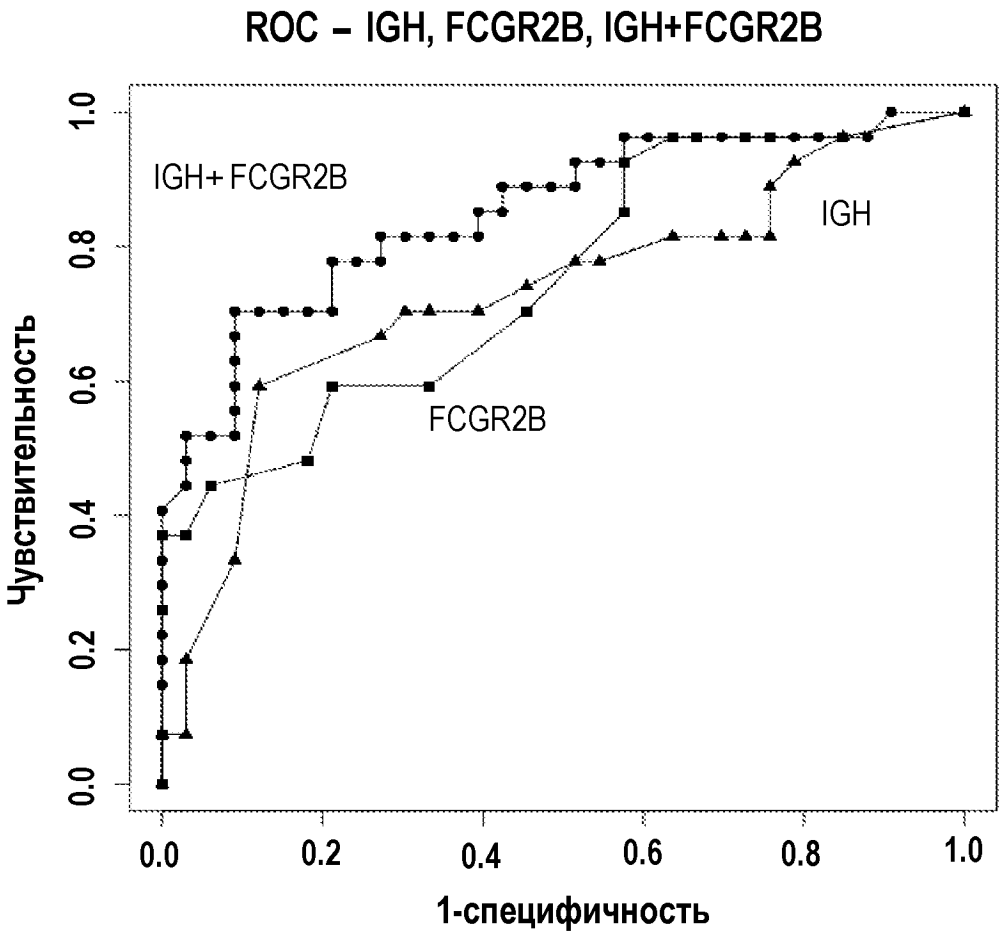
ФИГ.7B


p-значение Манна-Уитни = 4e-04
Отвечающий организм
Неотвечающий организм
Кумулятивная частота
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
-2
0
2
4
6
8
Относительное содержание log2 FCGR2B
33% чувствительности
96% специфичности
Для неотвечающих организмов
37% чувствительности
100% специфичности
Для отвечающих организмов

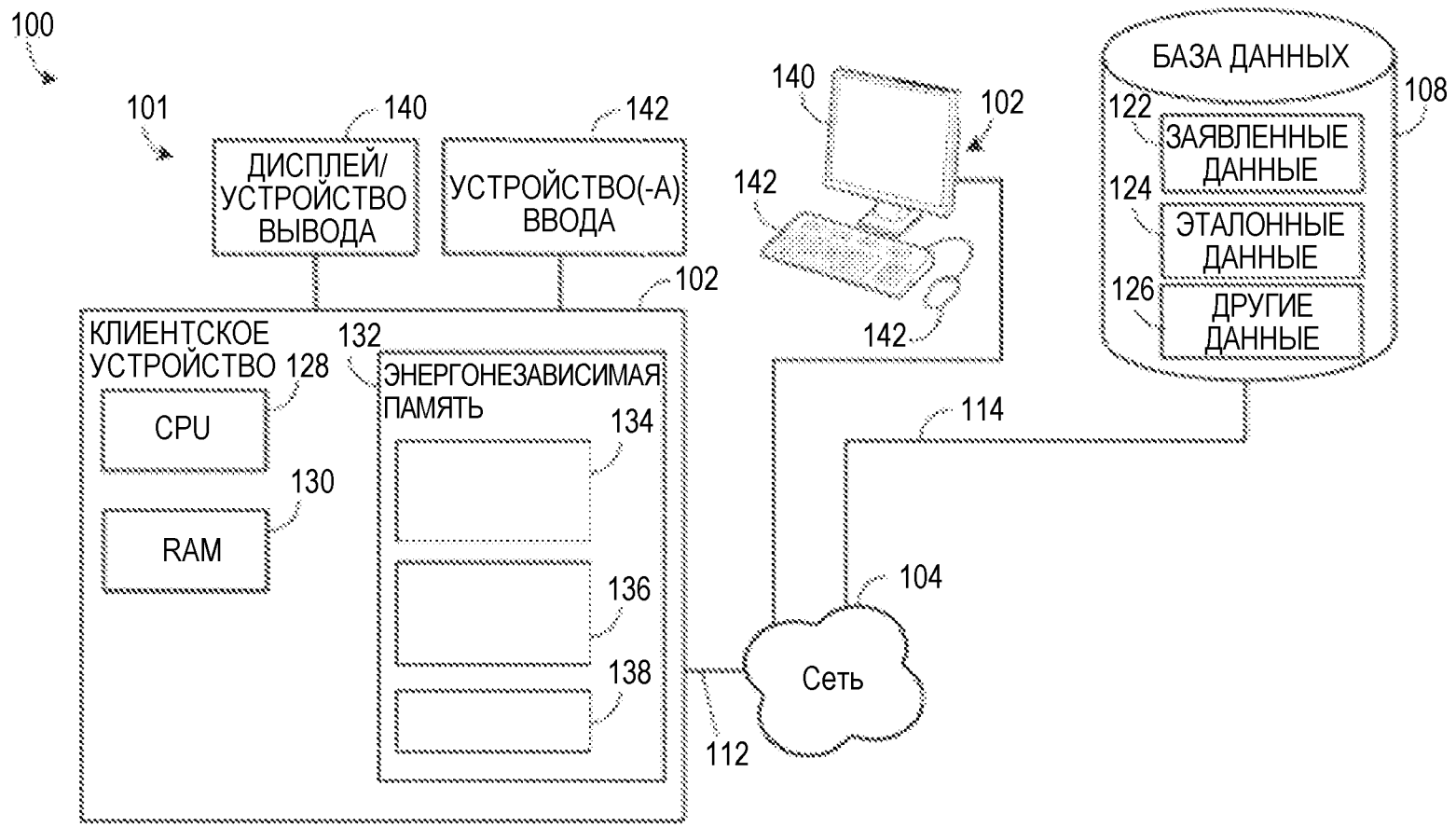
ФИГ.8


IGH+FCGR2B позитивные
IGH+FCGR2B негативные
Доля непрогрессирующих
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
5
10
15
20
25
Время до прогрессирования (месяцы)

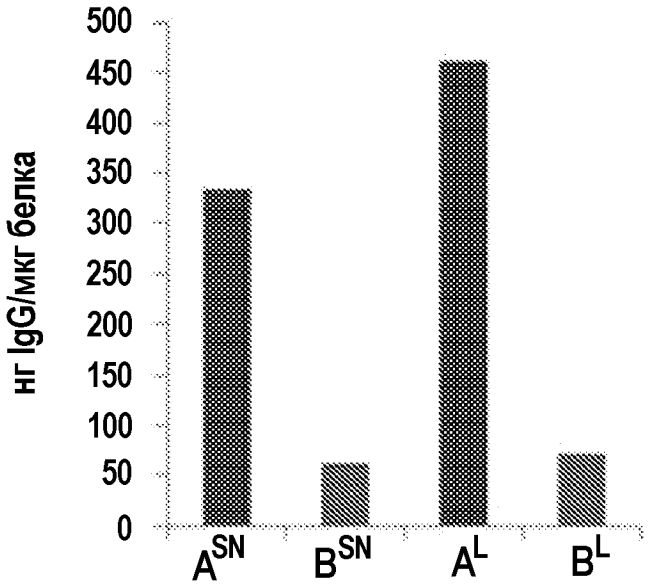
ФИГ.9


ROC – IGH, FCGR2B, IGH+FCGR2B
IGH+ FCGR2B
IGH
FCGR2B
Чувствительность
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1-специфичность

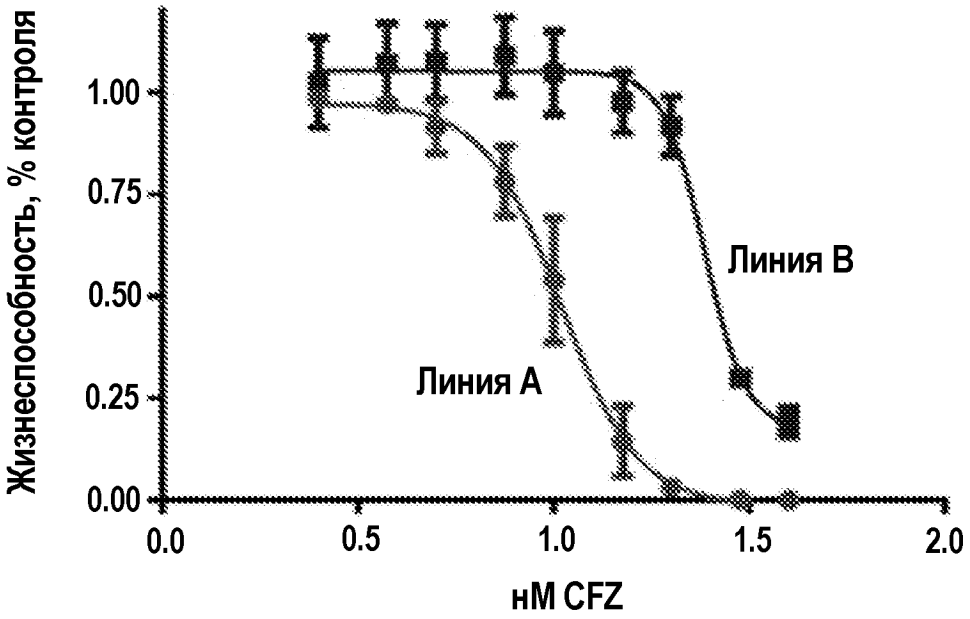
ФИГ.10

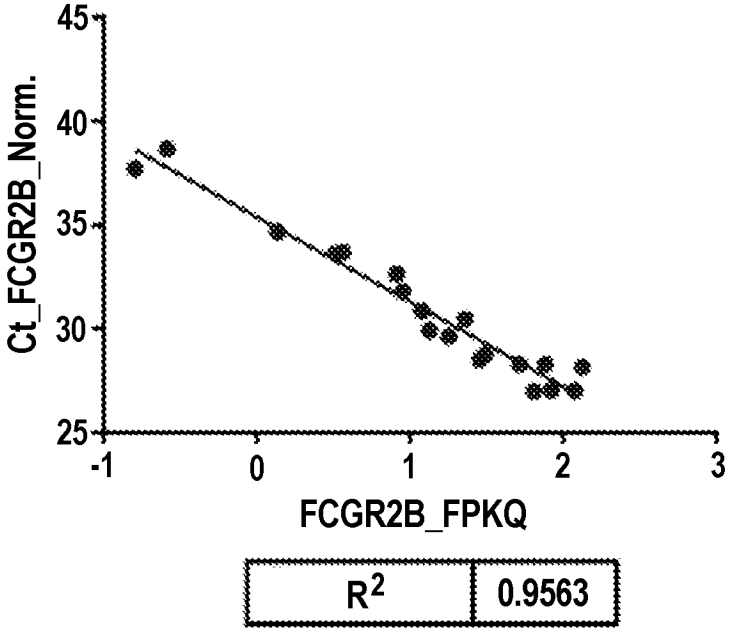

100
101
140
ДИСПЛЕЙ/ УСТРОЙСТВО ВЫВОДА
142
УСТРОЙСТВО(-А) ВВОДА
102
КЛИЕНТСКОЕ УСТРОЙСТВО
128
CPU
130
RAM
132
ЭНЕРГОНЕЗАВИСИМАЯ ПАМЯТЬ
134
136
138
112
Сеть
104
114
140
102
142
142
БАЗА ДАННЫХ
108
122
ЗАЯВЛЕННЫЕ ДАННЫЕ
124
ЭТАЛОННЫЕ ДАННЫЕ
126
ДРУГИЕ ДАННЫЕ

ФИГ.11А



ФИГ.11В



	1.3.1	1.9.1
IC50	10.43	24.30

ФИГ.12