(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193063 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.03

(22) Дата подачи заявки
2020.05.13

(51) Int. Cl. ***C12Q 1/6883*** (2018.01)
C12Q 1/6876 (2018.01)

(54) СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВЫБОРА ПАЦИЕНТА В ОТНОШЕНИИ TL1A

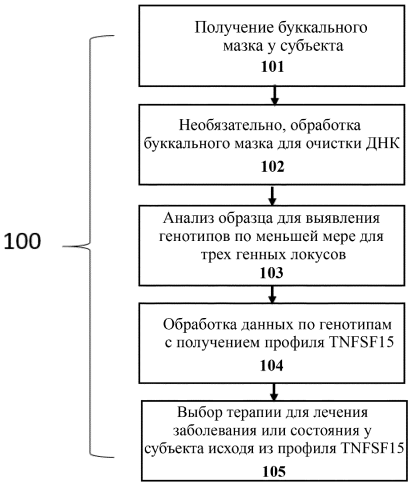
(31) **62/847,798**
(32) **2019.05.14**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/032679**
(87) **WO 2020/232125 2020.11.19**

(71) Заявитель:
ПРОМЕТЕУС БАЙОСАЙЕНСЕС, ИНК.; СЕДАРС-СИНАИ МЕДИКАЛ СЕНТЕР (US)

(72) Изобретатель:
Крёйденир Лоренс, Сабрипур Махьяр, Билсборо Джанин, Макговерн Дермот П., Ли Далинь (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В., Парамонова К.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Представлены способы, системы и наборы для выбора пациента для лечения терапевтическим средством исходя из наличия генотипа, ассоциированного с положительным терапевтическим ответом на терапевтическое средство. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство представляет собой ингибитор активности или экспрессии TL1A, такой как, например, антитело к TL1A.



202193063 A1

202193063 A1

СПОСОБЫ, СИСТЕМЫ И УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВЫБОРА ПАЦИЕНТА В ОТНОШЕНИИ TL1A

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно заявке на патент США № 62/847798, поданной 14 мая 2019 года, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Перечень последовательностей

[0002] Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII, и он включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 6 мая 2020 года, имеет название 56884-761_601_SL.txt, и ее размер составляет 14467905 байт.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и фиброзирующее заболевание являются серьезным бременем для системы здравоохранения по всему миру из-за большого числа страдающих от данных заболеваний индивидуумов и гетерогенного патогенеза заболеваний и разнообразных клинических проявлений. Одним из таких заболеваний является воспалительное заболевание кишечника (IBD), которое проявляется в виде двух распространенных форм, болезни Крона (CD) и язвенного колита (UC). IBD является группой хронических рецидивирующих воспалительных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Случаи IBD являются широко распространенными, при этом от болезни страдают почти три миллиона индивидуумов только в Соединенных Штатах.

[0004] Для пациентов, страдающих воспалительным заболеванием, фибростенотическим заболеванием и фиброзирующим заболеванием доступно несколько вариантов лечения. Существующая противовоспалительная терапия, как, например, с использованием стероидов и ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF), как правило, применяется в качестве терапии первой линии при лечении IBD. К сожалению, у значимого числа пациентов наблюдается отсутствие ответа или потеря ответа на существующие варианты противовоспалительной терапии, особенно ингибиторами TNF. Пока пациент проходит лечение с использованием противовоспалительной терапии, являющейся неэффективной, состояние заболевания ухудшается. Хирургическое вмешательство в форме стриктуропластики (восстановление первоначальной формы кишечника) или

резекции (удаление части кишечника) является единственным вариантом лечения для пациентов, у которых не наблюдается ответ на терапию первой линии. Хирургическое лечение IBD является инвазивным, что обуславливает послеоперационные риски для примерно трети пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству, такие как несостоятельность анастомоза, инфекция и кровотечение.

[0005] Считается, что патогенез воспалительного заболевания, фибростенотического заболевания и фиброзирующего заболевания, такого как IBD, связан с неконтролируемым иммунным ответом, который может быть запущен определенными факторами окружающей среды у индивидуума с соответствующей генетической предрасположенностью. Гетерогенность патогенеза и клинического течения заболевания, в сочетании с изменяющимся ответом на лечение и связанными с ним побочными эффектами, предполагает, что подход на основе персонализированной медицины для лечения таких заболеваний является наилучшей стратегией лечения. Тем не менее, все еще существует очень мало персонализированных вариантов терапии, доступных пациентам. Соответственно, существует потребность в идентификации направленных терапевтических подходов для лечения воспалительного заболевания, фибростенотического заболевания и фиброзирующего заболевания и их субклинических фенотипов, и еще большая потребность в разработке надежной методологии идентификации пациентов, у которых, исходя из их генотипа, может наблюдаться ответ на данный терапевтический подход. Необходимые методологии также позволяли бы идентифицировать субъектов, у которых еще не поставлен диагноз, но которые подвержены риску развития заболевания, для которых превентивные меры могут быть назначены с целью снижения растущего бремени болезни.

[0006] Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) предоставил исследователям возможность идентифицировать генетические варианты (например, полиморфизмы), которые в значительной степени ассоциированы с IBD и субклиническими фенотипами IBD. GWAS позволяет сравнить частоту встречаемости аллеля в данной популяция для конкретного генетического варианта между несвязанными случаями и контролями, при этом каждый случай соответствует индивидууму (например, пациенту с IBD) и каждый контроль соответствует индивидууму без IBD. GWAS, методика с использованием иммуночипов и результаты мета-анализа на их основе позволили обнаружить более 200 полиморфизмов, ассоциированных с IBD, включая CD и UC.

[0007] С помощью первого GWAS в отношении IBD идентифицировали *TNFSF15* как IBD-связанный локус, содержащий несколько полиморфизмов, ассоциированных с IBD. Белок TNFSF15, также известный как TL1A, представляет собой провоспалительную молекулу, которая стимулирует пролиферацию и эффекторные функции CD8 (+)

цитотоксических Т-клеток, а также клеток Th1, Th2 и Th17, в присутствии TCR-стимуляции. Полагают, что TL1A вовлечен в патогенез IBD, связывая врожденный и адаптивный иммунный ответ, модулируя адаптивный иммунитет путем усиления функции эффекторных клеток Th1, Th2 и Th17 и обуславливая накопление Т-клеток и иммунопатологический процесс в воспаленной ткани. В исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с IBD, у которых в локусе *TNFSF15* имеются определенные аллели, связанные с риском заболевания, наблюдается повышение уровня экспрессии *TNFSF15* (TL1A), и у них с большей вероятностью разовьются тяжелые формы IBD, по сравнению с индивидуумами, у которых не имеются аллели, связанные с риском заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование экспрессии и/или активности TL1A может являться перспективной терапевтической стратегией при ряде зависимых от Т-клеток аутоиммунных заболеваний, включая IBD. Эти данные также свидетельствуют о том, что определенные генотипы *TNFSF15* у пациентов, которые подвержены риску повышенного уровня экспрессии TL1A и/или развития тяжелых форм заболевания, могут оказаться полезными для прогноза, диагностики и лечения таких индивидуумов.

[0008] Идентификация потенциальных терапевтических мишеней для лечения заболевания и способы выбора пациентов для лечения на основе только GWAS имеет существенные недостатки. Например, GWAS основывается на линейных ассоциациях полиморфизм-полиморфизм между известными локусами, связанными с риском заболевания, и фенотипическими признаками, которые не могут учитывать многомерные нелинейные взаимодействия между полиморфизмами, такие как типы отношений, отражающие неизвестные биологические эффекты. Кроме того, отдельные полиморфизмы, идентифицированные с применением GWAS, зачастую оказывают эффекты малой величины в данной популяции. Таким образом, полиморфизмы, идентифицированные с помощью GWAS, имеют ограниченное применение для предсказания предрасположенности к сложным заболеваниям, таким как IBD (например, CD, UC). Кроме того, GWAS не может давать информацию или учитывать биологические механизмы, лежащие в основе генетических ассоциаций между генетическим вариантом и фенотипическим результатом (например, IBD), что ограничивает его применение в идентификации терапевтических мишеней.

Сущность настоящего изобретения

[0009] В настоящем документе представлены генотипы, ассоциированные с положительным терапевтическим ответом субъекта или пациента на ингибитор активности

или экспрессии TL1A (например, антитело к TL1A), и, следовательно, являющиеся предсказывающим фактором такого ответа, которые были идентифицированы с применением подхода на основе машинного обучения. Подход на основе машинного обучения, описанный в настоящем документе, позволяет идентифицировать комбинации полиморфизмов с линейными и нелинейными взаимодействиями, что обеспечивает более точное предсказание фенотипов сложного заболевания, такого как IBD, по сравнению с традиционным GWAS в отдельности. Описанные в настоящем документе генотипы ассоциированы с повышением уровня экспрессии белка *TNFSF15* (TL1A) в полученном у субъекта или пациента образце, по сравнению с эталонным уровнем экспрессии белка *TNFSF15* (TL1A) (например, происходящего из организма здорового индивидуума). Раскрытые в настоящем документе генотипы находятся в гене или генных локусах, которые вовлечены, либо прямо, либо опосредованно, в TL1A-опосредованные или зависимые от Т-клеток воспалительные пути. Кроме того, некоторые из представленных в настоящем документе генотипов также в значительной степени ассоциированы с воспалительным заболеванием кишечника (IBD), таким как болезнь Крона (CD). Генотипы являются пригодными для выбора пациента или субъекта для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A. У пациента могут быть диагностированы IBD, CD, или как одно, так и другое. У субъекта может иметься подозрение на наличие IBD, CD, или как одного, так и другого.

[0010] В настоящем документе представлены неограничивающие практические применения ассоциаций между описанными в настоящем документе генотипами и частотой случаев клинических и субклинических фенотипов в определенных популяциях индивидуумов. Например, некоторые генотипы по настоящему раскрытию можно применять для предсказания риска того, что у субъекта разовьется TL1A-опосредованное воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание или фиброзирующее заболевание. Генотипы также пригодны для предсказания того, разовьется ли у пациента, у которого диагностирована определенная форма воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания, тяжелая форма заболевания, как, например, его субклинический фенотип.

[0011] Дополнительные практические применения ассоциаций между описанными в настоящем документе генотипами включают без ограничения способы, системы и наборы для выбора пациента, у которого диагностировано IBD, или субъекта, у которого имеется подозрение на наличие IBD, для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что пациент или субъект является носителем описанного в настоящем документе генотипа. Кроме того, или в качестве альтернативы, в настоящем документе

представлены практические применения ассоциаций между раскрытыми в настоящем документе генотипами и вариацией в отношении экспрессии *TNFSF15* (TL1A). В некоторых случаях генотипы можно применять для идентификации пациента, который может подходить для лечения с использованием TL1A-направленной терапии (например, для лечения с использованием терапии антителами к TL1A может подходить пациент, у которого имеется генотип, ассоциированный с повышением уровня TL1A). Иллюстративное состояние включает болезнь Крона (CD). Иллюстративным ингибитором активности или экспрессии TL1A является антитело к TL1A. В некоторых случаях антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

[0012] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (TL1A), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие по меньшей мере трех полиморфизмов, причем по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм (proxy polymorphism) в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0013] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и

rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех

полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выявляют в образце путем подвергания образца анализу, сконфигурированному для выявления наличия по меньшей мере трех нуклеотидов, соответствующих положению 501 в нуклеиновой кислоте в пределах SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ предусматривает полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование или генотипирование на чипах.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию, или он подвержен риску указанного. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0017] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (TL1A), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлены по меньшей мере три полиморфизма, предусматривающие rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231;

rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим

фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей

мере около 95%.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выявляют в образце путем подвергания образца анализу, сконфигурированному для выявления наличия по меньшей мере трех нуклеотидов, соответствующих положению 501 в нуклеиновой кислоте в пределах SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ предусматривает полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование или генотипирование на чипах.

[0022] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию, или он подвержен риску указанного. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0023] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает: (a) определение того, подходит ли субъект с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, с помощью следующего: (i) получение образца у субъекта или обеспечение полученного у субъекта образца; и (ii) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления по меньшей мере трех полиморфизмов, которые предсказывают, будет ли у субъекта проявляться терапевтический ответ на ингибитор активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%; и (b) лечение субъекта путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора активности или

экспрессии TL1A субъекту, при условии выявления по меньшей мере трех полиморфизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым

вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым

вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0029] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает: (a) определение того, подходит ли субъект с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, с помощью следующего: (i) получение образца у субъекта или обеспечение полученного у субъекта образца; и (ii)

подвергание образца анализу, адаптированному для выявления по меньшей мере трех полиморфизмов, предусматривающих rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию; и (b) лечение субъекта путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A субъекту.

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три

полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748.

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ

на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0033] Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

[0034] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0035] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0036] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A, причем у субъекта экспрессируются по меньшей мере три полиморфизма, предусматривающие rs16901748,

rs6478109, rs56124762 или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три

полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предсказывают, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0037] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам, предусматривающим: (a) обеспечение образца, полученного у субъекта с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием; и (b) выявление наличия по меньшей мере трех полиморфизмов в образце с помощью генотипирования,

причем наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0038] Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает выявление по меньшей мере трех генотипов, соответствующих положению 501 в нуклеиновой кислоте в пределах по меньшей мере трех из SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере

трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на ингибитор TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A для лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же

областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым

вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0043] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам, предусматривающим: (a) обеспечение образца, полученного у субъекта с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием; и (b) выявление наличия по меньшей мере трех полиморфизмов в образце с помощью генотипирования, причем указанные по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0044] Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает выявление по меньшей мере трех генотипов, соответствующих положению 501 в нуклеиновой кислоте в пределах по меньшей мере трех из SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около

90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие по меньшей мере трех полиморфизмов является предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A для лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением

подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение субъекту дополнительного терапевтического средства.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762,

rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0049] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к компьютеризованным способам, предусматривающим: (a) получение данных по генотипу субъекта с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием; и (b) анализ данных по генотипу для выявления наличия по меньшей мере трех генотипов, являющихся предсказывающим фактором терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (TL1A), для лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три генотипа предусматривают по меньшей мере три полиморфизма, предусматривающих rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают получение профиля TNFSF15, предусматривающего положительный, отрицательный или неопределенный результат в отношении терапевтического ответа на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере

около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 95%.

[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 70%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 75%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 80%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 85%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 90%. Согласно некоторым вариантам осуществления определение вероятности того, что у субъекта будет наблюдаться терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, выполняется со специфичностью по меньшей мере около 95%.

[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают: rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762

и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма дополнительно предусматривают четвертый полиморфизм, предусматривающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs56124762 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs6478109, rs1892231 и rs16901748. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs56124762, rs1892231 и rs16901748.

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают получение отчета, содержащего профиль TNFSF15, для отображения пользователю. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное, фиброзирующее и фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит. Согласно некоторым вариантам осуществления

болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из таблицы 2B. Согласно некоторым вариантам осуществления замещающий полиморфизм, находящийся в неравновесном сцеплении, независимо ассоциирован с клиническим фенотипом, ассоциированным с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления клинический фенотип представляет собой стриктурирующее и пенетрирующее заболевание.

[0055] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к наборам, содержащим: (a) по меньшей мере три пары праймеров, причем каждая пара праймеров содержит первый праймер и второй праймер, где указанный первый праймер содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых кислот, соответствующих нуклеотидам 4090-500 SEQ ID NO: 1-41 или 57-59, и причем указанный второй праймер содержит по меньшей мере 10 смежных нуклеиновых кислот, соответствующих нуклеотидам 4090-500, обратно комплементарных SEQ ID NO: 1-41 или 57-59; и (b) по меньшей мере три молекулы полинуклеотидов, причем каждая молекула полинуклеотида содержит выявляемый фрагмент, причем молекула полинуклеотида содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотид, соответствующий положению нуклеотида 501 SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления набор является пригодным для выбора пациента с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что в полученном у пациента образце выявлено наличие по меньшей мере трех полиморфизмов.

[0056] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к наборам, содержащим: (a) первую пару праймеров, содержащую первый прямой праймер, представленный в любой из SEQ ID NO: 364101-364110, и соответствующий первый обратный праймер, представленный в любой из SEQ ID NO: 364111-364120; (b) вторую пару праймеров, содержащую второй прямой праймер, представленный в любой из SEQ ID NO: 364101-364110, и соответствующий второй обратный праймер, представленный в любой из SEQ ID NO: 364111-364120; (c) третью пару праймеров, содержащую третий прямой праймер, представленный в любой из SEQ ID NO: 364101-364110, и соответствующий третий обратный праймер, представленный в любой из SEQ ID NO:

364111-364120, причем первая пара праймеров, вторая пара праймеров и третья пара праймеров не являются одинаковыми; и (d) по меньшей мере три молекулы полинуклеотидов, причем каждая молекула полинуклеотида содержит выявляемый фрагмент, причем молекула полинуклеотида содержит последовательность нуклеиновой кислоты, содержащую нуклеотид, соответствующий положению нуклеотида 501 SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления набор является пригодным для выбора пациента с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что в полученном у пациента образце выявлено наличие по меньшей мере трех полиморфизмов.

[0057] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам выбора пациента с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, причем способ предусматривает: (a) анализ полученного у субъекта образца с применением набора по настоящему раскрытию; (b) выявление по меньшей мере трех генотипов в образце; и (c) выбор пациента для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A для лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение пациенту ингибитора активности или экспрессии TL1A для лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта.

[0058] Аспекты настоящего раскрытия относятся к машиночитаемому носителю, предназначенному для долговременного хранения информации, содержащему выполняемую компьютером программу, которая при выполнении одним или более процессорами компьютера реализует любой из способов, описанных выше или в другом месте настоящего документа.

[0059] Аспекты настоящего раскрытия относятся к системе, предусматривающей один или более процессоров компьютера и связанную с ними память компьютера. Память компьютера содержит выполняемую компьютером программу, которая при выполнении одним или более процессорами компьютера реализует любой из способов, описанных выше или в другом месте настоящего документа.

[0060] Представленные в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения по меньшей мере одного из воспалительного, фиброзирующего и фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора

активности или экспрессии TL1A, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа, причем генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs1892231, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs6478109, rs7278257 и rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из аллеля «G» в rs11897732, аллеля «A» в rs6740739, аллеля «G» в rs17796285, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2070557, аллеля «A» в rs4246905, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «C» в rs12434976, аллеля «A» в rs16901748, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «C» в rs2409750, аллеля «A» в rs1541020, аллеля «T» в rs4942248, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2297437, аллеля «G» в rs41309367, аллеля «A» в rs10733509, аллеля «G» в rs10750376, аллеля «G» в rs10932456, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «G» в rs1528663, аллеля «C» в rs1892231, аллеля «A» в rs951279, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs1690492, аллеля «A» в rs420726, аллеля «T» в rs7759385, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «C» в rs2548147, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs6478109, аллеля «C» в rs7278257 и аллеля «A» в rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает минорный аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает основной аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают

imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs9806914, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выявляют в полученном у субъекта образце с помощью следующего: (a) подвергание полученного у субъекта образца анализу, сконфигурированному для выявления по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты по меньшей мере в трех последовательностях нуклеиновых кислот в пределах SEQ ID NO: 1-41 или 57-59, причем по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты

предусматривают аллель, связанный с риском заболевания, в положении нуклеотида 251 или 501 в пределах SEQ ID NO: 1-41 или 57-59; и (b) выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты по меньшей мере в трех последовательностях нуклеиновых кислот в пределах SEQ ID NO: 1-41 или 57-59. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ выбран из группы, состоящей из полимеразной цепной реакции (ПЦР), количественной ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированного секвенирования, генотипирования на чипах или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), болезни Крона (CD), обструктивной CD, язвенного колита (UC), кишечного фиброза, кишечного фибростеноза и первичного склерозирующего холангита. Согласно некоторым вариантам осуществления CD представляет собой CD с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки. Согласно некоторым вариантам осуществления у субъекта не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, причем стандартная терапия выбрана из группы, состоящей из глюкокортикостероидов, терапии антителами к TNF, терапии антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапии антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомида и Cytoxan, или он подвержен риску указанного. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело выбрано из **таблицы 2B**. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент.

[0061] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам выбора субъекта для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, причем способ предусматривает: (a) проведение в отношении полученного у субъекта образца, содержащего генетический материал, анализа, адаптированного для выявления наличия генотипа, причем генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1**; и (b) выбор субъекта для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что на стадии (a) выявлено наличие соответствующего генотипа. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают введение или прописывание субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A. Согласно некоторым вариантам осуществления способы также предусматривают определение того, подвержен ли субъект риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на

стандартную терапию, выбранную из группы, состоящей из глюкокортикостероидов, терапии антителами к TNF, терапии антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапии антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомида и Cytoxin. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело выбрано из **таблицы 2B**. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs1892231, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs6478109, rs7278257 и rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает минорный аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает основной аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из аллеля «G» в rs11897732, аллеля «A» в rs6740739, аллеля «G» в rs17796285, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2070557, аллеля «A» в rs4246905, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «C» в rs12434976, аллеля «A» в rs16901748, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «C» в rs2409750, аллеля «A» в rs1541020, аллеля «T» в rs4942248, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2297437, аллеля «G» в rs41309367, аллеля «A» в rs10733509, аллеля «G» в rs10750376, аллеля «G» в rs10932456, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «G» в rs1528663, аллеля «C» в rs1892231, аллеля «A» в rs951279, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs1690492, аллеля «A» в rs420726, аллеля «T» в rs7759385, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «C» в rs2548147, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs6478109, аллеля «C» в rs7278257 и аллеля «A» в rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают

imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs9806914,

imm_21_44478192 и imm_21_44479552.

[0062] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения по меньшей мере одного из воспалительного, фиброзирующего и фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает: (a) определение того, наблюдается ли у субъекта отсутствие ответа или потеря ответа на стандартную терапию, или того, подвержен ли он риску указанного; (b) определение того, подходит ли субъект для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, с помощью следующего: (i) проведение в отношении полученного у субъекта образца анализа, адаптированного для выявления наличия генотипа, причем генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, выбранных из **таблицы 1**; и (ii) выявление генотипа в полученном у субъекта образце; и (c), если субъект не определен как таковой, у которого не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, или который подвержен риску указанного, лечение субъекта путем введения терапевтически эффективного количества препарата стандартной терапии субъекту; и (d), если субъект определен как таковой, у которого не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, или который подвержен риску указанного, и субъект определен как подходящий для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, лечение субъекта путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs1892231, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs6478109, rs7278257 и rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает минорный аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм из по меньшей мере трех полиморфизмов предусматривает основной аллель, представленный в **таблице 1**. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип является гомозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма выбраны из группы, состоящей из аллеля «G» в rs11897732, аллеля «A» в rs6740739, аллеля «G» в rs17796285, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2070557, аллеля «A» в rs4246905, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «C» в

rs12434976, аллеля «A» в rs16901748, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «C» в rs2409750, аллеля «A» в rs1541020, аллеля «T» в rs4942248, аллеля «G» в rs12934476, аллеля «A» в rs12457255, аллеля «A» в rs2297437, аллеля «G» в rs41309367, аллеля «A» в rs10733509, аллеля «G» в rs10750376, аллеля «G» в rs10932456, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «G» в rs1528663, аллеля «C» в rs1892231, аллеля «A» в rs951279, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs7935393, аллеля «G» в rs1690492, аллеля «A» в rs420726, аллеля «T» в rs7759385, аллеля «A» в rs10974900, аллеля «A» в rs1326860, аллеля «C» в rs2548147, аллеля «A» в rs2815844, аллеля «G» в rs889702, аллеля «A» в rs9806914, аллеля «A» в rs6478109, аллеля «C» в rs7278257 и аллеля «A» в rs11221332. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs1892231. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_9_116608587, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и rs9806914. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей

мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают imm_11_127948309, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44478192. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, rs9806914 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs1892231, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере три полиморфизма предусматривают rs9806914, imm_21_44478192 и imm_21_44479552. Согласно некоторым вариантам осуществления стандартная терапия выбрана из группы, состоящей из глюкокортикостероидов, терапии антителами к TNF, терапии антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапии антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомида и Cytoxin.

[0063] Дополнительные аспекты и преимущества настоящего раскрытия будут очевидны для специалистов в данной области из нижеследующего подробного описания, в котором показаны и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего раскрытия. Как будет понятно, настоящее раскрытие допускает другие и отличающиеся варианты осуществления, и некоторые его детали допускают модификации в различных очевидных отношениях, все без отклонения от настоящего раскрытия. Соответственно, чертежи и описание следует рассматривать по своей сути как иллюстративные, а не как ограничивающие.

Включение посредством ссылки

[0064] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В том случае, когда публикации и патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, противоречат настоящему раскрытию, содержащемуся в описании, настоящее описание предназначено для замены и/или имеет приоритет над любым таким противоречивым материалом.

Краткое описание чертежей

[0065] Новые признаки идей настоящего изобретения изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет обеспечено со ссылкой на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, и прилагаемые чертежи (также «фигура» и «фиг.» в настоящем документе), в числе которых находятся нижеследующие:

[0066] На фиг. 1 показана последовательность выполняемых действий в соответствии с вариантом осуществления настоящего раскрытия для обработки полученного у субъекта биологического образца с целью получения информации для выбора терапевтического средства для лечения заболевания или состояния субъекта.

[0067] На фиг. 2 показана компьютеризованная последовательность выполняемых действий в соответствии с вариантом осуществления настоящего раскрытия для получения электронного отчета для пользователя, такого как лечащий врач, содержащего данные о профиле TNFSF15 субъекта на основе анализа данных о генотипе от субъекта.

[0068] На фиг. 3 показана компьютерная система, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована для реализации представленных в настоящем документе способов.

[0069] На фиг. 4 показана компьютеризованная последовательность выполняемых действий в соответствии с вариантом осуществления настоящего раскрытия для получения профиля TNFSF15.

[0070] На фиг. 5A-5C показаны результаты анализа кластеров в пределах массива данных по сопутствующей диагностике в отношении TL1A (CDx), на **фиг. 5A** показан кластер 1, на **фиг. 5B** показан кластер 2 и на **фиг. 5C** показан кластер 3, из массива данных по TL1A CDx.

[0071] На фиг. 6 показано, что 3 кластера из фиг. 5A-5C сократились до 2 кластеров (кластеры с высоким уровнем экспрессии TL1A показаны слева) и (кластеры с низким уровнем экспрессии TL1A показаны справа).

Подробное описание настоящего изобретения

[0072] В настоящем документе представлены способы, системы и наборы для идентификации субъекта, который может подходить для лечения ингибитором активности или экспрессии члена 15 суперсемейства факторов (лиганд) некроза опухоли (TL1A), при условии, что субъект является носителем соответствующего генотипа. Субъект может быть пациентом, у которого может быть диагностировано воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание или фиброзирующее заболевание, такое как

воспалительное заболевание кишечника (IBD) или болезнь Крона (CD). Субъект может не быть пациентом, но у него может иметься подозрение на наличие воспалительного заболевания, фибростенотического заболевания или фиброзирующего заболевания. В некоторых случаях генотип может быть пригодным для определения характеристик воспалительного, фибростенотического или фиброзирующего заболевания или состояния, опосредованного TL1A. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекта лечат путем введения ингибитора активности или экспрессии TL1A (например, антитела к TL1A) субъекту, при условии, что выявлен соответствующий генотип. В некоторых случаях, чтобы вводить субъекту ингибитор, субъекта необходимо идентифицировать как подходящего для лечения ингибитором активности или экспрессии.

[0073] Обращаясь к **фиг. 1**, способы, системы и наборы по настоящему раскрытию включают, согласно некоторым вариантам осуществления, стадии получения 101 буккального мазка у субъекта, необязательно очистки ДНК из образца путем обработки 102 образца, анализа 103 необязательно обработанного образца для выявления генотипов по меньшей мере для трех генных локусов в образце, обработки 104 данных по генотипам с получением профиля TNFSF15 и выбора 105 терапии для лечения заболевания или нарушения у субъекта исходя из профиля TNFSF15.

[0074] Описанные в настоящем документе генотипы выявляют с применением подходящих устройств для генотипирования (например, чипа, средств секвенирования). В некоторых случаях образец получают у субъекта или пациента прямо или косвенно. В некоторых случаях образец может быть получен субъектом. В других случаях образец может быть получен медицинским работником, таким как медсестра или лечащий врач. Образец может быть получен практически из любой биологической жидкости или ткани, содержащей генетическую информацию, например, крови.

[0075] Раскрытым в настоящем документе субъектом может быть млекопитающее, такое как, например, мышь, крыса, морская свинка, кролик, отличный от человека примат или сельскохозяйственное животное. В некоторых случаях субъектом является человек. В некоторых случаях субъект страдает от симптома, связанного с раскрытым в настоящем документе заболеванием или состоянием (например, боли в животе, спазмов, диареи, ректального кровотечения, лихорадки, потери массы, утомляемости, потери аппетита, дегидратации и недоедания, анемии или язвы).

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления субъект подвержен действию токсических эффектов тиопурина, или у него имеется предрасположенность к этому, или имеется заболевание, вызванное токсическими эффектами тиопурина, или наблюдается предрасположенность к такому заболеванию (как, например, панкреатит или лейкопения).

У субъекта может не наблюдаться ответ или может наблюдаться потеря ответа, или предполагается, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартное лечение (например, на терапию антителами к TNF-альфа, терапию антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид или Cytoxin).

[0077] Раскрытое в настоящем документе заболевание или состояние может представлять собой воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание или фиброзирующее заболевание. В некоторых случаях заболевание или состояние представляет собой TL1A-опосредованное заболевание или состояние. Термин «TL1A-опосредованное заболевание или состояние» относится к заболеванию или патологическому состоянию, или патогенезу, который, по меньшей мере частично, обусловлен передачей сигналов с участием TL1A. В некоторых случаях заболевание или состояние представляет собой иммуноопосредованное заболевание или состояние, как, например, таковое, опосредованное TL1A.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, которое опосредовано, по меньшей мере частично, передачей сигналов с участием TL1A. Неограничивающие примеры воспалительного заболевания включают аллергию, анкилозирующий спондилит, астму, атопический дерматит, аутоиммунные заболевания или нарушения, рак, целиакию, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), хроническую пептическую язву, муковисцидоз, сахарный диабет (например, сахарный диабет 1 типа и сахарный диабет 2 типа), гломерулонефрит, подагру, гепатит (например, активный гепатит), иммуноопосредованное заболевание или нарушение, воспалительное заболевание кишечника (IBD), такое как болезнь Крона и язвенный колит, миозит, остеоартрит, воспалительное заболевание органов таза (PID), рассеянный склероз, нейродегенеративные заболевания, связанные со старением, заболевания пародонта (например, периодонтит), реперфузионное повреждение, отторжение трансплантата, псориаз, легочный фиброз, ревматическое заболевание, склеродермию, синусит, туберкулез.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой аутоиммунное заболевание, которое опосредовано, по меньшей мере частично, передачей сигналов с участием TL1A. Неограничивающие примеры аутоиммунного заболевания или нарушения включают ахалазию, болезнь Аддисона, болезнь Стилла у взрослых, агаммаглобулинемию, гнездную алопецию, амилоидоз, анкилозирующий спондилит, анти-GBM болезнь/анти-TBM нефрит, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный ангионевротический отек, аутоиммунную дизавтономию,

аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный миокардит, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунную ретинопатию, аутоиммунную аллергическую сыпь, острую моторную аксональную нейропатию (AMAN), болезнь Бало, болезнь Бехчета, доброкачественный пемфигоид слизистой оболочки, буллезный пемфигоид, болезнь Кастлемена (CD), целиакию, болезнь Чагаса, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (CRMO), синдром Черджа-Стросс (CSS) или эозинофильный гранулематоз (EGPA), рубцующий пемфигоид, синдром Когана, аутоиммунную гемолитическую анемию с холодовыми антителами, врожденную блокаду сердца, инфекционный миокардит, вызываемый вирусом Коксаки, CREST-синдром, болезнь Крона, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, болезнь Девика (оптикомиелит), дискоидную волчанку, синдром Дресслера, эндометриоз, эозинофильный эзофагит (EoE), эозинофильный фасциит, узловатую эритему, первичную криоглобулинемию смешанного типа, синдром Эванса, фибромиалгию, фиброзирующий альвеолит, гигантоклеточный артериит (темпоральный артериит), гигантоклеточный миокардит, гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, гранулематоз с полиангиитом, диффузный токсический зоб, синдром Гийена-Барре, тиреоидит Хашимото, гемолитическую анемию, пурпуру Шенлейна – Геноха (HSP), герпес беременных или пемфигоид беременных (PG), гнойный гидраденит (HS) (инверсное акне), гипогаммаглобулинемию, болезнь Бергера, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), миозит с тельцами включения (IBM), интерстициальный цистит (IC), ювенильный артрит, ювенильный диабет (сахарный диабет 1 типа), ювенильный миозит (JM), синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, лейкоцитокластический васкулит, лишай Вильсона, склерозирующий лишай, деревянистый конъюнктивит, IgA-зависимый линейный дерматоз (LAD), волчанку, хроническую болезнь Лайма, болезнь Меньера, микроскопический полиангиит (MPA), смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), язву Мурена, болезнь Мухи – Габермана, мультифокальную моторную нейропатию (MMN) или MMNCB, рассеянный склероз, миастению, миозит, нарколепсию, неонатальную волчанку, оптикомиелит, нейтропению, глазной рубцующийся пемфигоид, неврит зрительного нерва, палиндромный ревматизм (PR), PANDAS, паранеопластическую мозжечковую дегенерацию (PCD), ночную пароксизмальную гемоглобинурию (PNH), синдром Парри-Ромберга, воспаление pars plana (периферический увеит), синдром Парсонажа – Тернера, пузырчатку, периферическую невропатию, перивенозный энцефаломиелит, пернициозную анемию

(PA), POEMS-синдром, нодозный полиартериит, полигландулярный синдром I, II, III типов, ревматическую полимиалгию, полимиозит, постинфарктный синдром, постперикардиотомический синдром, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, прогестероновый дерматит, псориаз, псориатический артрит, парциальную красноклеточную аплазию костного мозга (PRCA), гангренозную приодермию, феномен Рейно, реактивный артрит, симпатическую рефлекторную дистрофию, рецидивирующий полихондрит, синдром беспокойных ног (RLS), ретроперитонеальный фиброз, ревматическую атаку, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склерит, склеродермию, синдром Шегрена, аутоиммунитет сперматозоидов и яичек, синдром мышечной скованности (SPS), подострый инфекционный эндокардит (SBE), синдром Сусака, симпатическую офтальмию (SO), синдром Такаясу, темпоральный артериит/гигантоклеточный артериит, тромбоцитопеническую пурпуру (TTP), синдром Толоса-Ханта (THS), поперечный миелит, сахарный диабет 1 типа, язвенный колит (UC), недифференцированное заболевание соединительной ткани (UCTD), увеит, васкулит, витилиго и синдром Фогта-Коянаги-Харада.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой рак, который опосредован, по меньшей мере частично, передачей сигналов с участием TL1A. Неограничивающие примеры форм рака включают аденокистозную карциному, рак надпочечников, амилоидоз, рак анального канала, атаксию-телеангиэктазию, синдром атипичного родимого пятна, базальноклеточную карциному, рак желчевыводящих путей, синдром Бирта-Хогга-Дюба, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак молочной железы у мужчин, карциноид, рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, протоковую карциному, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), HER2-положительный рак молочной железы, опухоль из островков поджелудочной железы, юношеский полипозный синдром, рак почки, рак гортани, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз, AML, лейкоз у взрослых, лейкоз у детей, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), рак печени, дольковую карциному, рак легкого, мелкоклеточный рак легкого (SCLC), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную глиому, меланому, менингиому, множественную миелому, миелодиспластический синдром (MDS), рак носоглотки, нейроэндокринную опухоль, рак полости рта, остеосаркому, рак яичника, рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак паращитовидной железы, рак полового члена, перитонеальный рак, синдром Пейтца –

Егерса, опухоль гипофиза, истинную полицитемию, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, ретинобластому, рак слюнной железы, саркому, саркому Капоши, рак кожи, рак тонкой кишки, злокачественную опухоль желудка, рак яичка, тимому, рак щитовидной железы, рак матки (эндометрия), рак влагалища и опухоль Вильмса.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона (CD) или язвенный колит (UC). Субъект может страдать от фиброза, фибростеноза или фиброзирующего заболевания, либо изолированного, либо в сочетании с воспалительным заболеванием. В некоторых случаях CD представляет собой тяжелую CD. Тяжелая CD может быть обусловлена воспалением, которое привело к образованию рубцовой ткани в стенке кишечника (фибростеноз) и/или отеку. В некоторых случаях тяжелая CD характеризуется наличием фиброзирующих и/или воспалительных стриктур. Стриктуры могут быть определены с помощью компьютерной томографии-энтерографии (CTE) и магнитно-резонансной томографии-энтерографии (MRE). Заболевание или состояние может быть охарактеризовано как рефрактерное, что в некоторых случаях означает, что заболевание является устойчивым к стандартному лечению (например, к терапии антителами к TNFα). Неограничивающие примеры стандартного лечения включают глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид и Cytoxin.

Генотипы

[0082] В настоящем документе раскрыты генотипы, которые могут быть выявлены в полученном у субъекта образце с помощью анализа генетического материала в образце. В некоторых случаях субъектом может быть человек. Согласно некоторым вариантам осуществления генетический материал получают у субъекта с заболеванием или состоянием, раскрытым в настоящем документе. В некоторых случаях генетический материал получают из крови, сыворотки крови, плазмы крови, пота, волоса, слез, мочи и с применением других методик, известных специалисту в данной области. В некоторых случаях генетический материал получают из биоптата, например, из кишечника субъекта.

[0083] Генотипы по настоящему раскрытию предусматривают генетический материал, который представляет собой дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). В некоторых случаях генотип предусматривает денатурированную молекулу ДНК или ее фрагмент. В некоторых случаях генотип предусматривает ДНК, выбранную из: геномной ДНК, вирусной ДНК, митохондриальной ДНК, плазмидной ДНК, амплифицированной ДНК, кольцевой ДНК, циркулирующей ДНК, внеклеточной ДНК или экзосомальной ДНК. В некоторых случаях ДНК представляет собой однонитевую ДНК (ssDNA), двунитевую

ДНК, денатурированную двунитевую ДНК, синтетическую ДНК и их комбинации. Кольцевая ДНК может быть расщеплена или фрагментирована.

[0084] Раскрытые в настоящем документе генотипы предусматривают по меньшей мере один полиморфизм в гене или генном локусе, описанных в настоящем документе. В некоторых случаях ген или генный локус выбран из группы, состоящей из гена члена 15 суперсемейства факторов (лиганд) некроза опухоли (TNFSF15), гена белка THADA, содержащего повторы Armadillo (THADA), гена белка H2, содержащего домен плекстрина, MyTH4 и FERM (PLEKHH2), гена XK-родственного белка 6 (XKR6), гена белка 9, родственного миотубуларину (MTMR9), протоонкогена 1, фактора транскрипции ETS (ETS1), гена белка 16A, содержащего домен лектина C-типа (CLEC16A), гена супрессора 1 цитокиновой передачи сигналов (SOCS1), гена протеиновой тирозинфосфатазы типа 2, нерецепторной (PTPN2), гена лиганда индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOSLG), гена янус-киназы 2 (JAK2), гена катенина дельта 2 (CTNND2), гена регулятора 7 передачи сигналов G-белка (RGS7), гена РНК-связывающего гомолога 1 Fox-1 (RBFOX1), гена белка 17 с РНК-связывающим мотивом (RBM17), гена 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), гена дисульфид-тиолового обменника 1 экто-NOX (ENOX1), гена белка 122, содержащего суперспиральный домен (CCDC122), гена регулятора удлинения теломер, хеликазы 1 (RTEL1), гена члена 6b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF6B), гена белка 3 с цинковыми пальцами семейства GLIS (GLIS3), гена члена 1 семейства 1 транспортеров растворенных веществ (SLC1A1), гена белка 2 с цинковыми пальцами семейства IKAROS (IKZF2), гена ацил-КоА редуктазы жирных кислот 1 (FAR1), гена спондина 1 (SPON1), гена плексина A2 (PLXNA2), гена MIR205 (MIR205HG), гена белка 16A, содержащего домен лектина C-типа (CLEC16A), гена белка 14 с доменом PR/SET (PRDM), гена связанного с аутофагией белка 5 (ATG5) и гена рецептора 4 простагландина E (PTGER4). В некоторых случаях ген или генный локус предусматривает ген или генный локус, представленные в **таблице 1**. Раскрытые в настоящем документе генотипы в некоторых случаях относятся к гаплотипу. В некоторых случаях генотип предусматривает конкретный полиморфизм, полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним, или их комбинацию. В некоторых случаях LD определяется r^2 по меньшей мере или около 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90 или 1,0. Раскрытые в настоящем документе генотипы могут предусматривать по меньшей мере или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или более полиморфизмов. Согласно предпочтительным вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе генотипы предусматривают комбинацию из 3 полиморфизмов, как, например, таковые, представленные в **таблице 1**.

[0085] Описанные в настоящем документе полиморфизмы могут представлять собой однонуклеотидный полиморфизм или инсерционно-делеционный полиморфизм (indel, вставка/делеция). В некоторых случаях полиморфизм представляет собой вставку или делецию по меньшей мере одного азотистого основания (например, инсерционно-делеционный полиморфизм). В некоторых случаях генотип может предусматривать вариацию числа копий (CNV), которая представляет собой вариацию числа последовательностей нуклеиновой кислоты между индивидуумами в данной популяции. В некоторых случаях CNV предусматривает по меньшей мере или около две, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, двадцать, тридцать, сорок или пятьдесят молекул нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях генотип является гетерозиготным. В некоторых случаях генотип является гомозиготным.

[0086] В нижеследующих вариантах осуществления представлены раскрытые в настоящем документе генотипы:

1. Генотип, предусматривающий по меньшей мере один полиморфизм в гене или генном локусе.

2. Генотип согласно варианту осуществления 1, предусматривающий полиморфизм, представленный в **таблице 1**.

3. Генотип согласно вариантам осуществления 1-2, который является гетерозиготным.

4. Генотип согласно вариантам осуществления 1-2, который является гомозиготным.

5. Генотип согласно вариантам осуществления 1-4, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма.

6. Генотип согласно вариантам осуществления 1-4, где генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма.

7. Генотип согласно вариантам осуществления 1-4, где генотип предусматривает по меньшей мере четыре полиморфизма.

8. Генотип согласно варианту осуществления 1, предусматривающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с полиморфизмом, представленным в **таблице 1.**

9. Генотип согласно варианту осуществления 8, где LD определен (i) значением D’ по меньшей мере около 0,70 или (ii) значением D’ 0 и значением r^2 по меньшей мере около 0,70.

10. Генотип согласно варианту осуществления 8, где LD определен (i) значением D’ по меньшей мере около 0,80 или (ii) значением D’ 0 и значением r^2 по меньшей мере около 0,80.

11. Генотип согласно варианту осуществления 8, где LD определен (i) значением D' по меньшей мере около 0,90 или (ii) значением D' 0 и значением r^2 по меньшей мере около 0,90.

12. Генотип согласно варианту осуществления 8, где LD определен (i) значением D' по меньшей мере около 0,95 или (ii) значением D' 0 и значением r^2 по меньшей мере около 0,95.

13. Генотип согласно вариантам осуществления 1-12, где ген или генный локус выбран из группы, состоящей из гена члена 15 суперсемейства факторов (лиганд) некроза опухоли (TNFSF15), гена белка THADA, содержащего повторы Armadillo (THADA), гена белка H2, содержащего домен плекстрина, MyTH4 и FERM (PLEKHH2), гена XK-родственного белка 6 (XKR6), гена белка 9, родственного миотубуларину (MTMR9), протоонкогена 1, фактора транскрипции ETS (ETS1), гена белка 16A, содержащего домен лектина C-типа (CLEC16A), гена супрессора 1 цитокиновой передачи сигналов (SOCS1), гена протеиновой тирозинфосфатазы типа 2, нерецепторной (PTPN2), гена лиганда индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOSLG), гена янус-киназы 2 (JAK2), гена катенина дельта 2 (CTNND2), гена регулятора 7 передачи сигналов G-белка (RGS7), гена РНК-связывающего гомолога 1 Fox-1 (RBFOX1), гена белка 17 с РНК-связывающим мотивом (RBM17), гена 6-фосфофрукто-2-киназы/фруктозо-2,6-бисфосфатазы 3 (PFKFB3), гена дисульфид-тиолового обменника 1 экто-NOX (ENOX1), гена белка 122, содержащего суперспиральный домен (CCDC122), гена регулятора удлинения теломер, хеликазы 1 (RTEL1), гена члена 6b суперсемейства рецепторов TNF (TNFRSF6B), гена белка 3 с цинковыми пальцами семейства GLIS (GLIS3), гена члена 1 семейства 1 транспортеров растворенных веществ (SLC1A1), гена белка 2 с цинковыми пальцами семейства IKAROS (IKZF2), гена ацил-КоА редуктазы жирных кислот 1 (FAR1), гена спондина 1 (SPON1), гена плексина A2 (PLXNA2), гена MIR205 (MIR205HG), гена белка 16A, содержащего домен лектина C-типа (CLEC16A), гена белка 14 с доменом PR/SET (PRDM), гена связанного с аутофагией белка 5 (ATG5) и гена рецептора 4 простагландина E (PTGER4).

14. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из:

(1) rs16901748, rs7759385, rs4246905;

(2) rs16901748, rs7759385, rs7935393;

(3) rs16901748, rs7759385, rs1892231;

(4) rs16901748, rs7759385, rs12934476;

(5) rs16901748, rs7759385, rs9806914;

(6) rs16901748, rs7759385, rs2297437;

(7) rs16901748, rs7759385, rs2070557;

(8) rs16901748, rs7759385, rs7278257;

(9) rs16901748, rs7759385, rs11221332;

(10) rs16901748, rs7759385, rs41309367;

(11) rs16901748, rs7759385, rs6478109;

(12) rs16901748, rs4246905, rs7935393;

(13) rs16901748, rs4246905, rs1892231;

(14) rs16901748, rs4246905, rs12934476;

(15) rs16901748, rs4246905, rs9806914;

(16) rs16901748, rs4246905, rs2297437;

(17) rs16901748, rs4246905, rs2070557;

(18) rs16901748, rs4246905, rs7278257;

(19) rs16901748, rs4246905, rs11221332;

(20) rs16901748, rs4246905, rs41309367;

(21) rs16901748, rs4246905, rs6478109;

(22) rs16901748, rs7935393, rs1892231;

(23) rs16901748, rs7935393, rs12934476;

(24) rs16901748, rs7935393, rs9806914;

(25) rs16901748, rs7935393, rs2297437;

(26) rs16901748, rs7935393, rs2070557;

(27) rs16901748, rs7935393, rs7278257;

(28) rs16901748, rs7935393, rs11221332;

(29) rs16901748, rs7935393, rs41309367;

(30) rs16901748, rs7935393, rs6478109;

(31) rs16901748, rs1892231, rs12934476;

(32) rs16901748, rs1892231, rs9806914;

(33) rs16901748, rs1892231, rs2297437;

(34) rs16901748, rs1892231, rs2070557;

(35) rs16901748, rs1892231, rs7278257;

(36) rs16901748, rs1892231, rs11221332;

(37) rs16901748, rs1892231, rs41309367;

(38) rs16901748, rs1892231, rs6478109;

(39) rs16901748, rs12934476, rs9806914;

(40) rs16901748, rs12934476, rs2297437;

(41) rs16901748, rs12934476, rs2070557;

(42) rs16901748, rs12934476, rs7278257;

(43) rs16901748, rs12934476, rs11221332;

(44) rs16901748, rs12934476, rs41309367;

(45) rs16901748, rs12934476, rs6478109;

(46) rs16901748, rs9806914, rs2297437;

(47) rs16901748, rs9806914, rs2070557;

(48) rs16901748, rs9806914, rs7278257;

(49) rs16901748, rs9806914, rs11221332;

(50) rs16901748, rs9806914, rs41309367;

(51) rs16901748, rs9806914, rs6478109;

(52) rs16901748, rs2297437, rs2070557;

(53) rs16901748, rs2297437, rs7278257;

(54) rs16901748, rs2297437, rs11221332;

(55) rs16901748, rs2297437, rs41309367;

(56) rs16901748, rs2297437, rs6478109;

(57) rs16901748, rs2070557, rs7278257;

(58) rs16901748, rs2070557, rs11221332;

(59) rs16901748, rs2070557, rs41309367;

(60) rs16901748, rs2070557, rs6478109;

(61) rs16901748, rs7278257, rs11221332;

(62) rs16901748, rs7278257, rs41309367;

(63) rs16901748, rs7278257, rs6478109;

(64) rs16901748, rs11221332, rs41309367;

(65) rs16901748, rs11221332, rs6478109;

(66) rs16901748, rs41309367, rs6478109;

(67) rs7759385, rs4246905, rs7935393;

(68) rs7759385, rs4246905, rs1892231;

(69) rs7759385, rs4246905, rs12934476;

(70) rs7759385, rs4246905, rs9806914;

(71) rs7759385, rs4246905, rs2297437;

(72) rs7759385, rs4246905, rs2070557;

(73) rs7759385, rs4246905, rs7278257;

(74) rs7759385, rs4246905, rs11221332;

(75) rs7759385, rs4246905, rs41309367;

(76) rs7759385, rs4246905, rs6478109;

(77) rs7759385, rs7935393, rs1892231;

(78) rs7759385, rs7935393, rs12934476;

(79) rs7759385, rs7935393, rs9806914;

(80) rs7759385, rs7935393, rs2297437;

(81) rs7759385, rs7935393, rs2070557;

(82) rs7759385, rs7935393, rs7278257;

(83) rs7759385, rs7935393, rs11221332;

(84) rs7759385, rs7935393, rs41309367;

(85) rs7759385, rs7935393, rs6478109;

(86) rs7759385, rs1892231, rs12934476;

(87) rs7759385, rs1892231, rs9806914;

(88) rs7759385, rs1892231, rs2297437;

(89) rs7759385, rs1892231, rs2070557;

(90) rs7759385, rs1892231, rs7278257;

(91) rs7759385, rs1892231, rs11221332;

(92) rs7759385, rs1892231, rs41309367;

(93) rs7759385, rs1892231, rs6478109;

(94) rs7759385, rs12934476, rs9806914;

(95) rs7759385, rs12934476, rs2297437;

(96) rs7759385, rs12934476, rs2070557;

(97) rs7759385, rs12934476, rs7278257;

(98) rs7759385, rs12934476, rs11221332;

(99) rs7759385, rs12934476, rs41309367;

(100) rs7759385, rs12934476, rs6478109;

(101) rs7759385, rs9806914, rs2297437;

(102) rs7759385, rs9806914, rs2070557;

(103) rs7759385, rs9806914, rs7278257;

(104) rs7759385, rs9806914, rs11221332;

(105) rs7759385, rs9806914, rs41309367;

(106) rs7759385, rs9806914, rs6478109;

(107) rs7759385, rs2297437, rs2070557;

(108) rs7759385, rs2297437, rs7278257;

(109) rs7759385, rs2297437, rs11221332;

(110) rs7759385, rs2297437, rs41309367;

(111) rs7759385, rs2297437, rs6478109;

(112) rs7759385, rs2070557, rs7278257;

(113) rs7759385, rs2070557, rs11221332;

(114) rs7759385, rs2070557, rs41309367;

(115) rs7759385, rs2070557, rs6478109;

(116) rs7759385, rs7278257, rs11221332;

(117) rs7759385, rs7278257, rs41309367;

(118) rs7759385, rs7278257, rs6478109;

(119) rs7759385, rs11221332, rs41309367;

(120) rs7759385, rs11221332, rs6478109;

(121) rs7759385, rs41309367, rs6478109;

(122) rs4246905, rs7935393, rs1892231;

(123) rs4246905, rs7935393, rs12934476;

(124) rs4246905, rs7935393, rs9806914;

(125) rs4246905, rs7935393, rs2297437;

(126) rs4246905, rs7935393, rs2070557;

(127) rs4246905, rs7935393, rs7278257;

(128) rs4246905, rs7935393, rs11221332;

(129) rs4246905, rs7935393, rs41309367;

(130) rs4246905, rs7935393, rs6478109;

(131) rs4246905, rs1892231, rs12934476;

(132) rs4246905, rs1892231, rs9806914;

(133) rs4246905, rs1892231, rs2297437;

(134) rs4246905, rs1892231, rs2070557;

(135) rs4246905, rs1892231, rs7278257;

(136) rs4246905, rs1892231, rs11221332;

(137) rs4246905, rs1892231, rs41309367;

(138) rs4246905, rs1892231, rs6478109;

(139) rs4246905, rs12934476, rs9806914;

(140) rs4246905, rs12934476, rs2297437;

(141) rs4246905, rs12934476, rs2070557;

(142) rs4246905, rs12934476, rs7278257;

(143) rs4246905, rs12934476, rs11221332;

(144) rs4246905, rs12934476, rs41309367;

(145) rs4246905, rs12934476, rs6478109;

(146) rs4246905, rs9806914, rs2297437;

(147) rs4246905, rs9806914, rs2070557;

(148) rs4246905, rs9806914, rs7278257;

(149) rs4246905, rs9806914, rs11221332;

(150) rs4246905, rs9806914, rs41309367;

(151) rs4246905, rs9806914, rs6478109;

(152) rs4246905, rs2297437, rs2070557;

(153) rs4246905, rs2297437, rs7278257;

(154) rs4246905, rs2297437, rs11221332;

(155) rs4246905, rs2297437, rs41309367;

(156) rs4246905, rs2297437, rs6478109;

(157) rs4246905, rs2070557, rs7278257;

(158) rs4246905, rs2070557, rs11221332;

(159) rs4246905, rs2070557, rs41309367;

(160) rs4246905, rs2070557, rs6478109;

(161) rs4246905, rs7278257, rs11221332;

(162) rs4246905, rs7278257, rs41309367;

(163) rs4246905, rs7278257, rs6478109;

(164) rs4246905, rs11221332, rs41309367;

(165) rs4246905, rs11221332, rs6478109;

(166) rs4246905, rs41309367, rs6478109;

(167) rs7935393, rs1892231, rs12934476;

(168) rs7935393, rs1892231, rs9806914;

(169) rs7935393, rs1892231, rs2297437;

(170) rs7935393, rs1892231, rs2070557;

(171) rs7935393, rs1892231, rs7278257;

(172) rs7935393, rs1892231, rs11221332;

(173) rs7935393, rs1892231, rs41309367;

(174) rs7935393, rs1892231, rs6478109;

(175) rs7935393, rs12934476, rs9806914;

(176) rs7935393, rs12934476, rs2297437;

(177) rs7935393, rs12934476, rs2070557;

(178) rs7935393, rs12934476, rs7278257;

(179) rs7935393, rs12934476, rs11221332;

(180) rs7935393, rs12934476, rs41309367;

(181) rs7935393, rs12934476, rs6478109;

(182) rs7935393, rs9806914, rs2297437;

(183) rs7935393, rs9806914, rs2070557;

(184) rs7935393, rs9806914, rs7278257;

(185) rs7935393, rs9806914, rs11221332;

(186) rs7935393, rs9806914, rs41309367;

(187) rs7935393, rs9806914, rs6478109;

(188) rs7935393, rs2297437, rs2070557;

(189) rs7935393, rs2297437, rs7278257;

(190) rs7935393, rs2297437, rs11221332;

(191) rs7935393, rs2297437, rs41309367;

(192) rs7935393, rs2297437, rs6478109;

(193) rs7935393, rs2070557, rs7278257;

(194) rs7935393, rs2070557, rs11221332;

(195) rs7935393, rs2070557, rs41309367;

(196) rs7935393, rs2070557, rs6478109;

(197) rs7935393, rs7278257, rs11221332;

(198) rs7935393, rs7278257, rs41309367;

(199) rs7935393, rs7278257, rs6478109;

(200) rs7935393, rs11221332, rs4130936;7

(201) rs7935393, rs11221332, rs6478109;

(202) rs7935393, rs41309367, rs6478109;

(203) rs1892231, rs12934476, rs9806914;

(204) rs1892231, rs12934476, rs2297437;

(205) rs1892231, rs12934476, rs2070557;

(206) rs1892231, rs12934476, rs7278257;

(207) rs1892231, rs12934476, rs11221332;

(208) rs1892231, rs12934476, rs41309367;

(209) rs1892231, rs12934476, rs6478109;

(210) rs1892231, rs9806914, rs2297437;

(211) rs1892231, rs9806914, rs2070557;

(212) rs1892231, rs9806914, rs7278257;

(213) rs1892231, rs9806914, rs11221332;

(214) rs1892231, rs9806914, rs41309367;

(215) rs1892231, rs9806914, rs6478109;

(216) rs1892231, rs2297437, rs2070557;

(217) rs1892231, rs2297437, rs7278257;

(218) rs1892231, rs2297437, rs11221332;

(219) rs1892231, rs2297437, rs41309367;

(220) rs1892231, rs2297437, rs6478109;

(221) rs1892231, rs2070557, rs7278257;

(222) rs1892231, rs2070557, rs11221332;

(223) rs1892231, rs2070557, rs41309367;

(224) rs1892231, rs2070557, rs6478109;

(225) rs1892231, rs7278257, rs11221332;

(226) rs1892231, rs7278257, rs41309367;

(227) rs1892231, rs7278257, rs6478109;

(228) rs1892231, rs11221332, rs41309367;

(229) rs1892231, rs11221332, rs6478109;

(230) rs1892231, rs41309367, rs6478109;

(231) rs12934476, rs9806914, rs2297437;

(232) rs12934476, rs9806914, rs2070557;

(233) rs12934476, rs9806914, rs7278257;

(234) rs12934476, rs9806914, rs11221332;

(235) rs12934476, rs9806914, rs41309367;

(236) rs12934476, rs9806914, rs6478109;

(237) rs12934476, rs2297437, rs2070557;

(238) rs12934476, rs2297437, rs7278257;

(239) rs12934476, rs2297437, rs11221332;

(240) rs12934476, rs2297437, rs41309367;

(241) rs12934476, rs2297437, rs6478109;

(242) rs12934476, rs2070557, rs7278257;

(243) rs12934476, rs2070557, rs11221332;

(244) rs12934476, rs2070557, rs41309367;

(245) rs12934476, rs2070557, rs6478109;

(246) rs12934476, rs7278257, rs11221332;

(247) rs12934476, rs7278257, rs41309367;

(248) rs12934476, rs7278257, rs6478109;

(249) rs12934476, rs11221332, rs41309367;

(250) rs12934476, rs11221332, rs6478109;

(251) rs12934476, rs41309367, rs6478109;

(252) rs9806914, rs2297437, rs2070557;

(253) rs9806914, rs2297437, rs7278257;

(254) rs9806914, rs2297437, rs11221332;

(255) rs9806914, rs2297437, rs41309367;

(256) rs9806914, rs2297437, rs6478109;

(257) rs9806914, rs2070557, rs7278257;

(258) rs9806914, rs2070557, rs11221332;

(259) rs9806914, rs2070557, rs41309367;

(260) rs9806914, rs2070557, rs6478109;

(261) rs9806914, rs7278257, rs11221332;

(262) rs9806914, rs7278257, rs41309367;

(263) rs9806914, rs7278257, rs6478109;

(264) rs9806914, rs11221332, rs41309367;

(265) rs9806914, rs11221332, rs6478109;

(266) rs9806914, rs41309367, rs6478109;

(267) rs2297437, rs2070557, rs7278257;

(268) rs2297437, rs2070557, rs11221332;

(269) rs2297437, rs2070557, rs41309367;

(270) rs2297437, rs2070557, rs6478109;

(271) rs2297437, rs7278257, rs11221332;

(272) rs2297437, rs7278257, rs41309367;

(273) rs2297437, rs7278257, rs6478109;

(274) rs2297437, rs11221332, rs41309367;

(275) rs2297437, rs11221332, rs6478109;

(276) rs2297437, rs41309367, rs6478109;

(277) rs2070557, rs7278257, rs11221332;

(278) rs2070557, rs7278257, rs41309367;

(279) rs2070557, rs7278257, rs6478109;

(280) rs2070557, rs11221332, rs41309367;

(281) rs2070557, rs11221332, rs6478109;

(282) rs2070557, rs41309367, rs6478109;

(283) rs7278257, rs11221332, rs41309367;

(284) rs7278257, rs11221332, rs6478109;

(285) rs7278257, rs41309367, rs6478109; или

(286) rs11221332, rs41309367, rs6478109.

15. Генотип согласно варианту осуществления 14, где rs7278257 заменен на rs56124762.

16. Генотип согласно варианту осуществления 14, где rs7278257 заменен на rs2070558.

17. Генотип согласно варианту осуществления 14, где rs7278257 заменен на rs2070561.

18. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs1892231.

19. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs9806914.

20. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44478192.

21. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44479552.

22. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, rs1892231 и rs9806914.

23. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44478192.

24. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44479552.

25. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44478192.

26. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44479552.

27. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_9_116608587, imm_21_44478192

и imm_21_44479552.

28. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, rs1892231 и rs9806914.

29. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44478192.

30. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44479552.

31. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44478192.

32. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44479552.

33. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из imm_11_127948309, imm_21_44478192 и imm_21_44479552.

34. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs1892231, rs9806914 и imm_21_44478192.

35. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs1892231, rs9806914 и imm_21_44479552.

36. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs1892231, imm_21_44478192 и imm_21_44479552.

37. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs9806914, imm_21_44478192 и imm_21_44479552.

38. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs56124762 и rs1892231.

39. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs56124762 и rs16901748.

40. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs1892231 и rs16901748.

41. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs56124762, rs1892231 и rs16901748.

42. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs2070558 и rs1892231.

43. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs2070558 и rs16901748.

44. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs1892231 и rs16901748.

45. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs2070558, rs1892231 и rs16901748.

46. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs2070561 и rs1892231.

47. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs2070561 и rs16901748.

48. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs6478109, rs1892231 и rs16901748.

49. Генотип согласно вариантам осуществления 5-6, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, выбранных из rs2070561, rs1892231 и rs16901748.

50. Генотип согласно вариантам осуществления 1-49, где генотип предусматривает минорный аллель, представленный в таблице 1, по меньшей мере для одного полиморфизма.

51. Генотип согласно вариантам осуществления 1-49, где генотип предусматривает основной аллель, представленный в таблице 1, по меньшей мере для одного полиморфизма.

52. Генотип согласно вариантам осуществления 1-51, где наличие соответствующего генотипа является предсказывающим фактором положительного терапевтического ответа на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

53. Генотип согласно вариантам осуществления 1-55, где наличие соответствующего генотипа является предсказывающим фактором положительного терапевтического ответа на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

[0087] Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к генотипам, которые ассоциированы с тем фактом, и, следовательно, предсказывают, что у субъекта имеется, или предполагается развитие, конкретного заболевания или состояния или их субклинического фенотипа. Кроме того, раскрытые в настоящем документе генотипы ассоциированы с повышением уровня экспрессии или активности *TNFSF15* (TL1A). Таким образом, генотипы указывают на то, что у субъекта будет наблюдаться положительный терапевтический ответ на ингибитор активности или экспрессии TL1A. В **таблице 1** представлены иллюстративные полиморфизмы, ассоциированные с положительным терапевтическим ответом на ингибитор экспрессии или активности *TNFSF15* (TL1A), и, следовательно, являющиеся предсказывающим фактором указанного ответа. Термин «положительный терапевтический ответ» относится к уменьшению интенсивности или устранению по меньшей мере одного симптома заболевания или состояния (например, болезни Крона) после индукционной терапии (например, антителом к TL1A).

Таблица 1. Иллюстративные полиморфизмы

rsID	ID_чипа	Ген	Минорный аллель	Основной аллель	SEQ ID NO
rs11897732	1kg_2_43394890	THADA	G	A	1
rs6740739	1kg_2_43709147	THADA,PLEKHH2	A	G	2
rs17796285	1kg_8_11161865	XKR6,MTMR9	G	C	3
rs7935393	imm_11_127948309	ETS1	C	A	4
rs12934476	imm_16_11239010	CLEC16A,SOCS1	G	A	5
rs12457255	imm_18_12749976	LOC100996324,PTPN2	A	C	6
rs2070557	imm_21_44479552	ICOSLG	A	T	7
rs4246905	imm_9_116593070	TNFSF15	A	G	8
rs10974900	imm_9_4977958	JAK2	A	G	9
rs12434976	rs12434976	LINC01550,C14orf177	C	A	10
rs16901748	rs16901748	CTNND2	A	C	11
rs2815844	rs2815844	RGS7	A	G	12
rs889702	rs889702	RBFOX1	G	A	13
rs2409750	1kg_8_11125104	XKR6,MTMR9	C	A	14
rs1541020	imm_10_6205036	RBM17,PFKFB3	A	G	15

Таблица 1. Иллюстративные полиморфизмы					
rsID	**ID_чипа**	**Ген**	**Минорный аллель**	**Основной аллель**	**SEQ ID NO**
rs4942248	imm_13_43304805	ENOX1,CCDC122	T	A	16
rs12934476	imm_16_11239010	CLEC16A,SOCS1	G	A	17
rs12457255	imm_18_12749976	LOC100996324,PTPN2	A	C	18
rs2297437	imm_20_61775718	RTEL1-TNFRSF6B	A	G	19
rs41309367	imm_20_61779998	RTEL1-TNFRSF6B	G	A	20
rs10733509	imm_9_4298050	GLIS3,SLC1A1	A	G	21
rs10750376	rs10750376	LOC101929497,ETS1	G	A	22
rs10932456	rs10932456	MIR4776-2,IKZF2	G	A	23
rs1326860	rs1326860	LINC01031,NONE	A	G	24
rs1528663	rs1528663	FAR1,SPON1	G	A	25
rs1892231	rs1892231	LINC01550,C14orf177	C	A	26
rs951279	rs951279	PLXNA2,MIR205HG	G	A	27
rs9806914	rs9806914	RBFOX1	A	G	28
rs7935393	imm_11_127948309	ETS1	C	A	29
rs1690492	imm_16_11226317	CLEC16A,SOCS1	G	C	30
rs420726	imm_21_44483873	ICOSLG	G	A	31
rs7759385	imm_6_106695463	PRDM1,ATG5	T	A	32
rs10974900	imm_9_4977958	JAK2	A	G	33
rs1326860	rs1326860	LINC01031,NONE	A	G	34
rs2548147	rs2548147	LINC00603,PTGER4	C	G	35
rs2815844	rs2815844	RGS7	A	G	36
rs889702	rs889702	RBFOX1	G	A	37
rs9806914	rs9806914	RBFOX1	A	G	38
rs6478109	imm_9_116608587	TNFSF15	A	G	39
rs7278257	imm_21_44478192	ICOSLG	C	G	40
rs11221332	imm_11_127886184	ETS1	A	G	41
rs56124762	imm_21_44482902	ICOSLG	A	G	57
rs2070558	imm_21_44480086	ICOSLG	G	A	58
rs2070561	rs2070561	ICOSLG	T	C	59

[0088] Настоящее раскрытие относится к моделям, предусматривающим 3

полиморфизма (например, «3-SNP модели»), которые, в случае выявления в полученном у субъекта образце, указывают на положительный терапевтический ответ у субъекта на лечение, например, ингибитором активности или экспрессии TL1A. Неограничивающие примеры описанных в настоящем документе моделей включают модель A (rs6478109, rs7278257 и rs1892231); модель B (rs6478109, rs2070557 и rs9806914); модель C (rs6478109, rs7935393 и rs1892231); модель D (rs6478109, rs7935393 и rs9806914); модель E (rs6478109, rs9806914 и rs16901748); модель F (rs6478109, rs16901748 и rs2297437); модель G (rs6478109, rs1892231 и rs16901748); модель H (rs6478109, rs2070557 и rs7935393); модель I (rs6478109, rs7278257 и rs7935393); модель J (rs6478109, rs9806914 и rs1892231); и модель K (rs6478109, rs7278257 и rs16901748).

СПОСОБЫ

Способы выявления

[0089] Раскрытые в настоящем документе способы выявления генотипа в образце от субъекта предусматривают анализ генетического материала в образце для выявления по меньшей мере одного из наличия, отсутствия и количества последовательности нуклеиновой кислоты, охватывающей представляющий интерес генотип. Согласно некоторым вариантам осуществления образец анализируют для определения наличия, отсутствия или количества по меньшей мере трех полиморфизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления образец анализируют для определения наличия, отсутствия или количества по меньшей мере четырех полиморфизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления образец анализируют для определения наличия, отсутствия или количества по меньшей мере пяти полиморфизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления с применением описанных в настоящем документе способов выявляют по меньшей мере три генотипа.

[0090] В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает ДНК. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает денатурированную молекулу ДНК или ее фрагмент. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает ДНК, выбранную из: геномной ДНК, вирусной ДНК, митохондриальной ДНК, плазмидной ДНК, амплифицированной ДНК, кольцевой ДНК, циркулирующей ДНК, внеклеточной ДНК или экзосомальной ДНК. В некоторых случаях ДНК представляет собой однонитевую ДНК (ssDNA), двунитевую ДНК, денатурированную двунитевую ДНК, синтетическую ДНК и их комбинации. Кольцевая ДНК может быть расщеплена или фрагментирована. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает РНК. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает фрагментированную РНК. В

некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает частично разрушенную РНК. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает микроРНК или ее часть. В некоторых случаях последовательность нуклеиновой кислоты предусматривает молекулу РНК или фрагментированную молекулу РНК (РНК-фрагменты), выбранную из: микроРНК (miRNA), пре-miRNA, прай-miRNA, мРНК, пре-мРНК, вирусной РНК, вироидной РНК, вирусоидной РНК, кольцевой РНК (circRNA), рибосомальной РНК (рРНК), транспортной РНК (тРНК), пре-тРНК, длинной некодирующей РНК (lncRNA), малой ядерной РНК (мяРНК), циркулирующей РНК, внеклеточной РНК, экзосомальной РНК, экспрессируемой вектором РНК, РНК-транскрипта, синтетической РНК и их комбинаций.

[0091] Методики на основе выявления нуклеиновых кислот, которые могут быть пригодными для способов настоящего документа, включают количественную полимеразную цепную реакцию (qPCR), гель-электрофорез, иммунохимический анализ, in situ гибридизацию, такую как флуоресцентная in situ гибридизация (FISH), цитохимический анализ и секвенирование нового поколения. Согласно некоторым вариантам осуществления способы включают TaqMan™ qPCR, которая включает реакцию амплификации нуклеиновых кислот с использованием пары специфических праймеров и гибридизацию амплифицированных нуклеиновых кислот с гидролизуемым зондом, специфическим целевой нуклеиновой кислоте.

[0092] В некоторых случаях способы включают анализы на основе гибридизации и/или амплификации, которые включают без ограничения саузерн- или нозерн-анализы, анализы на основе полимеразной цепной реакции и анализы с использованием зондов. Неограничивающие реакции амплификации включают без ограничения qPCR, самоподдерживающуюся реакцию репликации последовательностей, систему на основе реакции траскрипционной амплификации, применение Q-бета репликазы, амплификацию по типу катящегося кольца или любую другую методику амплификации нуклеиновых кислот, известную в данной области. Как обсуждалось ранее, упоминание qPCR в настоящем документе включает применение способов TaqMan™. Дополнительный иллюстративный гибридизационный анализ включает применение зондов на основе нуклеиновых кислот, конъюгированных или иным образом иммобилизованных на грануле, многолуночном планшете или другой подложке, причем зонды на основе нуклеиновых кислот сконфигурированы с возможностью гибридизации с целевой последовательностью нуклеиновой кислоты представленного в настоящем документе генотипа. Неограничивающий способ представляет собой таковой, используемый в Anal Chem. 2013 Feb 5; 85(3):1932-9.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления выявление наличия или отсутствия генотипа предусматривает секвенирование генетического материала от субъекта. Секвенирование можно осуществлять с использованием любой подходящей технологии секвенирования, включая без ограничения одномолекулярное секвенирование в реальном времени (SMRT), полони-секвенирование, секвенирование на основе лигирования, секвенирование путем синтеза с обратимым терминированием, секвенирование на основе обнаружения протонов, ионное полупроводниковое секвенирование, нанопоровое секвенирование, электронное секвенирование, пиросеквенирование, секвенирование по Максаму-Гилберту, секвенирование по методу обрыва цепи (например, по Сэнгеру), +S-секвенирование или секвенирование путем синтеза. Способы секвенирования также включают секвенирование нового поколения, например, такие современные методики секвенирования, как секвенирование Illumina (например, Solexa), секвенирование Roche 454, секвенирование Ion Torrent и секвенирование SOLiD. В некоторых случаях секвенирование нового поколения включает способы высокопроизводительного секвенирования. Дополнительные способы секвенирования, доступные специалисту в данной области, также можно использовать.

[0094] В некоторых случаях число нуклеотидов, которые подлежат секвенированию, составляет по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000, 20000, 50000, 100000 или более 100000 нуклеотидов. В некоторых случаях число секвенируемых нуклеотидов находится в диапазоне от около 1 до около 100000 нуклеотидов, от около 1 до около 10000 нуклеотидов, от около 1 до около 1000 нуклеотидов, от около 1 до около 500 нуклеотидов, от около 1 до около 300 нуклеотидов, от около 1 до около 200 нуклеотидов, от около 1 до около 100 нуклеотидов, от около 5 до около 100000 нуклеотидов, от около 5 до около 10000 нуклеотидов, от около 5 до около 1000 нуклеотидов, от около 5 до около 500 нуклеотидов, от около 5 до около 300 нуклеотидов, от около 5 до около 200 нуклеотидов, от около 5 до около 100 нуклеотидов, от около 10 до около 100000 нуклеотидов, от около 10 до около 10000 нуклеотидов, от около 10 до около 1000 нуклеотидов, от около 10 до около 500 нуклеотидов, от около 10 до около 300 нуклеотидов, от около 10 до около 200 нуклеотидов, от около 10 до около 100 нуклеотидов, от около 20 до около 100000 нуклеотидов, от около 20 до около 10000 нуклеотидов, от около 20 до около 1000 нуклеотидов, от около 20 до около 500 нуклеотидов, от около 20 до около 300 нуклеотидов, от около 20 до около 200 нуклеотидов, от около 20 до около 100 нуклеотидов, от около 30 до около 100000 нуклеотидов, от около 30 до около 10000 нуклеотидов, от около 30 до около

1000 нуклеотидов, от около 30 до около 500 нуклеотидов, от около 30 до около 300 нуклеотидов, от около 30 до около 200 нуклеотидов, от около 30 до около 100 нуклеотидов, от около 50 до около 100000 нуклеотидов, от около 50 до около 10000 нуклеотидов, от около 50 до около 1000 нуклеотидов, от около 50 до около 500 нуклеотидов, от около 50 до около 300 нуклеотидов, от около 50 до около 200 нуклеотидов или от около 50 до около 100 нуклеотидов.

[0095] Иллюстративные зонды содержат последовательность нуклеиновой кислоты по меньшей мере из 10 смежных нуклеиновых кислот, представленных в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, включая азотистое основание, обозначенное буквой, отличной от таковой для обозначения азотистых оснований (например, R, N, S), или обратно комплементарных им последовательностях. В некоторых случаях зонды можно применять для выявления полиморфизмов, представленных в **таблице 1**, причем зонд содержит последовательность нуклеиновой кислоты по меньшей мере из 10 смежных нуклеиновых кислот, представленных в соответствующей SEQ ID NO, или обратно комплементарной ей последовательности, 10 смежных нуклеиновых кислот, предусматривающих «аллель, связанный с риском заболевания», также представленный в **таблице 1**, в положении нуклеотида, обозначенного буквой, отличной от таковой для обозначения азотистых оснований, или обратно комплементарных им последовательностей. Согласно некоторым вариантам осуществления зонд характеризуется по меньшей мере 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательностей с любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59 или обратно комплементарной ей последовательностью. В некоторых случаях для амплификации целевой последовательности нуклеиновой кислоты применяют прямые и обратные праймеры. Прямые и обратные праймеры могут содержать последовательность нуклеиновой кислоты, фланкирующую аллель, связанный с риском заболевания, представленный в **таблице 1,** соответствующую последовательности нуклеиновой кислоты, представленной в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59 или обратно комплементарной ей последовательности.

[0096] Примеры молекул, которые используются в качестве зондов, включают без ограничения РНК и ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «зонд», что касается нуклеиновых кислот, относится к любой молекуле, которая способна к избирательному связыванию со специально предназначенной целевой последовательностью нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях зонды специально разработаны так, чтобы они были мечеными, например, радиоактивной меткой, флуоресцентной меткой, ферментом, хемилюминесцентной меткой, меткой, применяемой в колориметрических методах, или другими метками или маркерами, известными в данной

области. В некоторых случаях флуоресцентная метка предусматривает флуорофор. В некоторых случаях флуорофор представляет собой ароматическое или гетероароматическое соединение. В некоторых случаях флуорофор представляет собой пирен, антрацен, нафталин, акридин, стильбен, бензоксазол, индол, бензиндол, оксазол, тиазол, бензтиазол, цианин, карбоцианин, салицилат, антранилат, ксантеновый краситель, кумарин. Иллюстративные ксантеновые красители включают, например, флуоресцеиновые и родаминовые красители. Флуоресцеиновые и родаминовые красители включают без ограничения 6-карбоксифлуоресцеин (FAM), 2′7′-диметокси-4′5′-дихлор-6-карбоксифлуоресцеин (JOE), тетрахлорфлуоресцеин (TET), 6-карбоксиродамин (R6G), N,N,N,N′-тетраметил-6-карбоксиродамин (TAMRA), 6-карбокси-X-родамин (ROX). Подходящие флуоресцентные зонды также включают нафтиламиновые красители, которые имеют аминогруппу в альфа- или бета-положении. Например, нафтиламиновые соединения включают 1-диметиламинонафтил-5-сульфонат, 1-анилино-8-нафталинсульфонат и 2-п-толуидинил-6-нафталинсульфонат, 5-(2′-аминоэтил)аминонафталин-1-сульфокислоту (EDANS). Иллюстративные кумарины включают, например, 3-фенил-7-изоцианатокумарин; акридины, такие как 9-изотиоцианатоакридин и акридиновый оранжевый; N-(п-(2-бензоксазолил)фенил)малеимид; цианины, такие как, например, индодикарбоцианин 3 (Cy3), индодикарбоцианин 5 (Cy5), индодикарбоцианин 5.5 (Cy5.5), 3-(-карбоксипентил)-3′-этил-5,5′-диметилоксакарбоцианин (CyA); 1H,5H,11H,15H-ксантено[2,3,4-ij: 5,6,7-i′j′]дихинолизин-18-ий, 9-[2-(или 4)-[[[6-[2,5-диоксо-1-пирролидинил)окси]-6-оксогексил]амино]сульфонил]-4-(или 2)-сульфофенил]-2,3,6,7,12,13,16,17-октагидро-внутренняя соль (TR или техасский красный); или красители BODIPYTM. В некоторых случаях зонд предусматривает FAM в качестве метки-красителя.

[0097] В некоторых случаях описанные в настоящем документе праймеры и/или зонды для выявления целевой нуклеиновой кислоты применяют в реакции амплификации. В некоторых случаях реакция амплификации представляет собой qPCR. Иллюстративная qPCR представляет собой способ, в котором используется анализ TaqMan™. Неограничивающие примеры пар праймеров, пригодных для выявления одного или более описанных в настоящем документе полиморфизмов, представлены в **таблице 6** ниже.

Таблица 6. Иллюстративные последовательности праймеров.

rsID	Прямой праймер	Обратный праймер	Wt_Probe_Hex	Mut_Probe_FAM
rs6478109	TGCTTCTGGAAGTGAAAGT (SEQ ID NO: 364101)	TGAGGTTCAAAATGACAGAGG (SEQ ID NO: 364111)	TG+C +AG+A +T+TG GGA (SEQ ID NO: 364121)	TG+C +AGG +TTG GGA (SEQ ID NO: 364131)

rsID	Прямой праймер	Обратный праймер	Wt_Probe_Hex	Mut_Probe_FAM
rs1892231	GTCATCATCGCTTTCATGTG (SEQ ID NO: 364102)	TTT TCA ATG CAC AGA TTT AAG GA (SEQ ID NO: 364112)	AT +T+TG +G+A+A AGGG+AA (SEQ ID NO: 364122)	ATT TGG +C+A+A GGG AA (SEQ ID NO: 364132)
rs7935393	CTGGATGCTCACAGGTTTG (SEQ ID NO: 364103)	CCT AAG GAG ACT TTT AGT TCT AAG (SEQ ID NO: 364113)	AG+A A+T+A +CA+C A+AG GA (SEQ ID NO: 364123)	T+AG +AA+T +C+C+A CAA (SEQ ID NO: 364133)
rs7278257	AGTCCCTGTTCTGAATCCTCT (SEQ ID NO: 364104)	ATGGGGAACGTTGTGGCAG (SEQ ID NO: 364114)	TC+C +TA+G +C+G+A TA (SEQ ID NO: 364124)	T+C+C TA+G +G+GA TA (SEQ ID NO: 364134)
rs2070557	CTT TTT GTC TCC TAC CTC AGA GG (SEQ ID NO: 364105)	CGG CAG CCA GAC AGG TAA (SEQ ID NO: 364115)	CGG GC+A +C+AG C+TC (SEQ ID NO: 364125)	TCG GGC +TC+A GC+T C (SEQ ID NO: 364135)
rs9806914	ATAAGAACCTCTGCTGCACA (SEQ ID NO: 364106)	ACAGAGGCAGTATAGCACAG (SEQ ID NO: 364116)	A+GT +GAT T+G+A +CT+C AA (SEQ ID NO: 364126)	AGT GAT T+G+G +CTC AA (SEQ ID NO: 364136)
rs16901748	TTGGGAATCAGATAGGTGCA (SEQ ID NO: 364107)	ATC AAG TCA CAA CTG CCA GA (SEQ ID NO: 364117)	C+CA TTA A+A+G +T+CA +GA (SEQ ID NO: 364127)	A+C+C ATT AA+A +T+T+C AGA (SEQ ID NO: 364137)
rs56124762	AAA CAG GAA CAG GCT GGT TC (SEQ ID NO: 364108)	GCTCTGCCTTCACATTTCTG (SEQ ID NO: 364118)	TAG +T+T+A +A+G+C CCAT (SEQ ID NO: 364128)	TAG T+T+A +G+GC CCA (SEQ ID NO: 364138)
rs2070558	CCAAGCCAGTCCCAGTAG (SEQ ID NO: 364109)	AAT GAC CAG ATC CAA ATG AGG (SEQ ID NO: 364119)	AGG GAC +C+G+C TGA (SEQ ID NO: 364129)	AGG GAC +C+A+C +TGA (SEQ ID NO: 364139)
rs2070561	TTG GCA AGG TTT CAG GTT TG (SEQ ID NO: 364110)	GTC CCC TGG TCT CCC TGT C (SEQ ID NO: 364120)	CGG T+G+C +T+TC GTC C	CGG TGC +C+TC GTC C (SEQ ID

rsID	Прямой праймер	Обратный праймер	Wt_Probe_Hex	Mut_Probe_FAM
			(SEQ ID NO: 364130)	NO: 364140)

«Wt_Probe_Hex» и «Mut_Probe_FAM» означают «Зонды_дикого типа_меченные репортерным красителем HEX» и «Мутантный_зонд_меченный репортерным красителем FAM» соответственно. "+" означает LNA-основания (запертые нуклеотиды), которые являются аналогами, модифицированными по 2'-O, 4'-C и образующими мостик. Такой мостик приводит к ограниченному спариванию оснований, давая возможность регулировать Tm для зондов по мере необходимости. Таким образом, + A, + T, + C или + G означают, что основания A, T, G или C добавлены к модифицированному остову.

[0098] В некоторых случаях qPCR предусматривает применение интеркалирующего красителя. Примеры интеркалирующих красителей включают SYBR green I, SYBR green II, SYBR gold, бромистый этидий, метиленовый синий, пиронин Y, DAPI, акридиновый оранжевый, Blue View или фикоэритрин. В некоторых случаях интеркалирующий краситель представляет собой SYBR.

[0099] В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты в анализе на основе амплификации составляет от около 5 до около 30 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет по меньшей мере около 5 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет не более чем около 30 циклов. В некоторых случаях число циклов амплификации для выявления целевой нуклеиновой кислоты составляет от около 5 до около 10, от около 5 до около 15, от около 5 до около 20, от около 5 до около 25, от около 5 до около 30, от около 10 до около 15, от около 10 до около 20, от около 10 до около 25, от около 10 до около 30, от около 15 до около 20, от около 15 до около 25, от около 15 до около 30, от около 20 до около 25, от около 20 до около 30 или от около 25 до около 30 циклов.

[0100] Согласно одному аспекту представленные в настоящем документе способы определения наличия, отсутствия и/или количества последовательности нуклеиновой кислоты, соответствующей конкретному генотипу, предусматривают реакцию амплификации, такую как qPCR. В иллюстративном способе генетический материал получают из образца от субъекта, например, образца крови или сыворотки крови. Согласно определенным вариантам осуществления, в которых экстрагируют нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты экстрагируют с применением любой методики, которая не влияет негативным образом на последующий анализ. Согласно определенным вариантам

осуществления в такой методике используют осаждение спиртом с применением этанола, метанола или изопропилового спирта. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют фенол, хлороформ или любую их комбинацию. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют хлористый цезий. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют ацетат натрия, калия или аммония или любую другую соль, обычно применяемую для осаждения ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике используют систему очистки нуклеиновых кислот с применением колонки или смолы, как, например, таковые, которые обычно имеются в продаже, при этом одним из неограничивающих примеров является набор для выделения бактериальной геномной ДНК GenElute, доступный от Sigma Aldrich. Согласно определенным вариантам осуществления после экстракции нуклеиновую кислоту хранят в воде, Tris-буфере или Tris-EDTA-буфере до проведения последующего анализа. Согласно иллюстративному варианту осуществления материал в виде нуклеиновой кислоты экстрагируют в воде. В некоторых случаях экстракция не предусматривают очистку нуклеиновой кислоты.

[0101] В иллюстративном qPCR-анализе образец нуклеиновой кислоты объединяют с праймерами и зондами, специфическими в отношении целевой нуклеиновой кислоты, которая может присутствовать или может не присутствовать в образце, и ДНК-полимеразой. Реакцию амплификации осуществляют с использованием термоциклера, который нагревает и охлаждает образец для амплификации нуклеиновой кислоты и облучает образец на определенной длине волны с возбуждением флуорофора на зонде и детекцией испускаемой флуоресценции. В случае способов TaqMan™, зонд может быть гидролизуемым зондом, предусматривающим флуорофор и гаситель, который гидролизуется ДНК-полимеразой при гибридизации с целевой нуклеиновой кислотой. В некоторых случаях наличие целевой нуклеиновой кислоты определяется, когда число циклов амплификации для достижения порогового значения составляет менее 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21 или 20 циклов.

[0102] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 1. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G»

или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 1, является достаточным для выявления полиморфизма в rs11897732.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 2. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 2, является достаточным для выявления полиморфизма в rs6740739.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, предусматривающих аллель «G» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 3. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 3, является достаточным для выявления полиморфизма в rs17796285.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 4. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 4, является достаточным для выявления полиморфизма в rs7935393.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах

SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 5. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 5, является достаточным для выявления полиморфизма в rs12934476.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 6. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 6, является достаточным для выявления полиморфизма в rs12457255.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, предусматривающих аллель «A» или «T» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 7. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «T» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 7, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2070557.

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 8. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A»

или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 8, является достаточным для выявления полиморфизма в rs4246905.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 9. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 9, является достаточным для выявления полиморфизма в rs10974900.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 10. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 10. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 10, является достаточным для выявления полиморфизма в rs12434976.

[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 11. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 11, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 11. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 11, является достаточным для выявления полиморфизма в rs16901748.

[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах

SEQ ID NO: 12. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 12, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 12. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 12, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2815844.

[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 13. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 13, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 13. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 13, является достаточным для выявления полиморфизма в rs889702.

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 14. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 14, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 14. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 14, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2409750.

[0116] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 15, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 15. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A»

или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 15, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1541020.

[0117] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 16, предусматривающих аллель «T» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 16. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «T» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 16, является достаточным для выявления полиморфизма в rs4942248.

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 17. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 17, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 17. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 17, является достаточным для выявления полиморфизма в rs12934476.

[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 18. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 18. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 18, является достаточным для выявления полиморфизма в rs12457255.

[0120] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 19, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах

SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 19, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 19. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 19, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2297437.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 20, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 20, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 20. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 20, является достаточным для выявления полиморфизма в rs41309367.

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 21, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 21, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 21. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 21, является достаточным для выявления полиморфизма в rs10733509.

[0123] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 22, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 22, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 22. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G»

или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 22, является достаточным для выявления полиморфизма в rs10750376.

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 23, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 23, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 23. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 23, является достаточным для выявления полиморфизма в rs10932456.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 24, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 24. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 24, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 24. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 24, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1326860.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 25, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 25. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 25, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1528663.

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 26, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в

пределах SEQ ID NO: 26. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 26, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1892231.

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 27, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 27. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 27, является достаточным для выявления полиморфизма в rs951279.

[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 28, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 28. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 28, является достаточным для выявления полиморфизма в rs9806914.

[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 29. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 29, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 29. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 29, является достаточным для выявления полиморфизма в rs7935393.

[0131] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота

представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 30, предусматривающих аллель «G» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 30. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 30, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1690492.

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 31, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 31. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 31, является достаточным для выявления полиморфизма в rs420726.

[0133] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 32, предусматривающих аллель «T» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 32. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «T» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 32, является достаточным для выявления полиморфизма в rs7759385.

[0134] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 33, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 33, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в

пределах SEQ ID NO: 33. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 33, является достаточным для выявления полиморфизма в rs10974900.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 34, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 34. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 34, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 34. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 34, является достаточным для выявления полиморфизма в rs1326860.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 35, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 35. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 35, предусматривающих аллель «C» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 35. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 35, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2548147.

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 36, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 36. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 36, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 36. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 36, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2815844.

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота

представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 37, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 37, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 37. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «G» или «A» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 37, является достаточным для выявления полиморфизма в rs889702.

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 38, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 38. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 38, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 38. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 38, является достаточным для выявления полиморфизма в rs9806914.

[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 39, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 39. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 39, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 39. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 39, является достаточным для выявления полиморфизма в rs6478109.

[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 40. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 40, предусматривающих аллель «C» или «G» в положении нуклеотида 501 в

пределах SEQ ID NO: 40. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «C» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 40, является достаточным для выявления полиморфизма в rs7278257.

[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 41, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 41. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 41, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 41. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 41, является достаточным для выявления полиморфизма в rs11221332.

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 57. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 57, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 57. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 57, является достаточным для выявления полиморфизма в rs56124762.

[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 58. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 58, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 58. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «A» или «G» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 58, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2070558.

[0145] Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота

представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, предусматривающих неэталонный аллель в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 59. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 59, предусматривающих аллель «T» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 59. Согласно некоторым вариантам осуществления выявление по меньшей мере 10 смежных молекул нуклеиновой кислоты, предусматривающих аллель «T» или «C» в положении нуклеотида 501 в пределах SEQ ID NO: 59, является достаточным для выявления полиморфизма в rs2070561.

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления одну целевую нуклеиновую кислоту (например, полиморфизм) выявляют с помощью раскрытых в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления выявляют по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 целевых нуклеиновых кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 целевых нуклеиновых кислот выявляют в рамках одного мультиплексного анализа. Согласно некоторым вариантам осуществления, если в образце от субъекта выявляют 4 целевых нуклеиновых кислоты, определяют 4 уникальные комбинации 3 полиморфизмов. Согласно неограничивающему примеру, образец (например, крови или плазмы крови), полученный у субъекта, приводят в контакт с 4 парами праймеров, причем каждая пара праймеров отдельно адаптирована для амплификации rs6487109, rs56124762, rs1892231 и rs16901748 соответственно. Положительный, отрицательный или неопределенный профиль TNFSF15 может зависеть, по меньшей мере частично, от того, какая из комбинаций 3 полиморфизмов выявлена в образце, и/или от того, является генотип гетерозиготным или гомозиготным по полиморфизму. В этом примере анализ 4 полиморфизмов означает, что в образце пациента может быть выявлено в общей сложности 4 уникальных набора из 3 полиморфизмов, которые представляют собой rs6478109, rs56124762, rs1892231; rs6478109, rs56124762, rs16901748; rs6478109, rs1892231, rs16901748; и rs56124762, rs1892231, rs16901748. Каждый выявляемый полиморфизм может быть гетерозиготным или гомозиготным.

[0147] Для реализации на практике представленных в настоящем документе способов и систем генетический материал можно экстрагировать из полученного у субъекта образца, например, образца крови или сыворотки крови. Согласно определенным вариантам осуществления, в которых экстрагируют нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты экстрагируют с применением любой методики, которая не влияет негативным образом на последующий анализ. Согласно определенным вариантам осуществления в такой методике используют осаждение спиртом с применением этанола, метанола или

изопропилового спирта. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют фенол, хлороформ или любую их комбинацию. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют хлористый цезий. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике применяют ацетат натрия, калия или аммония или любую другую соль, обычно применяемую для осаждения ДНК. Согласно определенным вариантам осуществления в этой методике используют систему очистки нуклеиновых кислот с применением колонки или смолы, как, например, таковые, которые обычно имеются в продаже, при этом одним из неограничивающих примеров является набор для выделения бактериальной геномной ДНК GenElute, доступный от Sigma Aldrich. Согласно определенным вариантам осуществления после экстракции нуклеиновую кислоту хранят в воде, Tris-буфере или Tris-EDTA-буфере до проведения последующего анализа. Согласно иллюстративному варианту осуществления материал в виде нуклеиновой кислоты экстрагируют в воде. В некоторых случаях экстракция не предусматривают очистку нуклеиновой кислоты. Согласно определенным вариантам осуществления РНК можно экстрагировать из клеток с применением методик экстракции РНК, включая, например, применение кислой экстракции с фенолом/гуанидинтиоцианатом (RNAzol B; Biogenesis), наборов для получения РНК RNeasy (Qiagen) или PAXgene (PreAnalytix, Швейцария).

[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления способы выявления наличия, отсутствия или уровня целевого белка (например, биомаркера) в полученном у субъекта образце включают выявление активности или экспрессии белка. Согласно некоторым вариантам осуществления целевой белок представляет собой TL1A или партнер TL1A по связыванию, такой как рецептор 3, содержащий домен смерти (DcR3). Целевой белок можно выявлять путем применения анализа на основе антител, в котором используют антитело, специфическое в отношении целевого белка. Согласно некоторым вариантам осуществления в способах выявления на основе антител используют антитело, которое связывается с любой областью целевого белка. Иллюстративный способ анализа предусматривает осуществление ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA). ELISA-анализ может представлять собой ELISA формата «сэндвич» или прямой ELISA. Другой иллюстративный способ анализа предусматривает одномолекулярную матрицу, например, Simoa. Другие иллюстративные способы выявления включают иммуногистохимический анализ и иммунохроматографический анализ. Дополнительные иллюстративные способы выявления целевого белка включают без ограничения гель-электрофорез, капиллярный электрофорез, высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC), тонкослойную хроматографию (TLC), гипердиффузионную

хроматографию и т. д. или различные иммунологические способы, как, например, реакции преципитации в растворе или в геле, иммунодиффузию (одинарную или двойную), иммуноэлектрофорез, радиоиммунологический анализ (RIA), иммунофлюоресцентные анализы и вестерн-блоттинг. Согласно некоторым вариантам осуществления в таких способах, как вестерн-блот или иммунофлюоресцентные методики, применяют антитела или фрагменты антител для выявления экспрессируемых белков. В случае вестерн-блота и иммунофлюоресцентных методик антитело или белок могут быть иммобилизованы на твердой подложке. Подходящие твердофазные подложки или носители включают любую подложку, способную связывать антиген или антитело. Иллюстративные подложки или носители включают стекло, полистирол, полипропилен, полиэтилен, декстран, нейлон, амилазы, природные и модифицированные формы целлюлозы, полиакриламиды, габбро и магнетит.

[0149] В некоторых случаях целевой белок можно выявлять путем выявления связывания между целевым белком и партнером по связыванию целевого белка. Неограничивающие примеры партнеров TL1A по связыванию включают DcR3 и член 25 суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNR25). Иллюстративные способы анализа белок-белкового связывания предусматривают осуществление анализа in vivo или in vitro, или ex vivo. В некоторых случаях способ анализа предусматривает такой анализ, как коиммунопреципитация (ко-IP), анализ на основе соосаждения, анализ взаимодействия белков с перекрестным связыванием, анализ взаимодействия белков с переносом метки или фар-вестерн-блот, FRET-анализ, включая, например, FRET-FLIM, анализ на основе дрожжевой двухгибридной системы, BiFC или анализ с применением расщепленной люциферазы.

[0150] В настоящем документе раскрыты способы выявления наличия или уровня одного или более серологических маркеров в полученном у субъекта образце. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более серологических маркеров предусматривают антитело к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитело к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитело к порину C наружной мембраны E. coli C (антитело к OmpC), антитело к хитину, антитело к pANCA, антитело к I2 и антитело к флагеллину Cbir1. Согласно некоторым вариантам осуществления антитела предусматривают иммуноглобулин A (IgA), иммуноглобулин G (IgG), иммуноглобулин E (IgE) или иммуноглобулин M (IgM), иммуноглобулин D (IgD) или их комбинацию. Для выявления наличия, отсутствия или уровня серологического маркера можно применять любой подходящий способ выявления целевого белка или биомаркера, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления наличие или уровень одного

или более серологических маркеров выявляют с применением ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA), одномолекулярной матрицы (Simoa), иммуногистохимического анализа, секвенирования внутренних транскрибируемых спейсеров (ITS) или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления ELISA представляет собой ELISA в отношении фиксированных лейкоцитов. Согласно некоторым вариантам осуществления ELISA представляет собой ELISA в отношении фиксированных нейтрофилов. ELISA в отношении фиксированных лейкоцитов или нейтрофилов может быть пригодным для выявления определенных серологических маркеров, как, например, таковых, описанных в Saxon et al., A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease, J. Allergy Clin. Immuno. 86:2; 202-210 (August 1990). Согласно некоторым вариантам осуществления единицы ELISA (EU) применяют для определения положительной реакции в отношении наличия или уровня серологического маркера (например, положительной серологической реакции), что соответствует процентной доле стандартного или эталонного значения. Согласно некоторым вариантам осуществления стандарт предусматривает смешанную сыворотку, полученную от хорошо охарактеризованной популяции пациентов (например, с диагностированным таким же заболеванием или состоянием, что и таковое, которое имеется или предполагается у субъекта), описанных как таковые, у которых выявлена положительная серологическая реакция в отношении представляющего интерес серологического маркера. Согласно некоторым вариантам осуществления контрольное или эталонное значение предусматривает 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 EU. В некоторых случаях показатели суммы квартилей рассчитывают с применением, например, способов, описанных в Landers C J, Cohavy O, Misra R. et al., Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. Gastroenterology (2002)123:689–699.

Способы лечения

[0151] В настоящем документе раскрыты способы лечения заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния у субъекта, предусматривающие введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или более терапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств вводят субъекту отдельно (например, в виде отдельной терапии). Согласно некоторым вариантам осуществления одно или более терапевтических средств вводят в комбинации с дополнительным средством. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство является терапией первой линии для заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство

является терапией второй линий, третьей линии или четвертой линии для заболевания или состояния.

Терапевтические средства

[0152] Представленные в настоящем документе аспекты относятся к способам лечения воспалительного, фибростенотического или фиброзирующего заболевания или состояния у субъекта путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии члена 15 суперсемейства TNF (TL1A) субъекту, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлен соответствующий генотип. В некоторых случаях белок TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в любой из SEQ ID NO: 50-52. В некоторых случаях белок TL1A содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере или около 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 50-52. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A является эффективным для ингибирования связывания TL1A-DR3. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор активности или экспрессии TL1A предусматривает аллостерический модулятор TL1A. Аллостерический модулятор TL1A может опосредованно влиять на эффекты TL1A в отношении DR3 или TR6/DcR3 в отношении TL1A или DR3. Ингибитор активности или экспрессии TL1A может представлять собой прямой ингибитор или непрямой ингибитор. Неограничивающие примеры ингибитора экспрессии TL1A включают ингибиторы трансляции РНК в белок TL1A, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на мРНК TNFSF15 (такие как miRNA или siRNA), эпигенетическое редактирование (как, например, целенаправленное воздействие на ДНК-связывающий домен TNFSF15 или посттрансляционные модификации гистоновых хвостов и/или молекул ДНК). Неограничивающие примеры ингибитора активности TL1A включают антагонисты рецепторов TL1A (DR3 и TR6/DcR3), антагонисты антигена TL1A и антагонисты продуктов экспрессии генов, вовлеченных в развитие TL1A-опосредованного заболевания. Антагонисты, как раскрыто в настоящем документе, могут включать без ограничения антитело к TL1A, TL1A-связывающий фрагмент антитела или малую молекулу. Малая молекула может представлять собой малую молекулу, которая связывается с TL1A или DR3. Антитело к TL1A может быть моноклональным или поликлональным. Антитело к TL1A может быть гуманизированным или химерным. Антитело к TL1A может представлять собой слитый белок. Антитело к TL1A может представлять собой блокирующее антитело к TL1A. Блокирующее антитело блокирует связывание между двумя белками, например, лигандом и его рецептором. Следовательно, TL1A-блокирующее антитело включает антитело, которое препятствует связыванию TL1A

с рецепторами DR3 и/или TR6/DcR3. Согласно неограничивающему примеру, TL1A-блокирующее антитело связывается с DR3. Согласно другому примеру, TL1A-блокирующее антитело связывается с DcR3. В некоторых случаях антитело к TL1A представляет собой антитело к TL1A, которое специфически связывается с TL1A. В некоторых случаях антитело к TL1A специфически связывается с эпитопом белка TL1A, представленного в любой из SEQ ID NO: 50-52. В некоторых случаях белок TL1A содержит аминокислотную последовательность, которая на по меньшей мере или около 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентична любой из SEQ ID NO: 50-52. Антитело к TL1A может содержать одну или более из последовательностей антитела **таблицы 2A** или **таблицы 2B**. Антитело к DR3 может содержать аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 258-270, и аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85% идентична любой из SEQ ID NO: 271-275. Антитело к DR3 может содержать аминокислотную последовательность, содержащую домены HCDR1, HCDR2, HCDR3 любой из SEQ ID NO: 258-270 и домены LCDR1, LCDR2 и LCDR3 любой из SEQ ID NO: 271-275.

[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит тяжелую цепь, содержащую три определяющих комплементарность области: HCDR1, HCDR2 и HCDR3; и легкую цепь, содержащую три определяющих комплементарность области: LCDR1, LCDR2 и LCDR3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 109, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 110, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 111, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 112, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 113, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 114. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 115, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 116.

[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 117, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 118, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 119, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 120, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 121, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 122. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 123, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 124.

[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 125, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 126, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 127, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 128, LCDR2, содержащую

SEQ ID NO: 129, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 130. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 131, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 132.

[0156] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 133, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 134, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 135, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 139, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 140, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 141. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 136, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 137, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 138, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 139, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 140, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 141. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 142, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 143. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит тяжелую цепь, содержащую SEQ ID NO: 144. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит легкую цепь, содержащую SEQ ID NO: 145.

[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 146, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 147, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 148, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 149, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 150, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 151. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 152, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 153.

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 154, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 155, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 156, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 157, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 158, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 159. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 160, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 161.

[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 162, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 165, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 167, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 175. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 176. В

некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 177. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 178.

[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 162, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 165, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 168, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 179. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 180. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 181. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 171, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 182.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 162, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 165, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 167, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 175. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 176. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 177. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 178.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 162, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 165, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 168, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к

TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 179. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 180. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 181. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 172, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 182.

[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 163, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 166, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 167, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 175. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 176. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 177. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 178. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 179. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 180. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 181. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 173, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 182.

[0164] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 163, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 164, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 166, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 168, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 169, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 170. В некоторых случаях антитело к

TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 179. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 180. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 181. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 182. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 175. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 176. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 177. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 174, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 178.

[0165] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 183, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 184, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 185, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 186, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 187, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 188. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 189, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 194. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 189, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 195. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 189, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 196. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 189, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 197. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 190, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 194. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 190, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 195. В некоторых случаях

антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 190, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 196. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 190, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 197. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 191, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 194. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 191, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 195. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 191, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 196. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 191, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 197. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 192, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 194. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 192, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 195. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 192, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 196. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 192, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 197. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 193, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 194. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 193, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 195. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 193, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 196. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 193, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 197.

[0166] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 198, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 199, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 200, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 201, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 202, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 203. В некоторых случаях антитело к

TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 204, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 205. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 206, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 207. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 208, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 209. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 210, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 211. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 212, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 213. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 214, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 215. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 216, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 217. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 218, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 219. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 220, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 221. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 222, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 223. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 224, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 225. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 226, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 227.

[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 228, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 229, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 230, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 231, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 232, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 233. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 234, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 235.

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 236, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 237, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 238, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 239, LCDR2, содержащую

SEQ ID NO: 240, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 241. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 242, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 243.

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 246, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 247, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 248, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 249, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 250, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 251. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 244, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 245. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 252, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 253. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 254, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 255. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 256, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 257.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 276, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 277, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 278, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 279, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 280, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 281. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 282, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 283.

[0171] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 284, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 285, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 286, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 287, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 288, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 299. В некоторых случаях антитело к TL1A содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 290, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 291.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A100. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A101. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A102. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A103. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A104. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A105. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A

представляет собой A106. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A107. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A108. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A109. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A110. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A111. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A112. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A113. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A114. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A115. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A116. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A117. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A118. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A119. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A120. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A121. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A122. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A123. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A124. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A125. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A126. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A127. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A128. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A129. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A130. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A131. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A132. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A133. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A134. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A135. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A136. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A137. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A138. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A139. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A140. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A

представляет собой A141. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A142. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A143. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A144. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A145. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A146. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A147. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A148. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A149. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A150. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A151. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A152. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A153. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A154. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A155. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A156. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A157. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A158. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A159. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A160. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A161. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A162. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A163. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A164. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A165. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A166. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A167. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A168. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A169. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A170. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A171. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A172. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A173. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A174. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A175. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A

представляет собой A176. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A представляет собой A177.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A178. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A179. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A180. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A181. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A182. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A183. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A184. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A185. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A186. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A187. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A188. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A189. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A190. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A191. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A192. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A193. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A194. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A195. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A196. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A197. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A198. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A199. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A200. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A201. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A202. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A203. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A204. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A205. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A206. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A207. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A208. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A209. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет

собой A210. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A211. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A212. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A213. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A214. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A215. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A216. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A217. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A218. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A219. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A220. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A221. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A222. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A223. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A224. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A225. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A226. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A227. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A228. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A229. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A230. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A231. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A232. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A233. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A234. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A235. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A236. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A237. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A238. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A239. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A240. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A241. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к DR3 представляет собой A242.

[0174] В некоторых случаях антитело к TL1A связывается по меньшей мере с одним или более из тех же остатков TL1A человека, что и описанное в настоящем документе

антитело. Например, антитело к TL1A связывается по меньшей мере с одним или более из тех же остатков TL1A человека, что и антитело, выбранное из A100-A177. В некоторых случаях антитело к TL1A связывается с тем же эпитопом TL1A человека, что и антитело, выбранное из A100-A177. В некоторых случаях антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и антитело, выбранное из A100-A177.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к TL1A предусматривает любой из нижеследующих вариантов осуществления 1-547.

1. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую четыре каркасных области тяжелой цепи (HFR1, HFR2, HFR3 и HFR4) и три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), причем вариабельная область тяжелой цепи содержит:

(a) HFR1, выбранную из: (i) HFR1, содержащей SEQ ID NO: 100100, (ii) HFR1, содержащей SEQ ID NO: 100108, и (iii) HFR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 100100 и 100108, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) HFR2, выбранную из: (i) HFR2, содержащей SEQ ID NO: 100101, и (ii) HFR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100101 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(c) HFR3, выбранную из: (i) HFR3, содержащей SEQ ID NO: 100102, (ii) HFR3, содержащей SEQ ID NO: 100109, и (iii) HFR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 100102 и 100109, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(d) HFR4, выбранную из: (i) HFR4, содержащей SEQ ID NO: 100103, и (ii) HFR4, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100103 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(e) HCDR1, выбранную из: (i) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 1009, (ii) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 100150, причем X_1 выбрана из D и E, X_2 выбрана из I, P и V, X_3 выбрана из G, Q, S и V, X_4 выбрана из F и Y и X_5 выбрана из I и M, (iii) HCDR1, выбранной из SEQ ID NO: 100200-100295, и (iv) HCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1009, 100150 и 100200-100295, аминокислотами в количестве до

пяти, четырех, трех или двух,

(f) HCDR2, выбранную из: (i) HCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10012, и (ii) HCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(g) HCDR3, выбранную из (i) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10015, (ii) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100152, причем X_1 выбрана из L и M и X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, V, W и Y, (iii) HCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100296-100314, и (iv) HCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10015, 100152 и 100296-100314, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую четыре каркасных области легкой цепи (LFR1, LFR2, LFR3 и LFR4) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), причем вариабельная область легкой цепи содержит:

(a) LFR1, выбранную из: (i) LFR1, содержащей SEQ ID NO: 100104, и (ii) LFR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100104 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) LFR2, выбранную из: (i) LFR2, содержащей SEQ ID NO: 100105, и (ii) LFR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100105 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(c) LFR3, выбранную из: (i) LFR3, содержащей SEQ ID NO: 100106, (ii) LFR3, содержащей SEQ ID NO: 100110, и (iii) LFR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 100106 и 100110, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(d) LFR4, выбранную из: (i) LFR4, содержащей SEQ ID NO: 100107, и (ii) LFR4, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100107 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(e) LCDR1, выбранную из: (i) LCDR1, содержащей SEQ ID NO: 10018, и (ii) LCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(f) LCDR2, выбранную из: (i) LCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10021, и (ii) LCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(g) LCDR3, выбранную из (i) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10024, (ii) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100155, причем X_1 выбрана из Q и N, X_2 выбрана из D, E,

H, N, Q и S, X_3 выбрана из A и G и X_4 выбрана из D, F, K, N, R, S и T, (iii) LCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100315-100482, и (iv) LCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10024, 100155 и 100315-100482, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

2. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100100.

3. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108.

4. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100100 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

5. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100108 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

6. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101.

7. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где HFR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100101 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

8. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где HFR3 содержит SEQ ID NO: 100102.

9. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109.

10. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где HFR3 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100102 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

11. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где HFR3 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100109 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

12. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103.

13. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где HFR4 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100103 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

14. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009.

15. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150.

16. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 15, где X_1 представляет собой E.

17. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 15 или варианту осуществления 16, где X_2 выбрана из P и V.

18. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 15-17, где X_3 выбрана из G, S и V.

19. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 15-18, где X_4 представляет собой F.

20. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 15-19, где X_5 представляет собой I.

21. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100200-100295.

22. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012.

23. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

24. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015.

25. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152.

26. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 25, где X_1 представляет собой M.

27. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 25 или варианту осуществления 26, где X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, W и Y.

28. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где HCDR3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100296-100314.

29. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где LFR1 содержит SEQ ID NO: 100104.

30. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-28, где LFR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100104 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

31. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105.

32. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-30, где LFR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100105 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

33. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106.

34. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где LFR3 содержит SEQ ID NO: 100110.

35. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где LFR3 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100106 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

36. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-32, где LFR3 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100110 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

37. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107.

38. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-36, где LFR4 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 100107 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или

двух.

39. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018.

40. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-38, где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

41. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-40, где LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021.

42. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-40, где LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

43. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-42, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

44. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-42, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

45. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 44, где X_1 представляет собой N.

46. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 44 или варианту осуществления 45, где X_2 выбрана из D, E, H, N и Q.

47. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 44-46, где X_3 представляет собой A.

48. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 44-47, где X_4 выбрана из D, F, K, R, S и T.

49. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-42, где LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100315-100482.

50. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100100, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100102, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106 и LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107.

51. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO:

100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100110 и LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107.

52. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106 и LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107.

53. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1 и 50-52, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

54. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1 и 50-52, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

55. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100100, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100102, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

56. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100100, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100102, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

57. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI

содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100110, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

58. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100110, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

59. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

60. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 1, где HFR1 содержит SEQ ID NO: 100108, HFR2 содержит SEQ ID NO: 100101, HFR3 содержит SEQ ID NO: 100109, HFR4 содержит SEQ ID NO: 100103, LFRI содержит SEQ ID NO: 100104, LFR2 содержит SEQ ID NO: 100105, LFR3 содержит SEQ ID NO: 100106, LFR4 содержит SEQ ID NO: 100107, HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

61. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой D.

62. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой E.

63. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-62, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

64. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-62, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой P.

65. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-62, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

66. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-65, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой G.

67. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-65, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Q.

68. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-65, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой S.

69. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-65, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

70. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-69, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой F.

71. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-69, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Y.

72. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-71, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

73. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-71, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой M.

74. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-73, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

75. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-73, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

76. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой E.

77. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой I.

78. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой K.

79. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

80. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

81. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Q.

82. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой T.

83. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой V.

84. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой W.

85. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-75, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Y.

86. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-85, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

87. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-85, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

88. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

89. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой E.

90. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой H.

91. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

92. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

93. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-87, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

94. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-93, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой A.

95. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-93, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой G.

96. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

97. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой F.

98. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой K.

99. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

100. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой R.

101. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

102. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1, 54, 56, 58 и 60-95, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой T.

103. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-102, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

104. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 103, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

105. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 104, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

106. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-105, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

107. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-106, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DcR3 с TL1A человека.

108. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-107, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

109. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-108, содержащие CH1-домен человека.

110. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 1-109, содержащие CH2-домен человека.

111. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 110, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

112. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 1-111, содержащие CH3-домен человека.

113. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 1-112 и фармацевтически приемлемый носитель.

114. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 1-113.

115. Способ согласно варианту осуществления 114, в котором воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

116. Способ согласно варианту осуществления 115, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

117. Способ согласно варианту осуществления 116, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

118. Способ согласно варианту осуществления 116 или варианту осуществления 117, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

119. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую четыре каркасных области тяжелой цепи (HFR1, HFR2, HFR3 и HFR4), содержащие SEQ ID NO: 100100-100103, и три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащие:

(a) HCDR1, выбранную из: (i) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 1009, (ii) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 100150, причем X_1 выбрана из D и E, X_2 выбрана из I, P и V, X_3 выбрана из G, Q, S и V, X_4 выбрана из F и Y и X_5 выбрана из I и M, (iii) HCDR1, выбранной из SEQ ID NO: 100200-100295, и (iv) HCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1009, 100150 и 100200-100295, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) HCDR2, выбранную из: (i) HCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10012, и (ii) HCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID

NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) HCDR3, выбранную из (i) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10015, (ii) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100152, причем X_1 выбрана из L и M и X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, V, W и Y, (iii) HCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100296-100314, и (iv) HCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10015, 100152 и 100296-100314, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую четыре каркасных области легкой цепи (LFR1, LFR2, LFR3 и LFR4), содержащие SEQ ID NO: 100104-100107, и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащие:

(a) LCDR1, выбранную из: (i) LCDR1, содержащей SEQ ID NO: 10018, и (ii) LCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) LCDR2, выбранную из: (i) LCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10021, и (ii) LCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) LCDR3, выбранную из (i) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10024, (ii) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100155, причем X_1 выбрана из Q и N, X_2 выбрана из D, E, H, N, Q и S, X_3 выбрана из A и G и X_4 выбрана из D, F, K, N, R, S и T, (iii) LCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100315-100482, и (iv) LCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10024, 100155 и 100315-100482, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

120. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009.

121. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150.

122. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 121, где X_1 представляет собой E.

123. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 121 или варианту осуществления 122, где X_2 выбрана из P и V.

124. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 121-123, где X_3 выбрана из G, S и V.

125. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 121-124, где X_4 представляет собой F.

126. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 121-125, где X_5 представляет собой I.

127. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100200-100295.

128. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-127, где HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012.

129. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-127, где HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

130. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-129, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015.

131. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-129, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152.

132. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 131, где X_1 представляет собой M.

133. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 131 или варианту осуществления 132, где X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, W и Y.

134. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-129, где HCDR3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100296-100314.

135. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-134, где LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018.

136. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-134, где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

137. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-136, где LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021.

138. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-136, где LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех,

трех или двух.

139. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-138, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

140. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-138, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

141. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 140, где X_1 представляет собой N.

142. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 140 или варианту осуществления 141, где X_2 выбрана из D, E, H, N и Q.

143. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 140-142, где X_3 представляет собой A.

144. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 140-143, где X_4 выбрана из D, F, K, R, S и T.

145. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-138, где LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100315-100482.

146. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

147. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

148. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 147, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой D.

149. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 119 или варианту осуществления 147, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой E.

150. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-149, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

151. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-149, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой P.

152. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 119, 147-149, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

153. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-152, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой G.

154. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-152, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Q.

155. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-152, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой S.

156. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-152, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

157. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-156, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой F.

158. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-156, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Y.

159. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-158, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

160. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-158, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой M.

161. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-160, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

162. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-160, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

163. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой E.

164. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой I.

165. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой K.

166. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

167. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

168. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Q.

169. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой T.

170. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой V.

171. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой W.

172. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-162, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Y.

173. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-172, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

174. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-172, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

175. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

176. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой E.

177. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой H.

178. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

179. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

180. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-174, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

181. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-180, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой A.

182. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-180, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой G.

183. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

184. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой F.

185. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой K.

186. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

187. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой R.

188. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

189. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119, 147-182, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой T.

190. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-189, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

191. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 190, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

192. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 191, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

193. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-192, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

194. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-193, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DcR3 с TL1A человека.

195. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-194, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

196. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-195, содержащие CH1-домен человека.

197. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-196, содержащие CH2-домен человека.

198. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 197, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

199. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 119-198, содержащие CH3-домен человека.

200. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов

осуществления 119-199 и фармацевтически приемлемый носитель.

201. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 119-199.

202. Способ согласно варианту осуществления 201, в котором воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

203. Способ согласно варианту осуществления 202, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

204. Способ согласно варианту осуществления 203, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

205. Способ согласно варианту осуществления 203 или варианту осуществления 204, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

206. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую четыре каркасных области тяжелой цепи (HFR1, HFR2, HFR3 и HFR4), содержащие SEQ ID NO: 100108, 100101, 100109 и 100103 соответственно, и три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащие:

(a) HCDR1, выбранную из: (i) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 1009, (ii) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 100150, причем X_1 выбрана из D и E, X_2 выбрана из I, P и V, X_3 выбрана из G, Q, S и V, X_4 выбрана из F и Y и X_5 выбрана из I и M, (iii) HCDR1, выбранной из SEQ ID NO: 100200-100295, и (iv) HCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1009, 100150 и 100200-100295, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) HCDR2, выбранную из: (i) HCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10012, и (ii) HCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) HCDR3, выбранную из (i) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10015, (ii) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100152, причем X_1 выбрана из L и M и X_2 выбрана из E,

I, K, L, M, Q, T, V, W и Y, (iii) HCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100296-100314, и (iv) HCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10015, 100152 и 100296-100314, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую четыре каркасных области легкой цепи (LFR1, LFR2, LFR3 и LFR4), содержащие SEQ ID NO: 100104, 100105, 100110 и 100107 соответственно, и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащие:

(a) LCDR1, выбранную из: (i) LCDR1, содержащей SEQ ID NO: 10018, и (ii) LCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) LCDR2, выбранную из: (i) LCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10021, и (ii) LCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) LCDR3, выбранную из (i) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10024, (ii) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100155, причем X_1 выбрана из Q и N, X_2 выбрана из D, E, H, N, Q и S, X_3 выбрана из A и G и X_4 выбрана из D, F, K, N, R, S и T, (iii) LCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100315-100482, и (iv) LCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10024, 100155 и 100315-100482, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

207. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009.

208. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150.

209. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 208, где X_1 представляет собой E.

210. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 208 или варианту осуществления 209, где X_2 выбрана из P и V.

211. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 208-210, где X_3 выбрана из G, S и V.

212. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 208-211, где X_4 представляет собой F.

213. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 208-212, где X_5 представляет собой I.

214. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100200-100295.

215. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-214, где HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012.

216. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-214, где HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

217. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-216, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015.

218. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-216, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152.

219. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 218, где X_1 представляет собой M.

220. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 218 или варианту осуществления 219, где X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, W и Y.

221. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-220, где HCDR3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100296-100314.

222. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-221, где LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018.

223. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-221, где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

224. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-223, где LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021.

225. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-223, где LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

226. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-225, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

227. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-225, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

228. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 227, где X_1 представляет собой N.

229. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 227 или варианту осуществления 228, где X_2 выбрана из D, E, H, N и Q.

230. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 227-229, где X_3 представляет собой A.

231. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 227-230, где X_4 выбрана из D, F, K, R, S и T.

232. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 227-231, где LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100315-100482.

233. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

234. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

235. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206 или варианту осуществления 234, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой D.

236. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 206 или варианту осуществления 234, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой E.

237. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-236, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

238. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-236, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой P.

239. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-236, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

240. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-239, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой G.

241. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-239, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Q.

242. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-239, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой S.

243. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-239, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

244. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-243, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой F.

245. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-243, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Y.

246. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-245, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

247. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-245, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой M.

248. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-247, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

249. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-247, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

250. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой E.

251. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой I.

252. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой K.

253. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

254. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

255. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Q.

256. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой T.

257. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой V.

258. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой W.

259. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-249, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Y.

260. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-259, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

261. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-259, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

262. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

263. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой E.

264. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой H.

265. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

266. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

267. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-261, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

268. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-267, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой A.

269. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-267, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой G.

270. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

271. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой F.

272. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой K.

273. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

274. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой R.

275. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

276. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206, 234-269, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой T.

277. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-276, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

278. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 277, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

279. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 278, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

280. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-279, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

281. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-280, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DcR3 с TL1A человека.

282. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-281, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

283. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-282, содержащие CH1-домен человека.

284. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-283, содержащие CH2-домен человека.

285. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 284, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

286. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 206-285, содержащие CH3-домен человека.

287. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 206-286 и фармацевтически приемлемый носитель.

288. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного

количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 206-287.

289. Способ согласно варианту осуществления 288, в котором воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

290. Способ согласно варианту осуществления 289, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

291. Способ согласно варианту осуществления 290, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

292. Способ согласно варианту осуществления 290 или варианту осуществления 291, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

293. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую четыре каркасных области тяжелой цепи (HFR1, HFR2, HFR3 и HFR4), содержащие SEQ ID NO: 100108, 100101, 100109 и 100103 соответственно, и три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащие:

(a) HCDR1, выбранную из: (i) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 1009, (ii) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 100150, причем X_1 выбрана из D и E, X_2 выбрана из I, P и V, X_3 выбрана из G, Q, S и V, X_4 выбрана из F и Y и X_5 выбрана из I и M, (iii) HCDR1, выбранной из SEQ ID NO: 100200-100295, и (iv) HCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1009, 100150 и 100200-100295, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) HCDR2, выбранную из: (i) HCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10012, и (ii) HCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) HCDR3, выбранную из (i) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10015, (ii) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100152, причем X_1 выбрана из L и M и X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, V, W и Y, (iii) HCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100296-100314, и (iv) HCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10015, 100152 и

100296-100314, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую четыре каркасных области легкой цепи (LFR1, LFR2, LFR3 и LFR4), содержащие SEQ ID NO: 100104-100107, и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащие:

(a) LCDR1, выбранную из: (i) LCDR1, содержащей SEQ ID NO: 10018, и (ii) LCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) LCDR2, выбранную из: (i) LCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10021, и (ii) LCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) LCDR3, выбранную из (i) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10024, (ii) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100155, причем X_1 выбрана из Q и N, X_2 выбрана из D, E, H, N, Q и S, X_3 выбрана из A и G и X_4 выбрана из D, F, K, N, R, S и T, (iii) LCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100315-100482, и (iv) LCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10024, 100155 и 100315-100482, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

294. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009.

295. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150.

296. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 295, где X_1 представляет собой E.

297. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 295 или варианту осуществления 296, где X_2 выбрана из P и V.

298. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 295-297, где X_3 выбрана из G, S и V.

299. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 295-298, где X_4 представляет собой F.

300. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 295-299, где X_5 представляет собой I.

301. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293, где HCDR1 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100200-100295.

302. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-301, где HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012.

303. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-301, где HCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

304. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-303, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015.

305. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-303, где HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152.

306. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 305, где X_1 представляет собой M.

307. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 305 или варианту осуществления 306, где X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, W и Y.

308. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-303, где HCDR3 содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100296-100314.

309. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-308, где LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018.

310. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-308, где LCDR1 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

311. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-310, где LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021.

312. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-310, где LCDR2 содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

313. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-312, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

314. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-312, где LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

315. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту

осуществления 314, где X_1 представляет собой N.

316. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 314 или варианту осуществления 315, где X_2 выбрана из D, E, H, N и Q.

317. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 314-316, где X_3 представляет собой A.

318. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 314-317, где X_4 выбрана из D, F, K, R, S и T.

319. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 314-312, где LCDR3 содержит аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 100315-100482.

320. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 1009, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 10015, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 10024.

321. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

322. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293 или варианту осуществления 321, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой D.

323. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 293 или варианту осуществления 321, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой E.

324. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-323, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

325. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-323, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой P.

326. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-323, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

327. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-326, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой G.

328. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-326, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Q.

329. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 293, 321-326, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой S.

330. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-326, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

331. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-330, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой F.

332. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-330, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Y.

333. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-332, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

334. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-332, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой M.

335. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-334, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

336. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-334, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

337. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой E.

338. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой I.

339. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой K.

340. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

341. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

342. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Q.

343. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой T.

344. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой V.

345. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой W.

346. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-336, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Y.

347. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-346, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

348. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-346, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

349. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

350. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой E.

351. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой H.

352. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

353. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

354. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-348, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

355. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-354, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой A.

356. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-354, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой G.

357. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

358. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой F.

359. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой K.

360. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

361. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой R.

362. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

363. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293, 321-356, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой T.

364. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 293-363, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

365. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 364, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

366. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 365, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

367. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-366, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

368. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-367, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DcR3 с TL1A человека.

369. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-368, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

370. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-369, содержащие CH1-домен человека.

371. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-370, содержащие CH2-домен человека.

372. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 371, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

373. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 293-372, содержащие CH3-домен человека.

374. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 293-373 и фармацевтически приемлемый носитель.

375. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 293-373.

376. Способ согласно варианту осуществления 375, в котором воспалительное

заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

377. Способ согласно варианту осуществления 376, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

378. Способ согласно варианту осуществления 377, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

379. Способ согласно варианту осуществления 377 или варианту осуществления 378, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

380. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащие

(a) HCDR1, выбранную из: (i) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 1009, (ii) HCDR1, содержащей SEQ ID NO: 100150, причем X_1 выбрана из D и E, X_2 выбрана из I, P и V, X_3 выбрана из G, Q, S и V, X_4 выбрана из F и Y и X_5 выбрана из I и M, (iii) HCDR1, выбранной из SEQ ID NO: 100200-100295, и (iv) HCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1009, 100150 и 100200-100295, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) HCDR2, выбранную из: (i) HCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10012, и (ii) HCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10012 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) HCDR3, выбранную из (i) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10015, (ii) HCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100152, причем X_1 выбрана из L и M и X_2 выбрана из E, I, K, L, M, Q, T, V, W и Y, (iii) HCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100296-100314, и (iv) HCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10015, 100152 и 100296-100314, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащие:

(a) LCDR1, выбранную из: (i) LCDR1, содержащей SEQ ID NO: 10018, и (ii) LCDR1, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID

NO: 10018 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух,

(b) LCDR2, выбранную из: (i) LCDR2, содержащей SEQ ID NO: 10021, и (ii) LCDR2, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10021 аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух, и

(c) LCDR3, выбранную из (i) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 10024, (ii) LCDR3, содержащей SEQ ID NO: 100155, причем X_1 выбрана из Q и N, X_2 выбрана из D, E, H, N, Q и S, X_3 выбрана из A и G и X_4 выбрана из D, F, K, N, R, S и T, (iii) LCDR3, выбранной из SEQ ID NO: 100315-100482, и (iv) LCDR3, содержащей аминокислотную последовательность, которая отличается от последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 10024, 100155 и 100315-100482, аминокислотами в количестве до пяти, четырех, трех или двух.

381. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 380, где HCDR1 содержит SEQ ID NO: 100150, HCDR2 содержит SEQ ID NO: 10012, HCDR3 содержит SEQ ID NO: 100152, LCDR1 содержит SEQ ID NO: 10018, LCDR2 содержит SEQ ID NO: 10021 и LCDR3 содержит SEQ ID NO: 100155.

382. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой D.

383. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 380 или варианту осуществления 381, где X_1 SEQ ID NO: 100150 представляет собой E.

384. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-383, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

385. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-383, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой P.

386. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-383, где X_2 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

387. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-386, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой G.

388. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-386, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Q.

389. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-386, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой S.

390. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-386, где X_3 SEQ ID NO: 100150 представляет собой V.

391. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-390, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой F.

392. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-390, где X_4 SEQ ID NO: 100150 представляет собой Y.

393. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-392, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой I.

394. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-392, где X_5 SEQ ID NO: 100150 представляет собой M.

395. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-394, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

396. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-394, где X_1 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

397. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой E.

398. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой I.

399. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой K.

400. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой L.

401. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой M.

402. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Q.

403. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой T.

404. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой V.

405. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой W.

406. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-396, где X_2 SEQ ID NO: 100152 представляет собой Y.

407. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-406, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

408. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 380-406, где X_1 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

409. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

410. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой E.

411. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой H.

412. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

413. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой Q.

414. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-408, где X_2 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

415. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-414, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой A.

416. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-414, где X_3 SEQ ID NO: 100155 представляет собой G.

417. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой D.

418. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой F.

419. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой K.

420. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой N.

421. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой R.

422. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой S.

423. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-416, где X_4 SEQ ID NO: 100155 представляет собой T.

424. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-423, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

425. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту

осуществления 424, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

426. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 425, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

427. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-426, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

428. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-427, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DcR3 с TL1A человека.

429. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-428, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

430. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-429, содержащие CH1-домен человека.

431. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-430, содержащие CH2-домен человека.

432. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 431, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

433. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 380-432, содержащие CH3-домен человека.

434. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 380-433 и фармацевтически приемлемый носитель.

435. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 380-433.

436. Способ согласно варианту осуществления 435, в котором воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

437. Способ согласно варианту осуществления 436, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

438. Способ согласно варианту осуществления 437, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

439. Способ согласно варианту осуществления 437 или варианту осуществления 438, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

440. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054, и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 10053.

441. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 440, где вариабельная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 10052.

442. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 440, где вариабельная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 10054.

443. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-442, где X_1 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой D.

444. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-442, где X_1 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой E.

445. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-444, где X_2 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой I.

446. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-444, где X_2 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой P.

447. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-444, где X_2 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой V.

448. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-447, где X_3 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой G.

449. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 440-447, где X_3 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой Q.

450. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-447, где X_3 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой S.

451. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-447, где X_3 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой V.

452. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-451, где X_4 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой F.

453. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-451, где X_4 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой Y.

454. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-453, где X_5 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой I.

455. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-453, где X_5 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой M.

456. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-455, где X_6 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой L.

457. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-455, где X_6 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой M.

458. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой E.

459. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой I.

460. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой K.

461. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой L.

462. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой M.

463. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой Q.

464. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой T.

465. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой V.

466. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой W.

467. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-457, где X_7 SEQ ID NO: 10052 или SEQ ID NO: 10054 представляет собой Y.

468. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-467, где X_1 SEQ ID NO: 10053 представляет собой Q.

469. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-467, где X_1 SEQ ID NO: 10053 представляет собой N.

470. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой D.

471. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой E.

472. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой H.

473. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой N.

474. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой Q.

475. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-469, где X_2 SEQ ID NO: 10053 представляет собой S.

476. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-475, где X_3 SEQ ID NO: 10053 представляет собой A.

477. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-475, где X_3 SEQ ID NO: 10053 представляет собой G.

478. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой D.

479. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой F.

480. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой K.

481. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой N.

482. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой R.

483. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой S.

484. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-477, где X_4 SEQ ID NO: 10053 представляет собой T.

485. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10036 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

486. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10042.

487. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

488. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10044 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

489. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10043 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

490. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10045 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

491. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10046 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

492. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10047.

493. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10048.

494. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10049.

495. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10050.

496. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие: вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10051.

497. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-496, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека.

498. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 497, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент специфически связываются с TL1A человека с K_d 1×10^{-9} M или меньше.

499. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 498, где K_d измеряется с применением способа, выбранного из стандартного ELISA-анализа и SPR.

500. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-499, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют связывание DR3 с TL1A человека.

501. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-500, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент ингибируют

связывание DcR3 с TL1A человека.

502. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-501, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой гуманизированное антитело, антитело с привитыми CDR, химерное антитело, Fab, ScFv или их комбинацию.

503. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-502, содержащие CH1-домен человека.

504. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-503, содержащие CH2-домен человека.

505. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 504, где CH2-домен предусматривает по меньшей мере одну мутацию, выбранную из L234A, L235A и G237A, пронумерованных с применением Kabat.

506. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 440-505, содержащие CH3-домен человека.

507. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 440-506 и фармацевтически приемлемый носитель.

508. Способ лечения воспалительного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела или антигенсвязывающего фрагмента согласно любому из вариантов осуществления 440-506.

509. Способ согласно варианту осуществления 508, в котором воспалительное заболевание представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

510. Способ согласно варианту осуществления 509, в котором воспалительное заболевание кишечника предусматривает болезнь Крона.

511. Способ согласно варианту осуществления 510, в котором субъект был определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию антителами к TNF-альфа.

512. Способ согласно варианту осуществления 510 или варианту осуществления 511, в котором субъект был определен как таковой, у которого наблюдается фенотип заболевания, предусматривающий отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и пенетрацию или изолированную внутреннюю пенетрацию.

513. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело согласно любому из вариантов

осуществления 1-112, 119-199, 206-286, 293-373, 380-433 и 440-506.

514. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10036 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

515. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10042.

516. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи SEQ ID NO: 10040 и вариабельную область легкой цепи SEQ ID NO: 10038.

517. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любом из SEQ ID NO: 554-564 или 574-577; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любом из SEQ ID NO: 565-568 или 578-581; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любом из SEQ ID NO: 569 или 570;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в любом из SEQ ID NO: 571-573 или 582-585.

518. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 559; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 567; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 573.

519. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 563; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 568; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 572.

520. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 555; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 566; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 572.

521. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 558; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 566; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 572.

522. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую:

(a) HCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 553;

(b) HCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 564; и

(c) HCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 568; и

вариабельную область легкой цепи, содержащую:

(d) LCDR1, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 569;

(e) LCDR2, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 488; и

(f) LCDR3, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в

SEQ ID NO: 572.

523. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HCDR1, HCDR2 и HCDR3 из любой из SEQ ID NO: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539 или 541; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из любой из SEQ ID NO: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538 или 540;

причем CDR определены по Kabat, Chothia или способу IMGT, или их комбинации.

524. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-523, содержащие каркасную область 1 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 545.

525. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-524, содержащие каркасную область 2 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 546.

526. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-525, содержащие каркасную область 3 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 547 или 586-588.

527. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-526, содержащие каркасную область 4 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 548.

528. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-527, содержащие каркасную область 1 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 549.

529. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-528, содержащие каркасную область 2 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 550.

530. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 517-529, содержащие каркасную область 3 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 551.

531. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-530, содержащие каркасную область 4 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 552.

532. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-531, содержащие:

(a) каркасную область 1 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 545;

(b) каркасную область 2 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 546;

(c) каркасную область 3 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 547 или 586-588;

(d) каркасную область 4 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 548;

(e) каркасную область 1 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 549;

(f) каркасную область 2 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 550;

(g) каркасную область 3 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 551; и

(h) каркасную область 4 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 90% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 552.

533. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 532, содержащие:

(a) каркасную область 1 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 545;

(b) каркасную область 2 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 546;

(c) каркасную область 3 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 547 или 586-588;

(d) каркасную область 4 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 548;

(e) каркасную область 1 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 549;

(f) каркасную область 2 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 550;

(g) каркасную область 3 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 551; и

(h) каркасную область 4 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 95% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 552.

534. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 532, содержащие:

(a) каркасную область 1 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 545;

(b) каркасную область 2 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 546;

(c) каркасную область 3 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 547 или 586-588;

(d) каркасную область 4 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 548;

(e) каркасную область 1 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 549;

(f) каркасную область 2 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 550;

(g) каркасную область 3 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 551; и

(h) каркасную область 4 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 97% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 552.

535. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно варианту осуществления 532, содержащие:

(a) каркасную область 1 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 545;

(b) каркасную область 2 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 546;

(c) каркасную область 3 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 547 или 586-588;

(d) каркасную область 4 тяжелой цепи человека, которая по меньшей мере на

98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 548;

(e) каркасную область 1 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 549;

(f) каркасную область 2 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 550;

(g) каркасную область 3 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 551; и

(h) каркасную область 4 легкой цепи человека, которая по меньшей мере на 98% идентична таковой, изложенной в SEQ ID NO: 552.

536. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539 или 541; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538 или 540.

537. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 503; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 502.

538. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 511; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 510.

539. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 493; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 492.

540. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 501; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 500.

541. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с TL1A, содержащие:

(a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 515; и

(b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную SEQ ID NO: 514.

542. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-541, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент являются химерными или гуманизированными.

543. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-541, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент представляют собой IgG-антитело.

544. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-541, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают Fab, $F(ab)_2$, однодоменное антитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv) или наноантитело.

545. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов

осуществления 517-544, содержащие константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 542 или 543.

546. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-544, содержащие константную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 542.

547. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент согласно любому из вариантов осуществления 517-544, содержащие константную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, изложенную в SEQ ID NO: 544.

[0176] Согласно определенным вариантам осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат (a) вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 491, 493, 495, 497, 499, 501, 503, 505, 507, 509, 511, 513, 515, 517, 519, 521, 523, 525, 527, 529, 531, 533, 535, 537, 539 или 541; и (b) вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере на около 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичную любой из SEQ ID NO: 490, 492, 494, 496, 498, 500, 502, 504, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520, 522, 524, 526, 528, 530, 532, 534, 536, 538 или 540.

[0177] Неограничивающие способы определения того, связывается ли антитело к TL1A с той же областью, что и эталонное антитело, известны в данной области. Иллюстративный способ предусматривает анализ конкуренции. К примеру, способ предусматривает определение того, может ли эталонное антитело конкурировать за связывание между антителом и белком TL1A или его частью, или определение того, может ли антитело конкурировать за связывание между эталонным антителом и белком TL1A или его частью. Иллюстративные способы включают применение метода поверхностного плазмонного резонанса для оценки того, может ли антитело к TL1A конкурировать за связывание TL1A и другого антитела к TL1A. В некоторых случаях метод поверхностного плазмонного резонанса используют в анализе конкуренции.

Таблица 2A. Неограничивающие примеры антител к TL1A и к DR3 и их частей.

SEQ ID	Область антитела	Последовательность
109	HCDR1	GFTFSTYG
110	HCDR2	ISGTGRTT
111	HCDR3	TKERGDYYYG VFDY
112	LCDR1	QTISSW
113	LCDR2	AAS
114	LCDR3	QQYHRSWT
115	Вариабельная HC	EVQLLESGGG LVQPGKSLRL SCAVSGFTFS TYGMNWVRQA PGKGLEWVSS ISGTGRTTYH ADSVQGRFTV SRDNSKNILY LQMNSLRADD

		TAVYFCTKER GDYYYGVFDY WGQGTLVTVS S
116	Вариабельная LC	DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQTIS SWLAWYQQTP EKAPKLLIYA ASNLQSGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YHRSWTFGQG TKVEIT
117	HCDR1	GFTFSSYW
118	HCDR2	IKEDGSEK
119	HCDR3	AREDYDSYYK YGMDV
120	LCDR1	QSILYSSNNK NY
121	LCDR2	WAS
122	LCDR3	QQYYSTPFT
123	Вариабельная HC	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKEDGSEKNY VDSVKGRFTL SSDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARED YDSYYKYGMD VWGQGTAVIV SS
124	Вариабельная LC	DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSIL YSSNNKNYLA WYQQKPGQPP KLLIYWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVS VYYCQQYYST PFTFGPGTKV DIK
125	HCDR1	GGSFTGFY
126	HCDR2	INHRGNT
127	HCDR3	ASPFYDFWSG SDY
128	LCDR1	QSLVHSDGNT Y
129	LCDR2	KIS
130	LCDR3	MQATQFPLT
131	Вариабельная HC	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSFT GFYWSWIRQP PGKGLEWIGE INHRGNTNYN PSLKSRVTMS VDTSKNQFSL NMISVTAADT AMYFCASPFY DFWSGSDYWG QGTLVTVSS
132	Вариабельная LC	DIMLTQTPLT SPVTLGQPAS ISCKSSQSLV HSDGNTYLSW LQQRPGQPPR LLFYKISNRF SGVPDRFSGS GAGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCMQATQFP LTFGGGTKVE IK
133	HCDR1	GY(X1)F(X2)(X3)YGIS; X1 = P, S, D, Q, N; X2 = T, R; X3 = N, T, Y, H
134	HCDR2	WIS(X1)YNG(X2)(X3)(X4) YA(X5)(X6)(X7)QG; X1 = T, P, S, A; X2 = N, G, V, K, A; X3 = T, K; X4 = H, N; X5 = Q, R; X6 = K, M; X7 = L, H
135	HCDR3	ENYYGSG(X1)(X2)R GGMD(X3); X1 = S, A; X2 = Y, P; X3 = V, A, G
136	HCDR1	GYDFTYYGIS
137	HCDR2	WISTYNGNTH YARMLQG
138	HCDR3	ENYYGSGAYR GGMDV
139	LCDR1	RASQSVSSYL A
140	LCDR2	DASNRAT
141	LCDR3	QQRSNWPWT
142	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYDFT YYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISTYNGNTHY ARMLQGRVTM TTDTSTRTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREN YYGSGAYRGG MDVWGQGTTV TVSS
143	Вариабельная LC	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD

		ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQ GTKVEIK
144	HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYDFT YYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISTYNGNTHY ARMLQGRVTM TTDTSTRTAY MELRSLRSDD TAVYYCAREN YYGSGAYRGG MDVWGQGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCDKT HTCPPCPAPE AAGAPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG
145	LC	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPWTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
146	HCDR1	SRSYYWG
147	HCDR2	SIYYNGRTYY NPSLKS
148	HCDR3	EDYGDYGAFD I
149	LCDR1	RASQGISSAL A
150	LCDR2	DASSLES
151	LCDR3	QQFNSYPLT
152	Вариабельная HC	QLQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SRSYYWGWIR QPPGKGLEWI GSIYYNGRTY YNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARE DYGDYGAFDI WGQGTMVTVS S
153	Вариабельная LC	AIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SALAWYQQKP GKAPKLLIYD ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG GTKVEIK
154	HCDR1	TSNMGVV
155	HCDR2	HILWDDREYSNPALKS
156	HCDR3	MSRNYYGSSYVMDY
157	LCDR1	SASSSVNYMH
158	LCDR2	STSNLAS
159	LCDR3	HQWNNYGT
160	Вариабельная HC	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSNMGVVWIRQPPGKALE WLAHILWDD

		REYSNPALKSRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARMSRNY YGSSYVMD YWGQGTLVTVSS
161	Вариабельная LC	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSSVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYS TSNLASGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWNNYGTFGQGTKVEIKR
162	HCDR1	LYGMN
163	HCDR1	NYGMN
164	HCDR2	WINTYTGEPTYADDFKG
165	HCDR3	DTAMDYAMAY
166	HCDR3	DYGKYGDYYAMDY
167	LCDR1	KSSQNIVHSDGNTYLE
168	LCDR1	RSSQSIVHSNGNTYLD
169	LCDR2	KVSNRFS
170	LCDR3	FQGSHVPLT
171	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTLYGMNWVRQAPGQGLE WMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR DTAMDYAMAYWGQGTLVTVSS
172	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTLYGMNWVKQAPGKGLK WMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR DTAMDYAMAYWGQGTLVTVSS
173	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLE WMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCAR DYGKYGDYYAMDYWGQGTLVTVSS
174	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLK WMG WINTYTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCAR DYGKYGDYYAMDYWGQGTLVTVSS
175	Вариабельная LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSH VPLTFGGGTKVEIKR
176	Вариабельная LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSH VPLTFGQGTKVEIKR
177	Вариабельная LC	DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSH VPLTFGGGTKVEIKR
178	Вариабельная LC	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCKSSQNIVHSDGNTYLEWYLQKPGQSP KVLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSH VPLTFGGGTKVEIKR
179	Вариабельная LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSH VPLTFGGGTKVEIKR
180	Вариабельная LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWFQQRPGQSP RRLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSH VPLTFGQGTKVEIKR
181	Вариабельная LC	DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWYLQKPGQSP QLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSH VPLTFGGGTKVEIKR
182	Вариабельная LC	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLDWYLQKPGQSP KVLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYFCFQGSH VPLTFGGGTKLEIKR
183	HCDR1	GYTFTSSWMH
184	HCDR2	IHPNSGGT

185	HCDR3	ARGDYYGYVS WFAY
186	LCDR1	QNINVL
187	LCDR2	KAS
188	LCDR3	QQGQSYPYT
189	Вариабельная HC	QVQLQQPGSV LVRPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWAKQR PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY NEKFKGKATV DTSSSTAYVD LSSLTSEDSA VYYCARGDYY GYVSWFAYWG QGTLVTVSS
190	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRATL TVDTSSSTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
191	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRATM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
192	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWIGE IHPNSGGTNY AQKFQGRVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
193	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SSWMHWARQA PGQGLEWMGE IHPNSGGTNY AQKFQGRVTM TVDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARGD YYGYVSWFAY WGQGTLVTVS S
194	Вариабельная LC	DIQMNQSPSS LSASLGDTIT ITCHASQNIN VLLSWYQQKP GNIPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTG FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGG GTKLEIK
195	Вариабельная LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ YDNLPYTFGQ GTKLEIK
196	Вариабельная LC	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIN VLLNWYQQKP GKAPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGQ GTKLEIK
197	Вариабельная LC	DIQMNQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQNIN VLLSWYQQKP GKAPKLLIYK ASNLHTGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GQSYPYTFGQ GTKLEIK
198	HCDR1	GYTFTSYDIN
199	HCDR2	WLNPNSGXTG; X = N, Y
200	HCDR3	EVPETAAFEY
201	LCDR1	TSSSSDIGA(X1) (X2)GV(X3); X1 = G, A; X2 = L, S, Q; X3 = H, L
202	LCDR2	GYYNRPS
203	LCDR3	QSXDGTLSAL; X = Y, W, F

204	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
205	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AXXGVXWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSXDGTLSAL FGGGTKLTVL G
206	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
207	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
208	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
209	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSYDGTLSAL FGGGTKLTVL G
210	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
211	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AALGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
212	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
213	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGSGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
214	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
215	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGQGVHWYQQ LPGTAPKLLI

		EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
216	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGNTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
217	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVLWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
218	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
219	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
220	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
221	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGSGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
222	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
223	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGQGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
224	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
225	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVLWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSWDGTLSAL FGGGTKLTVL G
226	Вариабельная HC	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYDINWVRQA PGQGLEWMGW LNPNSGYTGY AQKFQGRVTM TADRSTSTAY MELSSLRSED

		TAVYYCAREV PETAAFEYWG QGTLVTVSS
227	Вариабельная LC	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTSSSSDIG AGLGVHWYQQ LPGTAPKLLI EGYYNRPSGV PDRFSGSKSG TSASLTITGL LPEDEGDYYC QSFDGTLSAL FGGGTKLTVL G
228	HCDR1	SYFWS
229	HCDR2	YIYYSGNTKYNPSLKS
230	HCDR3	ETGSYYGFDY
231	LCDR1	RASQSINNYLN
232	LCDR2	AASSLQS
233	LCDR3	QQSYSTPRT
234	Вариабельная HC	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYFWSWIRQPPGKGLEWIG YIYYSGNTKYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARE TGSYYGFDYWGQGTLVTVSS
235	Вариабельная LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQRPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPGDFATYYCQQSYSTPRTFG QGTKLEIK
236	HCDR1	GYYWN
237	HCDR2	EINHAGNTNYNPSLKS
238	HCDR3	GYCRSTTCYFDY
239	LCDR1	RASQSVRSSYLA
240	LCDR2	GASSRAT
241	LCDR3	QQYGSSPT
242	Вариабельная HC	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVHGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEW IGEINHAGNTNYNPSLKSRVTISLDTSKNQFSLTLTSVTAADTAVYYCA RGYCRSTTCYFDYWGQGTLVTVSS
243	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVRSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPTFGQ GTRLEIK
244	Вариабельная HC	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFDIQDTYMHWVKQRPEQGLEW IGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCS RSGGLPDVWGAGTTVTVSS
245	Вариабельная LC	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMYWYQQKPGSSPKPWIYA TSNLASGVPDRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSGNPRTFG GGTKLEIK
246	HCDR1	GFDIQDTYMH
247	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
248	HCDR3	SGGLPDV
249	LCDR1	RASSSVSYMY
250	LCDR2	ATSNLAS
251	LCDR3	QQWSGNPRT
252	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
253	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRPWIY ATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTF GGGTKLEIK
254	Вариабельная область HC (LC с привитыми CDR)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS

255	Вариабельная область HC (LC с привитыми CDR)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
256	Вариабельная область HC (HC с привитыми CDR)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
257	Вариабельная область LC (HC с привитыми CDR)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
258	Вариабельная HC	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMSWVRQTPEKRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMSSLRSEDTAIYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTSVTVSS
259	Вариабельная HC	EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMSWVRQTPEKRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMSSLRSEDTAIYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTSVTVSS
260	Вариабельная HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRAEDTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
261	Вариабельная HC	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
262	Вариабельная HC	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWLATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMGSLRAEDMAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
263	Вариабельная HC	EVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWLATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYLQMGSLRAEDMAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
264	Вариабельная HC	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQARGQRLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYMELSSLRSEDTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
265	Вариабельная HC	QVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFTNYAMSWVRQARGQRLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNSKSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
266	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGKRLEWVSTITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRENAKSTLYLQMNSLRTEDTALYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
267	Вариабельная HC	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGKRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRENAKSTLYLQMNSLRTEDTALYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
268	Вариабельная HC	EVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSLRAEDTAVYNCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
269	Вариабельная HC	EVQLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSLRAEDTAIYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS
270	Вариабельная HC	EVMLLQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTNYAMSWVRQAPGQRLEWVATITSGGSYIYYLDSVKGRFTISRDNAKSTLHLQMNSLRAEDTAVYYCARRKDGNYYYAMDYWGQGTTVTVSS

271	Вариабельная LC	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFIHWYQQKAGQPPK LLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDVATYYCQQSYEDP WTFGGGTKLEIK
272	Вариабельная LC	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPGQPPKL LIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSYEDPW TFGGGTKXEIK
273	Вариабельная LC	DIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPGQPPKL LIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYEDPW TFGGGTKXEIK
274	Вариабельная LC	DIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPGQPPK LLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTISSLEAEDAATYYCQQSYEDP WTFGGGTKXEIK
275	Вариабельная LC	DIVLTQTPLSLSVTPGQPASISCRASESVDSYGNSFIHWYQQKPGQPPKL LIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSYEDP WTFGGGTKXEIK
276	HCDR1	TYGMS
277	HCDR2	WMNTYSGVTTYADDFKG
278	HCDR3	EGYVFDDYYATDY
279	LCDR1	RSSQNIVHSDGNTYLE
280	LCDR2	KVSNRFS
281	LCDR3	FQGSHVPLT
282	Вариабельная HC	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTTYGMSWVKQAPGKGLKW MGWMNTYSGVTTYADDFKGRFAFSLETSASTAYMQIDNLKNEDTATY FCAREGYVFDDYYATDYWGQGTSVTVSS
283	Вариабельная LC	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSDGNTYLEWYLQKPGQSP KLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGIYYCFQGSHV PLTFGAGTKLELK
284	HCDR1	KYDIN
285	HCDR2	WIFPGDGRTDYNEKFKG
286	HCDR3	YGPAMDY
287	LCDR1	RSSQTIVHSNGDTYLD
288	LCDR2	KVSNRFS
289	LCDR3	FQGSHVPYT
290	Вариабельная HC	MGWSWVFLFLLSVTAGVHSQVHLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYT FTKYDINWVRQRPEQGLEWIGWIFPGDGRTDYNEKFKGKATLTTDKSS STAYMEVSRLTSEDSAVYFCARYGPAMDYWGQGTSVTVA S
291	Вариабельная LC	MKLPVRLLVLMFWIPASSSDVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVH SNGDTYLDWFLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKI SRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKLEIK
484	HCDR1	DTYMH
485	HCDR2	PASGH
486	HCDR3	SGGLPD
487	LCDR1	ASSSVSYMY
488	LCDR2	ATSNLAS
489	LCDR3	GNPRT
490	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
491	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
492	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK

493	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHIKYDPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
494	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
495	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHIKYSPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
496	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
497	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHIKYSPKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
498	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
499	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHVKYSPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
500	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
501	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHVKYDPKFQTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
502	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
503	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHiKYDPKFQkRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
504	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
505	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHvKiDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
506	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
507	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
508	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
509	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQRRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
510	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK

511	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
512	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
513	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
514	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
515	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHLKYDPKFQERVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
516	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
517	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIEPASGHLKYDPKFQERVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
518	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
519	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
520	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
521	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHLKYDPKFQGRVTITRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
522	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
523	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
524	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
525	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
526	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
527	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
528	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK

529	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDLWGQGTTVTVSS
530	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQWSGNPRTFGG GTKLEIK
531	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
532	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRSFGG GTKLEIK
533	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
534	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSRNPRTFGG GTKLEIK
535	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
536	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWKGNPRTFG GGTKLEIK
537	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQGRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
538	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
539	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHSKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
540	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
541	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHYKYDPKFQVRATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVY YCARSGGLPDFWGQGTTVTVSS
542	Модифициро- ванная константная область IgG1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
543	Константная область IgG2	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

544	Константная область каппа-цепи	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
545	HFR1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
546	HFR2	WVRQAPGQGLEWMG
547	HFR3	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC
548	HFR4	WGQGTTVTVSS
549	LFR1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
550	LFR2	WYQQKPGQAPRLLIY
551	LFR3	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
552	LFR4	FGGGTKLEIK
553	HCDR1	GFDIQDTYMH
554	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
555	HCDR2	RIEPASGHIKYDPKFQG
556	HCDR2	RIEPASGHIKYSPKFQG
557	HCDR2	RIEPASGHVKYSPKFQV
558	HCDR2	RIEPASGHVKYDPKFQT
559	HCDR2	RIDPASGHIKYDPKFQK
560	HCDR2	RIDPASGHVKIDPKFQV
561	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQV
562	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQR
563	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQN
564	HCDR2	RIEPASGHLKYDPKFQE
565	HCDR3	ARSGGLPDV
566	HCDR3	ARSGGLPDW
567	HCDR3	ARSGGLPDM
568	HCDR3	ARSGGLPDK
569	LCDR1	RASSSVSYMY
570	LCDR1	GASSSVSYMY
571	LCDR3	QQWSGNPRT
572	LCDR3	QQWEGNPRT
573	LCDR3	QQWQGNPRT
574	HCDR2	RIDPASGHLKYDPKFQG
575	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQG
576	HCDR2	RIDPASGHSKYDPKFQV
577	HCDR2	RIDPASGHYKYDPKFQV
578	HCDR3	ARSGGLPDV
579	HCDR3	ARSGGLPDM
580	HCDR3	ARSGGLPDF
581	HCDR3	ARSGGLPDL
582	LCDR3	SQWSGNPRT
583	LCDR3	QQWSGNPRS
584	LCDR3	QQWSRNPRT
585	LCDR3	QQWKGNPRT
586	HFR3	RATITTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYC
587	HFR3	RVTITRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYC
588	HFR3	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC
1001	Вариабельная HC	gaagttcagctgcaacagtctggcgccgagctggttaagcctggcgcttctgtgaagctgagctgtaccgcctct ggcttcgacatccaagacacctacatgcactgggtcaagcagaggcctgagcagggactcgagtggatcggca gaattgatcctgccagcggccacaccaaatacgaccccaagttccaagtgaaggccaccatcaccaccgacac cagcagcaataccgcctacctgcagctgagcagcctgacctctgaagataccgccgtgtactactgcagcagat ctggcggactgcccgatgtttggggagccggaacaaccgtgacagtgtccagc
1002	Вариабельная HC	gaggttcaacttcaacaatcgggggccgagctggttaagcccggcgcttctgtaaaattgtcttgcactgcctctg ggtttgacatccaagatacatatatgcattgggtgaaacagcgtcccgagcagggcttggagtggattggacgtat tgaccccgcctctgggcacacgaaatatgatcctaagttccaggttaaagcgactatcacaacggacacctccag

		caatacggcttatttacagttatcctcgctgacctctgaggatactgcagtgtactactgctctcgctctggtggtctg ccagacgtgtggggtgcaggaactacagttactgtgtcttca
1003	Вариабельная HC	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFDIQDTYMHWVKQRPEQGLEW IGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCS RSGGLPDVWGAGTTVTVSS
1004	Вариабельная LC	caaattgtgctgtctcagagccccgccatcctgagtgcttctccaggcgagaaagtgaccatgacctgcagagcc agcagcagcgtgtcctacatgtactggtatcagcagaagcccggcagcagccccaagccttggatctacgccac aagcaatctggccagcggcgtgcccgatagattttctggctctggcagcggcaccagctacagcctgacaatctc tagagtggaagccgaggatgccgccacctactactgtcaacagtggagcggcaaccccagaacctttggcgga ggcaccaagctggaaatcaag
1005	Вариабельная LC	caaatcgtcctgtcacagtccccggcgatcctttctgcttcaccaggagagaaggtaaccatgacatgtcgcgcct cttcctcagtttcttacatgtactggtaccagcagaaaccaggatcatctcccaaaccctggatctacgctacatcaa accttgcatctggcgtgccagaccgtttttcagggtcgggctcggggacttcctattcattaaccatttctcgcgtag aagcggaagacgccgccacgtattattgtcagcagtggtcaggaaatccgcgcacattcggaggcggaacgaa attggagatcaaa
1006	Вариабельная LC	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMYWYQQKPGSSPKPWIYA TSNLASGVPDRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSGNPRTFG GGTKLEIK
1007	HCDR1	ggcttcgacatccaagacacctacatgcac
1008	HCDR1	gggtttgacatccaagatacatatatgcat
1009	HCDR1	GFDIQDTYMH
10010	HCDR2	agaattgatcctgccagcggccacaccaaatacgaccccaagttccaagtg
10011	HCDR2	cgtattgaccccgcctctgggcacacgaaatatgatcctaagttccaggtt
10012	HCDR2	RIDPASGHTKYDPKFQV
10013	HCDR3	tctggcggactgcccgatgtt
10014	HCDR3	tctggtggtctgccagacgtg
10015	HCDR3	SGGLPDV
10016	LCDR1	agagccagcagcagcgtgtcctacatgtac
10017	LCDR1	cgcgcctcttcctcagtttcttacatgtac
10018	LCDR1	RASSSVSYMY
10019	LCDR2	gccacaagcaatctggccagc
10020	LCDR2	gctacatcaaaccttgcatct
10021	LCDR2	ATSNLAS
10022	LCDR3	caacagtggagcggcaaccccagaacc
10023	LCDR3	cagcagtggtcaggaaatccgcgcaca
10024	LCDR3	QQWSGNPRT
10025	Вариабельная HC	caagtacaattagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaactgtcttgcaaagcatcg gggtttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctccaggacagggattagagtggatgggtcg catcgaccccgcgagcggacacacgaaatacgaccctaaatttcaagtacgtgtcacgatgactaccgacacta gtacgagcactgtttatatggaattgtcctcgttacgctcagaggatacggcagtctattattgcagccgttccgga ggcttacccgacgtctggggacagggaactactgtaacagtcagtagt
10026	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
10027	Вариабельная LC	gagattgtgttaacgcaatcaccggggactttatcgctgtcgccgggggagcgcgttacaatgtcttgtcgcgctt cctcttcggtttcatacatgtattggtatcaacaaaaaccgggacaggctccacgcccctggatttacgctactagc aatttggcctcgggcgttcccgaccgcttcagcgggtcagggagcggcaccgattacacgttgaccatctctcgt ctggaacctgaagacttcgcggtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggagggacg aagttggaaattaaa
10028	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRPWIY ATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTF GGGTKLEIK
10029	HCDR1	gggtttgacatccaggacacctacatgcac
10030	HCDR2	cgcatcgaccccgcgagcggacacacgaaatacgaccctaaatttcaagta
10031	HCDR3	tccggaggcttacccgacgtc
10032	LCDR1	cgcgcttcctcttcggtttcatacatgtattggtat

10033	LCDR2	gctactagcaatttggcctcg
10034	LCDR3	caacaatggtcgggaaatccccgtaca
10035	Вариабельная LC	caagtacaattagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaactgtcttgcaaagcatcg gggtttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctccaggacagggattagagtggatgggtcg catcgaccccgcgagcggacacacgaaatacgaccctaaatttcaagtacgtgtcacgatgactcgtgacacta gtacgagcactgtttatatggaattgtcctcgttacgctcagaggatacggcagtctattattgcagccgttccgga ggcttacccgacgtctggggacagggaactactgtaacagtcagtagt
10036	Вариабельная LC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
10037	Вариабельная LC	gagattgtgttaacgcaatcaccggggactttatcgctgtcgccgggggagcgcgcgacactgtcttgtcgcgct tcctcttcggtttcatacatgtattggtatcaacaaaaaccgggacaggctccacgcctgctgatttacgctactagc aatttggcctcgggcatccccgaccgcttcagcgggtcagggagcggcaccgattttacgttgaccatctctcgtc tggaacctgaagacttcgcggtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggagggacga agttggaaattaaa
10038	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGG GTKLEIK
10039	Вариабельная HC	caagtacaattagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaagtctcttgcaaagcatcg gggtttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctccaggacagggattagagtggatgggtcg catcgaccccgcgagcggacacacgaaatacgaccctaaatttcaagtacgtgtcacgatgactcgtgacacta gtacgagcactgtttatatggaattgtcctcgttacgctcagaggatacggcagtctattattgcgcacgttccgga ggcttacccgacgtctggggacagggaactactgtaacagtcagtagt
10040	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
10041	Вариабельная HC	gagattgtgttaacgcaatcaccggggactttatcgctgtcgccgggggagcgcgcgacactgtcttgtcgcgct tcctcttcggtttcatacatgtattggtatcaacaaaaaccgggacaggctccacgcctgctgatttacgctactagc aatttggcctcgggcgttcccgaccgcttcagcgggtcagggagcggcaccgattacacgttgaccatctctcgt ctggaacctgaagacttcgcggtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggagggacg aagttggaaattaaa
10042	Вариабельная HC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFG GGTKLEIK
10043	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
10044	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
10045	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDQWGQGTTVTVSS
10046	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLE WMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
10047	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWDGNPRTFG GGTKLEIK
10048	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGG GTKLEIK
10049	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWHGNPRTFG GGTKLEIK

10050	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWNGNPRTFG GGTKLEIK
10051	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFG GGTKLEIK
10052	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX1X2X3DTX4X5HWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARSGGX6PDX7WGQGTTVTVSS X1 = D или E X2 = I, P или V X3 = G, Q, S или V X4 = F или Y X5 = I или M X6 = L или M X7 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W или Y
10053	Вариабельная LC	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYA TSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCX1QWX2X3X4PR TFGGGTKLEIK X1 = Q или N X2 = D, E, H, N, Q или S X3 = A или G X4 = D, F, K, N, R, S или T
10054	Вариабельная HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX1X2X3DTX4X5HWVRQAPG QGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCSRSGGX6PDX7WGQGTTVTVSS X1 = D или E X2 = I, P или V X3 = G, Q, S или V X4 = F или Y X5 = I или M X6 = L или M X7 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W или Y
100100	HCFR1a	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS
100101	HCFR2a	WVRQAPGQGLEWMG
100102	HCFR3a	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCSR
100103	HCFR4a	WGQGTTVTVSS
100104	LCFR1a	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC
100105	LCFR2a	WYQQKPGQAPRLLIY
100106	LCFR3a	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
100107	LCFR4a	FGGGTKLEIK
100108	HCFR1b	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
100109	HCFR3b	RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
100110	LCFR3b	GVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYC
100150	HCDR1 A	GFX1X2X3DTX4X5H X1 = D или E X2 = I, P или V X3 = G, Q, S или V X4 = F или Y X5 = I или M
100152	HCDR3 A	SGGX1PDX2 X1 = L или M X2 = E, I, K, L, M, Q, T, V, W или Y

100155	LCDR3 A	X1QWX2X3X4PRT X1 = Q или N X2 = D, E, H, N, Q или S X3 = A или G X4 = D, F, K, N, R, S или T
100200	HCDR1 A1	GFDIGDTFIH
100201	HCDR1 B1	GFDIGDTFMH
100202	HCDR1 C1	GFDIGDTYIH
100203	HCDR1 D1	GFDIGDTYMH
100204	HCDR1 E1	GFDIQDTFIH
100205	HCDR1 F1	GFDIQDTFMH
100206	HCDR1 G1	GFDIQDTYIH
100207	HCDR1 H1	GFDIQDTYMH
100208	HCDR1 I1	GFDISDTFIH
100209	HCDR1 J1	GFDISDTFMH
100210	HCDR1 K1	GFDISDTYIH
100211	HCDR1 L1	GFDISDTYMH
100212	HCDR1 M1	GFDIVDTFIH
100213	HCDR1 N1	GFDIVDTFMH
100214	HCDR1 O1	GFDIVDTYIH
100215	HCDR1 P1	GFDIVDTYMH
100216	HCDR1 Q1	GFDPGDTFIH
100217	HCDR1 R1	GFDPGDTFMH
100218	HCDR1 S1	GFDPGDTYIH
100219	HCDR1 T1	GFDPGDTYMH
100220	HCDR1 U1	GFDPQDTFIH
100221	HCDR1 V1	GFDPQDTFMH
100222	HCDR1 W1	GFDPQDTYIH
100223	HCDR1 X1	GFDPQDTYMH
100224	HCDR1 Y1	GFDPSDTFIH
100225	HCDR1 Z1	GFDPSDTFMH
100226	HCDR1 A2	GFDPSDTYIH
100227	HCDR1 B2	GFDPSDTYMH
100228	HCDR1 C2	GFDPVDTFIH
100229	HCDR1 D2	GFDPVDTFMH
100230	HCDR1 E2	GFDPVDTYIH
100231	HCDR1 F2	GFDPVDTYMH
100232	HCDR1 G2	GFDVGDTFIH
100233	HCDR1 H2	GFDVGDTFMH
100234	HCDR1 I2	GFDVGDTYIH
100235	HCDR1 J2	GFDVGDTYMH
100236	HCDR1 K2	GFDVQDTFIH
100237	HCDR1 L2	GFDVQDTFMH
100238	HCDR1 M2	GFDVQDTYIH
100239	HCDR1 N2	GFDVQDTYMH
100240	HCDR1 O2	GFDVSDTFIH
100241	HCDR1 P2	GFDVSDTFMH
100242	HCDR1 Q2	GFDVSDTYIH
100243	HCDR1 R2	GFDVSDTYMH
100244	HCDR1 S2	GFDVVDTFIH
100245	HCDR1 T2	GFDVVDTFMH
100246	HCDR1 U2	GFDVVDTYIH
100247	HCDR1 V2	GFDVVDTYMH
100248	HCDR1 W2	GFEIGDTFIH

100249	HCDR1 X2	GFEIGDTFMH
100250	HCDR1 Y2	GFEIGDTYIH
100251	HCDR1 Z2	GFEIGDTYMH
100252	HCDR1 A3	GFEIQDTFIH
100253	HCDR1 B3	GFEIQDTFMH
100254	HCDR1 C3	GFEIQDTYIH
100255	HCDR1 D3	GFEIQDTYMH
100256	HCDR1 E3	GFEISDTFIH
100257	HCDR1 F3	GFEISDTFMH
100258	HCDR1 G3	GFEISDTYIH
100259	HCDR1 H3	GFEISDTYMH
100260	HCDR1 I3	GFEIVDTFIH
100261	HCDR1 J3	GFEIVDTFMH
100262	HCDR1 K3	GFEIVDTYIH
100263	HCDR1 L3	GFEIVDTYMH
100264	HCDR1 M3	GFEPGDTFIH
100265	HCDR1 N3	GFEPGDTFMH
100266	HCDR1 O3	GFEPGDTYIH
100267	HCDR1 P3	GFEPGDTYMH
100268	HCDR1 Q3	GFEPQDTFIH
100269	HCDR1 R3	GFEPQDTFMH
100270	HCDR1 S3	GFEPQDTYIH
100271	HCDR1 T3	GFEPQDTYMH
100272	HCDR1 U3	GFEPSDTFIH
100273	HCDR1 V3	GFEPSDTFMH
100274	HCDR1 W3	GFEPSDTYIH
100275	HCDR1 X3	GFEPSDTYMH
100276	HCDR1 Y3	GFEPVDTFIH
100277	HCDR1 Z3	GFEPVDTFMH
100278	HCDR1 A4	GFEPVDTYIH
100279	HCDR1 B4	GFEPVDTYMH
100280	HCDR1 C4	GFEVGDTFIH
100281	HCDR1 D4	GFEVGDTFMH
100282	HCDR1 E4	GFEVGDTYIH
100283	HCDR1 F4	GFEVGDTYMH
100284	HCDR1 G4	GFEVQDTFIH
100285	HCDR1 H4	GFEVQDTFMH
100286	HCDR1 I4	GFEVQDTYIH
100287	HCDR1 J4	GFEVQDTYMH
100288	HCDR1 K4	GFEVSDTFIH
100289	HCDR1 L4	GFEVSDTFMH
100290	HCDR1 M4	GFEVSDTYIH
100291	HCDR1 N4	GFEVSDTYMH
100292	HCDR1 O4	GFEVVDTFIH
100293	HCDR1 P4	GFEVVDTFMH
100294	HCDR1 Q4	GFEVVDTYIH
100295	HCDR1 R4	GFEVVDTYMH
100296	HCDR3 A1	SGGLPDE
100297	HCDR3 B1	SGGLPDI
100298	HCDR3 C1	SGGLPDK
100299	HCDR3 D1	SGGLPDL
100300	HCDR3 E1	SGGLPDM
100301	HCDR3 F1	SGGLPDQ
100302	HCDR3 G1	SGGLPDT
100303	HCDR3 H1	SGGLPDW

100304	HCDR3 I1	SGGLPDY
100305	HCDR3 J1	SGGMPDE
100306	HCDR3 K1	SGGMPDI
100307	HCDR3 L1	SGGMPDK
100308	HCDR3 M1	SGGMPDL
100309	HCDR3 N1	SGGMPDM
100310	HCDR3 O1	SGGMPDQ
100311	HCDR3 P1	SGGMPDT
100312	HCDR3 Q1	SGGMPDV
100313	HCDR3 R1	SGGMPDW
100314	HCDR3 S1	SGGMPDY
100315	LCDR3 A1	QQWDADPRT
100316	LCDR3 B1	QQWDAFPRT
100317	LCDR3C1	QQWDAKPRT
100318	LCDR3 D1	QQWDANPRT
100319	LCDR3 E1	QQWDARPRT
100320	LCDR3 F1	QQWDASPRT
100321	LCDR3 G1	QQWDATPRT
100322	LCDR3 H1	QQWDGDPRT
100323	LCDR3 I1	QQWDGFPRT
100324	LCDR3 J1	QQWDGKPRT
100325	LCDR3 K1	QQWDGNPRT
100326	LCDR3 L1	QQWDGRPRT
100327	LCDR3 M1	QQWDGSPRT
100328	LCDR3 N1	QQWDGTPRT
100329	LCDR3 O1	QQWEADPRT
100330	LCDR3 P1	QQWEAFPRT
100331	LCDR3 Q1	QQWEAKPRT
100332	LCDR3 R1	QQWEANPRT
100333	LCDR3 S1	QQWEARPRT
100334	LCDR3 T1	QQWEASPRT
100335	LCDR3 U1	QQWEATPRT
100336	LCDR3 V1	QQWEGDPRT
100337	LCDR3 W1	QQWEGFPRT
100338	LCDR3 X1	QQWEGKPRT
100339	LCDR3 Y1	QQWEGNPRT
100340	LCDR3 Z1	QQWEGRPRT
100341	LCDR3 A2	QQWEGSPRT
100342	LCDR3 B2	QQWEGTPRT
100343	LCDR3 C2	QQWHADPRT
100344	LCDR3 D2	QQWHAFPRT
100345	LCDR3 E2	QQWHAKPRT
100346	LCDR3 F2	QQWHANPRT
100347	LCDR3 G2	QQWHARPRT
100348	LCDR3 H2	QQWHASPRT
100349	LCDR3 I2	QQWHATPRT
100350	LCDR3 J2	QQWHGDPRT
100351	LCDR3 K2	QQWHGFPRT
100352	LCDR3 L2	QQWHGKPRT
100353	LCDR3 M2	QQWHGNPRT
100354	LCDR3 N2	QQWHGRPRT
100355	LCDR3 O2	QQWHGSPRT
100356	LCDR3 P2	QQWHGTPRT
100357	LCDR3 Q2	QQWNADPRT
100358	LCDR3 R2	QQWNAFPRT

100359	LCDR3 S2	QQWNAKPRT
100360	LCDR3 T2	QQWNANPRT
100361	LCDR3 U2	QQWNARPRT
100362	LCDR3 V2	QQWNASPRT
100363	LCDR3 W2	QQWNATPRT
364100	LCDR3 X2	QQWNGDPRT
100365	LCDR3 Y2	QQWNGFPRT
100366	LCDR3 Z2	QQWNGKPRT
100367	LCDR3 A3	QQWNGNPRT
100368	LCDR3 B3	QQWNGRPRT
100369	LCDR3 C3	QQWNGSPRT
100370	LCDR3 D3	QQWNGTPRT
100371	LCDR3 E3	QQWQADPRT
100372	LCDR3 F3	QQWQAFPRT
100373	LCDR3 G3	QQWQAKPRT
100374	LCDR3 H3	QQWQANPRT
100375	LCDR3 I3	QQWQARPRT
100376	LCDR3 J3	QQWQASPRT
100377	LCDR3 K3	QQWQATPRT
100378	LCDR3 L3	QQWQGDPRT
100379	LCDR3 M3	QQWQGFPRT
100380	LCDR3 N3	QQWQGKPRT
100381	LCDR3 O3	QQWQGNPRT
100382	LCDR3 P3	QQWQGRPRT
100383	LCDR3 Q3	QQWQGSPRT
100384	LCDR3 R3	QQWQGTPRT
100385	LCDR3 S3	QQWSADPRT
100386	LCDR3 T3	QQWSAFPRT
100387	LCDR3 U3	QQWSAKPRT
100388	LCDR3 V3	QQWSANPRT
100389	LCDR3 W3	QQWSARPRT
100390	LCDR3 X3	QQWSASPRT
100391	LCDR3 Y3	QQWSATPRT
100392	LCDR3 Z3	QQWSGDPRT
100393	LCDR3 A4	QQWSGFPRT
100394	LCDR3 B4	QQWSGKPRT
100395	LCDR3 C4	QQWSGNPRT
100396	LCDR3 D4	QQWSGRPRT
100397	LCDR3 E4	QQWSGSPRT
100398	LCDR3 F4	QQWSGTPRT
100399	LCDR3 G4	QQWDADPRT
100400	LCDR3 H4	NQWDAFPRT
100401	LCDR3 I4	NQWDAKPRT
100402	LCDR3 J4	NQWDANPRT
100403	LCDR3 K4	NQWDARPRT
100404	LCDR3 L4	NQWDASPRT
100405	LCDR3 M4	NQWDATPRT
100406	LCDR3 N4	NQWDGDPRT
100407	LCDR3 O4	NQWDGFPRT
100408	LCDR3 P4	NQWDGKPRT
100409	LCDR3 Q4	NQWDGNPRT
100410	LCDR3 R4	NQWDGRPRT
100411	LCDR3 S4	NQWDGSPRT
100412	LCDR3 T4	NQWDGTPRT
100413	LCDR3 U4	NQWEADPRT

100414	LCDR3 V4	NQWEAFPRT
100415	LCDR3 W4	NQWEAKPRT
100416	LCDR3 X4	NQWEANPRT
100417	LCDR3 Y4	NQWEARPRT
100418	LCDR3 Z4	NQWEASPRT
100419	LCDR3 A5	NQWEATPRT
100420	LCDR3 B5	NQWEGDPRT
100421	LCDR3 C5	NQWEGFPRT
100422	LCDR3 D5	NQWEGKPRT
100423	LCDR3 E5	NQWEGNPRT
100424	LCDR3 F5	NQWEGRPRT
100425	LCDR3 G5	NQWEGSPRT
100426	LCDR3 H5	NQWEGTPRT
100427	LCDR3 I5	NQWHADPRT
100428	LCDR3 J5	NQWHAFPRT
100429	LCDR3 K5	NQWHAKPRT
100430	LCDR3 L5	NQWHANPRT
100431	LCDR3 M5	NQWHARPRT
100432	LCDR3 N5	NQWHASPRT
100433	LCDR3 O5	NQWHATPRT
100434	LCDR3 P5	NQWHGDPRT
100435	LCDR3 Q5	NQWHGFPRT
100436	LCDR3 R5	NQWHGKPRT
100437	LCDR3 S5	NQWHGNPRT
100438	LCDR3 T5	NQWHGRPRT
100439	LCDR3 U5	NQWHGSPRT
100440	LCDR3 V5	NQWHGTPRT
100441	LCDR3 W5	NQWNADPRT
100442	LCDR3 X5	NQWNAFPRT
100443	LCDR3 Y5	NQWNAKPRT
100444	LCDR3 Z5	NQWNANPRT
100445	LCDR3 A6	NQWNARPRT
100446	LCDR3 B6	NQWNASPRT
100447	LCDR3 C6	NQWNATPRT
100448	LCDR3 D6	NQWNGDPRT
100449	LCDR3 E6	NQWNGFPRT
100450	LCDR3 F6	NQWNGKPRT
100451	LCDR3 G6	NQWNGNPRT
100452	LCDR3 H6	NQWNGRPRT
100453	LCDR3 I6	NQWNGSPRT
100454	LCDR3 J6	NQWNGTPRT
100455	LCDR3 K6	NQWQADPRT
100456	LCDR3 L6	NQWQAFPRT
100457	LCDR3 M6	NQWQAKPRT
100458	LCDR3 N6	NQWQANPRT
100459	LCDR3 O6	NQWQARPRT
100460	LCDR3 P6	NQWQASPRT
100461	LCDR3 Q6	NQWQATPRT
100462	LCDR3 R6	NQWQGDPRT
100463	LCDR3 S6	NQWQGFPRT
100464	LCDR3 T6	NQWQGKPRT
100465	LCDR3 U6	NQWQGNPRT
100466	LCDR3 V6	NQWQGRPRT
100467	LCDR3 W6	NQWQGSPRT
100468	LCDR3 X6	NQWQGTPRT

100469	LCDR3 Y6	NQWSADPRT
100470	LCDR3 Z6	NQWSAFPRT
100471	LCDR3 A7	NQWSAKPRT
100472	LCDR3 B7	NQWSANPRT
100473	LCDR3 C7	NQWSARPRT
100474	LCDR3 D7	NQWSASPRT
100475	LCDR3 E7	NQWSATPRT
100476	LCDR3 F7	NQWSGDPRT
100477	LCDR3 G7	NQWSGFPRT
100478	LCDR3 H7	NQWSGKPRT
100479	LCDR3 I7	NQWSGNPRT
100480	LCDR3 J7	NQWSGRPRT
100481	LCDR3 K7	NQWSGSPRT
100482	LCDR3 L7	NQWSGTPRT

Таблица 2B. Неограничивающие примеры антител к TL1A и к DR3.

Название антитела	Вариабельный домен HC (SEQ ID NO)	Вариабельный домен LC (SEQ ID NO)
A100	115	116
A101	123	124
A102	131	132
A103	142	143
A104	152	153
A105	160	161
A106	171	175
A107	171	176
A108	171	177
A109	171	178
A110	171	179
A111	171	180
A112	171	181
A113	171	182
A114	172	175
A115	172	176
A116	172	177
A117	172	178
A118	172	179
A119	172	180
A120	172	181
A121	172	182
A122	173	175
A123	173	176
A124	173	177
A125	173	178
A126	173	179
A127	173	180
A128	173	181
A129	173	182
A130	174	175
A131	174	176
A132	174	177
A133	174	178

Название антитела	Вариабельный домен HC (SEQ ID NO)	Вариабельный домен LC (SEQ ID NO)
A134	174	179
A135	174	180
A136	174	181
A137	174	182
A138	189	194
A139	189	195
A140	189	196
A141	189	197
A142	190	194
A143	190	195
A144	190	196
A145	190	197
A146	191	194
A147	191	195
A148	191	196
A149	191	197
A150	192	194
A151	192	195
A152	192	196
A153	192	197
A154	193	194
A155	193	195
A156	193	196
A157	193	197
A158	204	205
A159	206	207
A160	208	209
A161	210	211
A162	212	213
A163	214	215
A164	216	217
A165	218	219
A166	220	221
A167	222	223

Название антитела	Вариабельный домен HC (SEQ ID NO)	Вариабельный домен LC (SEQ ID NO)
A168	224	225
A169	226	227
A170	234	235
A171	242	243
A172	244	245
A173	252	253
A174	254	255
A175	256	257
A176	282	283
A177	290	291
A178	258	271
A179	258	272
A180	258	273
A181	258	274
A182	258	275
A183	259	271
A184	259	272
A185	259	273
A186	259	274
A187	259	275
A188	260	271
A189	260	272
A190	260	273
A191	260	274
A192	260	275
A193	261	271
A194	261	272
A195	261	273
A196	261	274
A197	261	275
A198	262	271
A199	262	272
A200	262	273
A201	262	274

Название антитела	Вариабельный домен HC (SEQ ID NO)	Вариабельный домен LC (SEQ ID NO)
A202	262	275
A203	263	271
A204	263	272
A205	263	273
A206	263	274
A207	263	275
A208	264	271
A209	264	272
A210	264	273
A211	264	274
A212	264	275
A213	265	271
A214	265	272
A215	265	273
A216	265	274
A217	265	275
A218	266	271
A219	266	272
A220	266	273
A221	266	274
A222	266	275
A223	267	271
A224	267	272
A225	267	273
A226	267	274
A227	267	275
A228	268	271
A229	268	272
A230	268	273
A231	268	274
A232	268	275
A233	269	271
A234	269	272
A235	269	273

Название антитела	Вариабельный домен HC (SEQ ID NO)	Вариабельный домен LC (SEQ ID NO)
A236	269	274
A237	269	275
A238	270	271
A239	270	272
A240	270	273
A241	270	274
A242	270	275

Дозировки и пути введения

[0178] В целом, раскрытые в настоящем документе способы предусматривают введение терапевтического средства путем перорального введения. Однако в некоторых случаях способы предусматривают введение терапевтического средства путем внутрибрюшинной инъекции. В некоторых случаях способы предусматривают введение терапевтического средства в форме ректального суппозитория. В некоторых случаях способы предусматривают введение терапевтического средства путем внутривенного («i.v.») введения. Допускается, что раскрытые в настоящем документе терапевтические средства также можно вводить другими путями, такими как подкожная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрикожная инъекция, трансдермальная инъекция, перкутанное введение, интраназальное введение, внутрилимфатическая инъекция, ректальное введение, внутрижелудочное введение или любой другой подходящий способ парентерального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления пути целенаправленной доставки ближе к месту повреждения или воспаления являются более предпочтительными, чем системные пути. Пути, дозировку, моменты времени и продолжительность введения терапевтических препаратов можно корректировать. Согласно некоторым вариантам осуществления введение терапевтических препаратов осуществляется до или после появления либо острых, либо хронических симптомов, либо как одних, так и других, заболевания или состояния.

[0179] Эффективная доза и дозировка терапевтических препаратов для предупреждения или лечения раскрытого в настоящем документе заболевания или состояния определяется по наблюдаемому благоприятному ответу, связанному с заболеванием или состоянием или симптомом заболевания или состояния. Благоприятный ответ предусматривает предупреждение, смягчение, купирование или излечение заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния (например, уменьшение случаев диареи, ректального кровотечения, потери массы и размера или числа очагов поражения или стриктур кишечника, сниженная степень фиброза или фиброгенеза, сниженная степень фибростеноза, сниженная степень воспаления). Согласно некоторым вариантам осуществления благоприятный ответ можно измерять путем выявления поддающегося измерению улучшения в отношении наличия, уровня или активности биомаркеров, транскриптомного профиля, связанного с риском заболевания, или кишечного микробиома у субъекта. «Улучшение» в контексте настоящего документа относится к сдвигу наличия, уровня или активности в сторону наличия, уровня или активности, наблюдаемых у здоровых индивидуумов (например, индивидуумов, которые не страдают от заболевания или состояния). В случаях, когда терапевтическое средство не

является терапевтически эффективным или не обеспечивает достаточное смягчение заболевания или состояния или симптома заболевания или состояния, можно изменять величину дозировки и/или путь введения или субъекту можно вводить дополнительное средство, вместе с терапевтическим средством. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда пациент начинает курс лечения терапевтическим средством, пациент также прекращает второй курс лечения (например, постепенно снижая дозу).

[0180] Подходящая доза и дозировка, вводимые субъекту, определяются факторами, включающими без ограничения конкретное терапевтическое средство, статус заболевания и его тяжесть, индивидуальные особенности (например, масса, пол, возраст) нуждающегося в лечении субъекта, и их можно определять в соответствии с конкретными деталями случая, включая, например, подлежащее введению конкретное средство, путь введения, подлежащее лечению состояние и субъекта или хозяина, которого будут лечить. В целом, однако, используемые для лечения взрослого человека дозы, как правило, находятся в диапазоне от 0,01 мг до 5000 мг в сутки. Согласно одному аспекту используемые для лечения взрослого человека дозы составляют от около 1 мг до около 1000 мг в сутки. Согласно одному варианту осуществления требуемая доза обычно представлена в виде однократной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в сутки. Неограничивающие примеры эффективных дозировок для пероральной доставки терапевтического средства включают от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки и предпочтительно от около 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела в сутки. В других случаях дозировка при пероральной доставке, соответствующая эффективному количеству, составляет около 1 мг/кг и около 10 мг/кг массы тела в сутки активного вещества. Неограничивающие примеры эффективных дозировок для внутривенного введения терапевтического средства включают скорость от около 0,01 до 100 пмоль/кг массы тела/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления суточная дозировка или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше указанных в настоящем документе диапазонов, исходя из ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. Согласно различным вариантам осуществления суточные и однократные дозировки изменяют в зависимости от ряда переменных, включая без ограничения активность применяемого терапевтического средства, подлежащее лечению заболевание или состояние, способ введения, требования для отдельного субъекта, тяжесть подлежащего лечению заболевания или состояния и оценку практикующего врача.

[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления введение терапевтического

средства осуществляют ежечасно, один раз каждые 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов,7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года, 4 года или 5 лет или 10 лет. Диапазоны эффективных дозировок могут быть скорректированы исходя из ответа на лечение у субъекта. Для некоторых путей введения будут требоваться более высокие концентрации, соответствующие эффективному количеству терапевтических препаратов, чем для других путей.

[0182] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение терапевтического средства осуществляют хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью уменьшения интенсивности или другого контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния у пациента. В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента улучшается, дозу подлежащего введению терапевтического средства можно временно снижать или ее введение можно временно приостанавливать на определенный период времени (т. е. «отдых» от лекарственного средства). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность «отдыха» от лекарственного средства составляет от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток или более 28 суток. В ходе «отдыха» от лекарственного средства дозу снижают, исключительно в качестве примера, на 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. Согласно определенным вариантам осуществления дозу подлежащего введению лекарственного средства можно временно снижать или ее введение можно временно приостанавливать на определенный период времени (т. е. «изменение схемы приема лекарственного средства»). Согласно конкретным вариантам осуществления продолжительность изменения схемы приема лекарственного средства составляет от 2 суток до 1 года, включая, исключительно в качестве примера, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 10 суток, 12 суток, 15 суток, 20 суток, 28 суток или более 28 суток. В ходе периода изменения схемы приема лекарственного средства дозу снижают, исключительно в качестве примера, на 10%-100%, включая, исключительно в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%. По прошествии подходящего

промежутка времени необязательно возвращаются к нормальной схеме применения препарата.

[0183] Согласно некоторым вариантам осуществления после улучшения состояния пациента, при необходимости, вводят поддерживающую дозу. Затем, согласно конкретным вариантам осуществления, дозировку или частоту введения, или как одно, так и второе, снижают, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшенное течение заболевания, нарушения или состояния. Однако, согласно определенным вариантам осуществления пациенту требуется периодическое лечение на длительной основе при любом рецидиве симптомов.

[0184] Токсичность и терапевтическую эффективность таких программ лечения определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на культурах клеток или у экспериментальных животных, включая без ограничения определение LD50 и ED50. Соотношение дозы между токсичными и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс, и он выражается как соотношение LD50 и ED50. Согласно определенным вариантам осуществления данные, полученные на основе анализов с использованием культур клеток и исследований на животных, применяют при составлении терапевтически эффективного диапазона суточных дозировок и/или терапевтически эффективной величины однократной дозировки для применения у млекопитающих, включая людей. Согласно некоторым вариантам осуществления величина суточной дозировки описанного в настоящем документе терапевтического средства находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED50 с минимальной токсичностью. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон суточных дозировок и/или величина однократной дозировки варьируется в пределах такого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

Дополнительное терапевтическое средство

[0185] Терапевтическое средство можно применять отдельно или в комбинации с дополнительным терапевтическим средством. Терапевтические средства можно вводить одновременно или последовательно. Варианты комбинированной терапии можно применять в пределах одних суток или их можно применять с интервалом в одни или более суток, недель, месяцев или лет. В некоторых случаях представленное в настоящем документе терапевтическое средство вводят в том случае, когда субъект определен как таковой, у которого не наблюдается ответ на терапию первой линии, как, например, ингибитором TNF. Такое определение можно выполнять с помощью лечения с применением терапии первой линии и отслеживания течения заболевания и/или в рамках

диагностического определения того, что у субъекта не будет наблюдаться ответ на терапию первой линии.

[0186] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает терапию антителами к TNF, например, терапию антителами к TNFα. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает лечение второй линии по отношению к терапии антителами к TNF. Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает иммунодепрессант или класс лекарственных средств, которые подавляют или снижают функцию иммунной системы. Согласно некоторым вариантам осуществления иммунодепрессант представляет собой антитело. Неограничивающие примеры терапевтических средств, представляющих собой иммунодепрессанты, включают STELARA® (устекинумаб) азатиоприн (AZA), 6-меркаптопурин (6-MP), метотрексат, циклоспорин A (CsA).

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает селективное противовоспалительное лекарственное средство или класс лекарственных средств, которые специфически нацеливаются на провоспалительные молекулы в организме. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное лекарственное средство предусматривает антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления противовоспалительное лекарственное средство предусматривает малую молекулу. Неограничивающие примеры противовоспалительных лекарственных средств включают ENTYVIO (ведолизумаб), кортикостероиды, аминосалицилаты, месаламин, балсалазид (Colazal) и олсалазин (Dipentum).

[0188] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает терапию стволовыми клетками. Терапия стволовыми клетками может включать эмбриональные или соматические стволовые клетки. Стволовые клетки могут быть выделены из организма донора (аллогенные) или выделены из организма субъекта (аутологичные). Стволовые клетки могут представлять собой размноженные стволовые клетки жировой ткани (eASC), гемопоэтические стволовые клетки (HSC), мезенхимальные (стромальные) стволовые клетки (MSC) или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC), происходящие из клеток субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает Cx601/Alofisel® (дарвадстроцел).

[0189] Согласно некоторым вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает малую молекулу. Малую молекулу можно

применять для лечения воспалительных заболеваний или состояний, или фибростенотического или фиброзирующего заболевания. Неограничивающие примеры малых молекул включают Otezla® (апремиласт), аликафорсен или озанимод (RPC-1063).

[0190] Дополнительное терапевтическое средство может предусматривать антимикотик. В некоторых случаях антимикотик предусматривает активное средство, которое ингибирует рост гриба. В некоторых случаях антимикотик предусматривает активное средство, которое уничтожает гриб. Согласно некоторым вариантам осуществления антимикотик предусматривает полиен, азол, эхинокандин, флуцитозин, аллиламин, толнафтат или гризеофульвин или их комбинацию. Согласно другим вариантам осуществления азол предусматривает триазол, имидазол, клотримазол, кетоконазол, итраконазол, терконазол, оксиконазол, миконазол, эконазол, тиоконазол, вориконазол, флуконазол, изавуконазол, итраконазол, прамиконазол, равуконазол или позаконазол. Согласно некоторым другим вариантам осуществления полиен предусматривает амфотерицин B, нистатин или натамицин. Согласно еще одним вариантам осуществления эхинокандин предусматривает каспофунгин, анидулафунгин или микафунгин. Согласно различным другим вариантам осуществления аллиламин предусматривает нафтифин или тербинафин.

[0191] Дополнительное терапевтическое средство может предусматривать агонист или антагонист терапевтической мишени. Неограничивающие терапевтические мишени включают киназу 4 киназы киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MAP4K4), рецептор 4 простагландина E (PTGER4), рецептор 1 интерлейкина 18 (IL18R1), акцессорный белок рецептора интерлейкина 18 (IL18RAP), аденилатциклазу 7 (ADCY7), тирозиновую протеинкиназу клеток B-лимфоидного ряда (BLK), рецептор 65, сопряженный с G-белком (GPR65), родственный Sprouty белок 2, содержащий домен EVH1 (SPRED2), и ассоциированный с киназой Src фосфопротеин 2 (SKAP2). Неограничивающие примеры модуляторов MAP4K4 включают GNE-220 и PF-6260933. Неограничивающие примеры модуляторов PTGER4 включают грапипрант (CJ-023,423), ONO-AE3-208, GW627368X, AH23848, ONO-AE2-227, ONO-AE1-734, AGN205203, ривенпрост (ONO-4819), CJ-023423 и BGC20-1531. Иллюстративные модуляторы PFKFB3 включают без ограничения 3-(3-пиридинил)-1-(4-пиридинил)-2-пропен-1-он (3PO), 1-(4-пиридинил)-3-(2-хинолинил)-2-пропен-1-он (PFK15), 5-триазоло-2-арилпиридазинон, 125 1-(3-пиридинил)-3-(2-хинолинил)-2-пропен-1-он (PQP), 126 5,6,7,8-тетрагидрокси-2-(4-гидроксифенил)-хром-4-он (N4A) и 7,8-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-хромен-4-он (YN1). Неограничивающие модуляторы ADCY7 включают форсколин и колфорсина даропат. Неограничивающие примеры модуляторов GPR65 включают BTB09089 (3-[(2,4-

дихлорфенил)метилсульфанил]-1,6-диметилпиридазино[4,5-e][1,3,4]тиадиазин-5-он) и ZINC62678696.

[0192] Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтическое средство предусматривает агонист янус-киназы 1 (JAK1). Неограничивающие примеры ингибиторов JAK1 включают руксолитиниб (INCB018424), S-руксолитиниб (INCB018424), барицитиниб (LY3009104, INCB028050), филготиниб (GLPG0634), момелотиниб (CYT387), цердулатиниб (PRT062070, PRT2070), LY2784544, NVP-BSK805, 2HCl, тофацитиниб (CP-690550, тасоцитиниб), XL019, пакритиниб (SB1518) или ZM 39923 HCl.

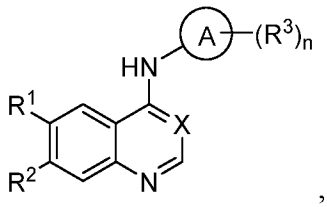
[0193] Терапевтическое средство, нацеленное на вышеупомянутые гены или продукты экспрессии генов, может представлять собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. Терапевтическое средство может представлять собой малую молекулу. Терапевтическое средство может представлять собой пептид или белок. Терапевтическое средство может представлять собой агонист или частичный агонист. Терапевтическое средство может представлять собой аллостерический модулятор, такой как положительный аллостерический модулятор (PAM). Терапевтическое средство может представлять собой антагонист или частичный антагонист. Терапевтическое средство может представлять собой обратный агонист. Терапевтическое средство может представлять собой отрицательный аллостерический модулятор (NAM).

[0194] В настоящем документе раскрыты дополнительные терапевтические средства, предусматривающие модуляторы активности или экспрессии взаимодействующей с рецептором серин/треониновой протеинкиназы 2 (RIPK2) (Entrez Gene ID: 8767), которые являются пригодными для лечения воспалительного, фиброзирующего и/или фибростенотического заболевания или состояния. Согласно некоторым вариантам осуществления воспалительное заболевание предусматривает воспалительное заболевание кишечника (IBD), болезнь Крона (CD) и/или язвенный колит (UC). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор активности или экспрессии RIPK2 предусматривает антагонист или частичный антагонист RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент или малую молекулу.

[0195] Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 I типа, эффективный для связывания с АТФ-связывающим карманом активной конформации киназного домена RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 I½ типа, эффективный для связывания с АТФ-

связывающим карманом неактивной конформации киназного домена RIPK2 без смещения сегмента активации киназы RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 II типа, эффективный для смещения сегмента активации киназы RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 III типа, эффективный для связывания аллостерического центра RIPK2, расположенного в щели между малой и большой долями, прилегающими к АТФ-связывающему карману. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 IV типа, эффективный для связывания аллостерического центра RIPK2, расположенного вне щели и фосфоакцепторной области. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 V типа, эффективный для охвата двух областей киназного домена RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2 VI типа, эффективный для образования ковалентного аддукта с RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2, эффективный для ингибирования убиквитинирования RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2, эффективный для ингибирования аутофосфорилирования RIPK2. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает ингибитор RIPK2, эффективный для блокирования NOD-зависимой продукции фактора некроза опухоли без затрагивания липополисахарид-зависимых путей. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает понатиниб, сорафениб, регорафениб, гефитиниб или эрлотиниб. Согласно некоторым вариантам осуществления антагонист или частичный антагонист RIPK2 предусматривает GSK2983559, GSK583, ингибитор 7, биарилмочевину, CSR35, CSLP37, CSLP43, ингибитор 1 RIPK2, CS6, PP2, WEHI-345, SB203580, OD36, OD38, RIPK2-IN-8, RIPK2-IN-1 или RIPK2-IN-2 или любую их комбинацию.

[0196] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (I),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (I)

где

кольцо A представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил;

X представляет собой N или CR^4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой -H, галоген, -OH, $-OR^5$, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^5, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$;

каждый R^3 независимо представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^4 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил, где алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла; и

R^7 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил,

C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0197] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой C_{3-7}гетероарил или 6-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой пиразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой C_7гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы (I) кольцо A представляет собой фенил.

[0198] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) X представляет собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) X представляет собой N или CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) X представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) X представляет собой CH.

[0199] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, -$N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^5, -C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^5, -C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -O-C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой $-OCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -O-C_{1-6}алкил-OR^5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой $-OCH_2CH_2OCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -O-C_{1-6}алкил- $N(R^6)_2$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -$OCH_2CH_2CH_2$морфолин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^1 представляет собой -$S(=O)_2$*трет*-бутил.

[0200] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, -$N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^5, -C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -H, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OR^5 или -O-C_{1-6}алкил-OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -O-C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -OCH_3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -O-C_{1-6}алкил-OR^5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -$OCH_2CH_2OCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -O-C_{1-6}алкил-OH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^2 представляет собой -OCH_2CH_2OH.

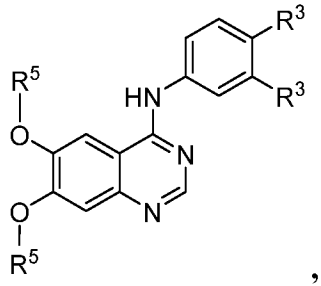
[0201] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -H, галоген, -NO_2, -CN, -OH, -OR^5, -SR^5, -$N(R^6)_2$, -$S(O)R^5$, -$S(=O)_2R^5$, -$NR^6S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^6)_2$, -$C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -$OC(O)R^5$, -$C(O)N(R^6)_2$,

-$OC(O)N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)R^5$, -$NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкинил или -O-фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -CCH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) R^3 представляет собой -O-фенил.

[0202] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 0, 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (I) n представляет собой 3.

[0203] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Ia)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

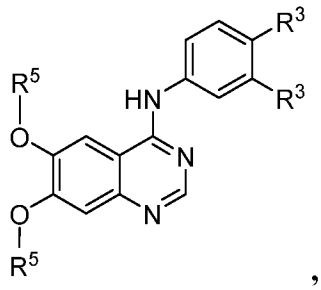
Формула (Ia)

где

каждый R^3 независимо представляет собой -H, галоген, -C≡CH или -O-арил; и

каждый R^5 независимо представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил, -$C_{1\text{-}6}$алкил-O-$C_{1\text{-}6}$алкил или -$C_{1\text{-}6}$алкилгетероциклоалкил.

[0204] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Ia)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



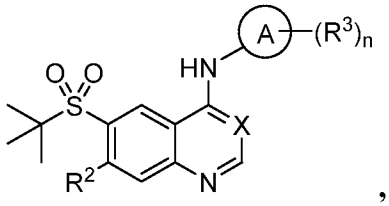
Формула (Ia)

где

каждый R^3 независимо представляет собой -H, -Cl, -F, -C≡CH или -O-фенил; и

каждый R^5 независимо представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2CH_2$морфолин.

[0205] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Ib)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (Ib)

где

кольцо A представляет собой C_{3-7}гетероарил;

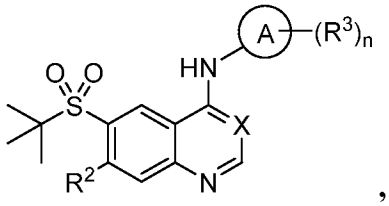
X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой -H, $-OC_{1-6}$алкил или $-O-C_{1-6}$алкил-OH;

каждый R^3 независимо представляет собой -H, $-C_{1-6}$алкил или галоген; и

n представляет собой 0, 1 или 2.

[0206] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Ib)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (Ib)

где

кольцо A представляет собой C_{3-7}гетероарил;

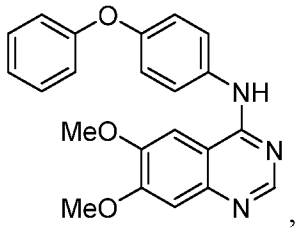
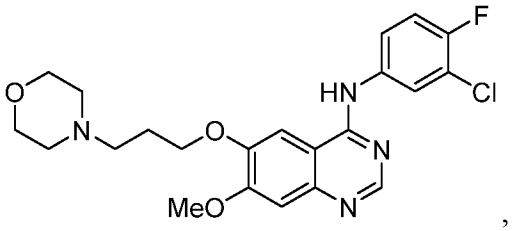
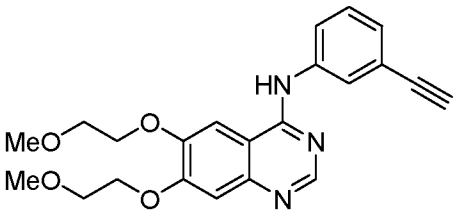
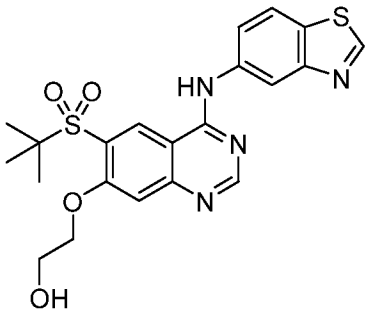
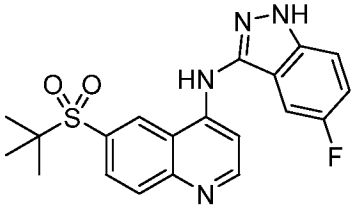
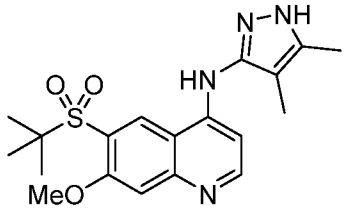
X представляет собой N или CH;

R^2 представляет собой -H, $-OCH_3$ или $-OCH_2CH_2OH$;

каждый R^3 независимо представляет собой -H, $-CH_3$ или -F; и

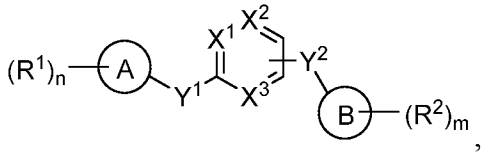
n представляет собой 0, 1 или 2.

[0207] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:

или .

[0208] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (II),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (II)

где

кольца A и B независимо представляют собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил;

X^1, X^2 и X^3 независимо представляют собой N или CR^4;

Y^1 и Y^2 независимо представляют собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-SCH_2C(O)OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, $-O-C_{1-6}$алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

каждый R^4 независимо представляет собой -H, галоген, $-N(R^6)_2$, $-NO_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил, где алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены;

каждый R^5 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла; и

R^7 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил; и

m и n каждый независимо представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0209] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольца A и B независимо представляют собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольца A и B независимо представляют собой C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой пиридил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A

представляет собой фуранил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо B представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо B представляет собой пиразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо B представляет собой пиридил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо B представляет собой изоксазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой фенил и кольцо B представляет собой пиразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой фенил и кольцо B представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой фенил и кольцо B представляет собой пиридил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой пиридил и кольцо B представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой пиридил и кольцо B представляет собой изоксазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой изоксазолил и кольцо B представляет собой пиридил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) кольцо A представляет собой фуранил и кольцо B представляет собой фенил.

[0210] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1, X^2 и X^3 независимо представляют собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CCH_3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CNH_2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой CF. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой C-N-метилпиразин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^3

представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^3 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CF, а X^2 и X^3 представляют собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой CF, а X^1 и X^3 представляют собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1, X^2 и X^3 представляют собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CCH_3, а X^2 и X^3 представляют собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^1 представляет собой CNH_2, X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) X^2 представляет собой C-N-метилпиразин, а X^1 и X^3 представляют собой N.

[0211] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 и Y^2 независимо представляют собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-,

$-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой $-NR^6C(O)$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой $-NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^2 представляет собой $-NR^6C(O)$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^2 представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^2 представляет собой $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^2 представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой -S-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 и Y^2 представляют собой -NHC(O)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой -O-, а Y^2 представляет собой -NHC(O)NH-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой -NHC(O)NH-, а Y^2 представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления для соединения формулы (II) Y^1 и Y^2 представляют собой связи. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) Y^1 представляет собой -NH-, а Y^2 представляет собой -S-.

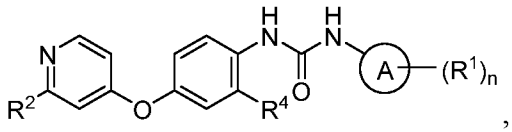
[0212] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой -F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой $-C(O)NHCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой 2-метилпиразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой N-метилимидазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой *трет*-бутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой -NHC(O)циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой $-SCH_2C(O)OH$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой $-OCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой $-NHS(=O)_2CH_2CH_2CH_3$.

[0213] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой -Cl. В соответствии с

некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой -F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой $-C(O)NHCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой 2-метилпиразолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^1 представляет собой N-метилимидазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой $-CH_2$-(2-изопропилимидазол). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой *трет*-бутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой $-C(O)NHCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) R^2 представляет собой пиразинил.

[0214] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) m представляет собой 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) m представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) m представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) n представляет собой 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (II) n представляет собой 2.

[0215] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IIa)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (IIa)

где

кольцо A представляет собой фенил или изоксазолил;

каждый R^1 независимо представляет собой $C_{1\text{-}6}$алкил, галоген, -$C_{1\text{-}6}$фторалкил или -S-$C_{1\text{-}6}$алкил-C(O)OH;

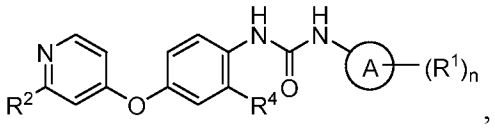
R^2 представляет собой -H или $-C(O)NHCH_3$;

R^4 представляет собой -H или галоген; и

m представляет собой 1 или 2.

[0216] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IIa)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

[0217]



Формула (IIa)

где

кольцо A представляет собой фенил или изоксазолил;

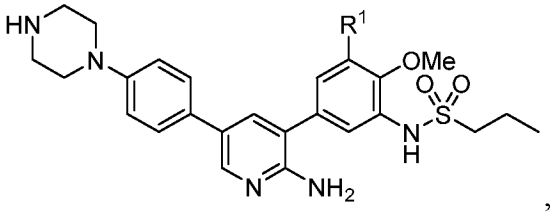
каждый R^1 независимо представляет собой *трет*-бутил, -Cl, -F, $-CF_3$ или $-SCH_2C(O)OH$;

R^2 представляет собой -H или $-C(O)NHCH_3$;

R^4 представляет собой -H или галоген; и

m представляет собой 1 или 2.

[0218] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IIb)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

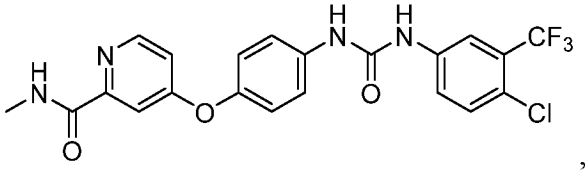


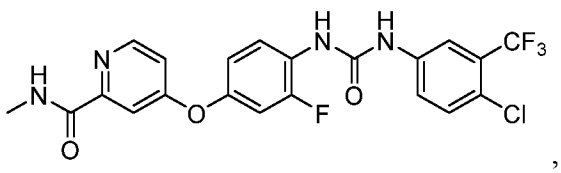
Формула (IIb)

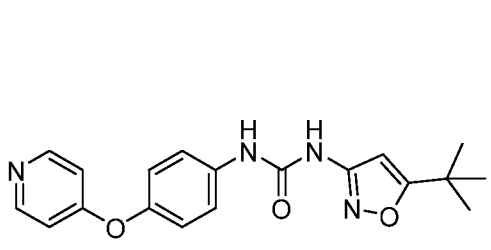
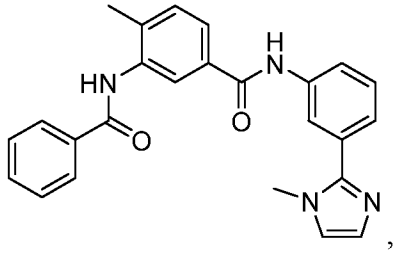
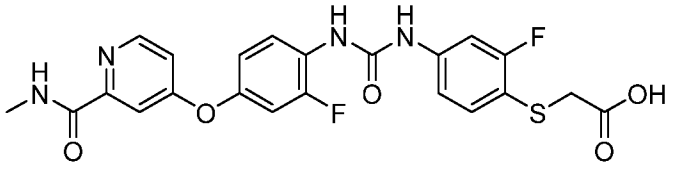
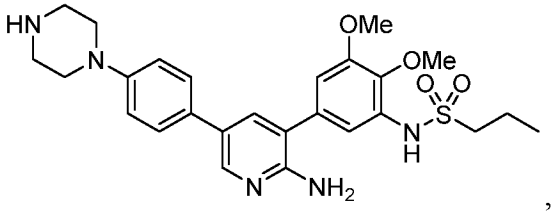
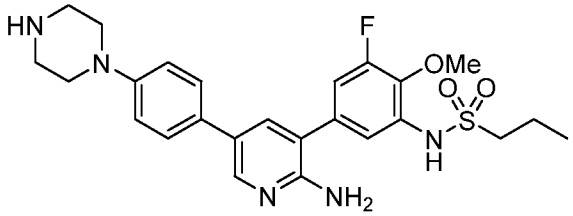
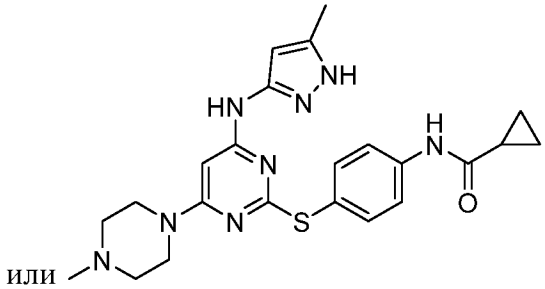
где

R^1 представляет собой галоген или $-OR^5$.

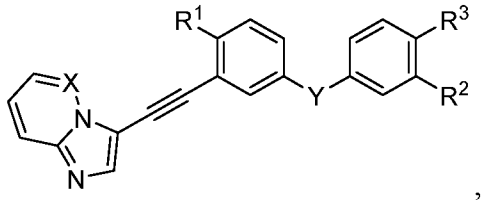
[0219] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:






,

,

,

,

или

.

[0220] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (III)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:


,

Формула (III)

где

X представляет собой N или CR^4;

Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-;

R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^5, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$;

R^2 и R^3 независимо представляют собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил,

C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7; или

R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила; и

R^4 представляет собой водород, галоген, $-N(R^6)_2$, $-NO_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил, где алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены;

R^5 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла; и

R^7 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил.

[0221] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) X представляет собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) X представляет собой N и CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) X представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) X представляет собой CH.

[0222] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) Y представляет собой $-NR^6C(O)$- или $-C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) Y представляет собой -NHC(O)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) Y представляет собой -C(O)NH-.

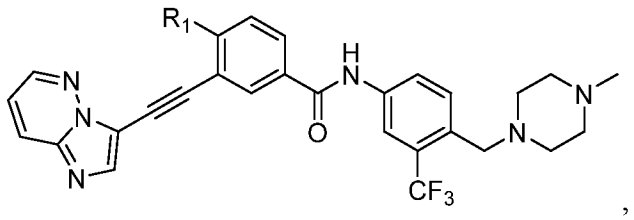
[0223] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^5, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкинил или C_{3-8}циклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^1 представляет собой C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^1 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^1 представляет собой *трет*-бутил.

[0224] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил или C_{3-8}циклоалкил, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой $-CH_3$, $-CF_3$ или циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет

собой $-CF_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 представляет собой циклопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_5 циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_5 циклоалкила, замещенного N-метилпиперазином.

[0225] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^3 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, $-O-C_{1-6}$алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^3 представляет собой -H, галоген, -CN, $-OR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(=O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил или C_{2-9}гетероарил, где каждый алкил, гетероалкил, гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7, или R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^3 представляет собой C_{1-6}алкил, замещенный C_{2-9}гетероциклоалкилом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^3 представляет собой CH_2-N-метилпиперазин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_5 циклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (III) R^2 и R^3 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_5 циклоалкила, замещенного N-метилпиперазином.

[0226] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (III),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

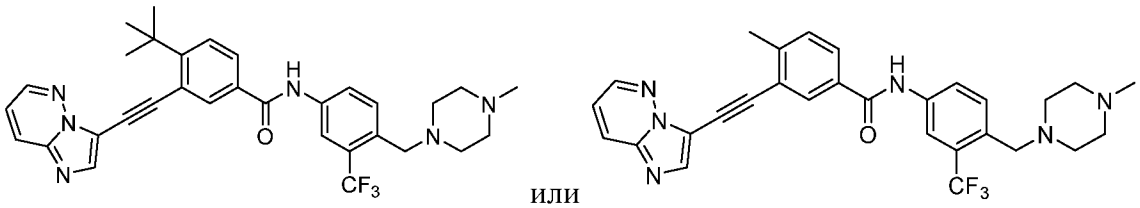


Формула (III)

где

R^1 представляет собой C_{1-6}алкил.

[0227] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:



Формула (IV)

где

кольцо A представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил;

Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2-$, $-NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, $-C(O)NR^6-$ или $-NR^6C(O)NR^6-$;

R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^5, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$;

R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил,

C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^5 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла;

R^7 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0229] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) кольцо A представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) кольцо A представляет собой 6-10-членный арил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) кольцо A представляет собой фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) кольцо A представляет собой нафтил.

[0230] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) Y представляет собой связь, -O-, -S-, -$C(R^5)_2$-, -NR^6-, -$NR^6C(O)$-, -$C(O)NR^6$- или -$NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) Y представляет собой связь или -$C(R^5)_2$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) Y представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) Y представляет собой -CH_2-.

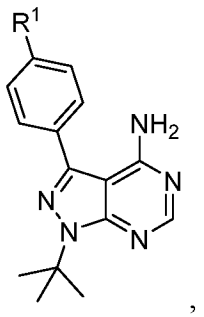
[0231] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, -$N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -$C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил,

-C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^5, -C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или -$S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -H, галоген или C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -H, -Cl или CH_3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^1 представляет собой -CH_3.

[0232] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^2 представляет собой -H, галоген, -NO_2, -CN, -OH, -OR^5, -SR^5, -$N(R^6)_2$, -$S(O)R^5$, -$S(=O)_2R^5$, -$NR^6S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^6)_2$, -$C(O)R^5$, -$C(O)OR^5$, -$OC(O)R^5$, -$C(O)N(R^6)_2$, -$OC(O)N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)N(R^6)_2$, -$NR^6C(O)R^5$, -$NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^2 представляет собой -H или -$NR^6C(O)R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^2 представляет собой -H или -$NR^6C(O)C_{2-9}$гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^2 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) R^2 представляет собой -NHC(O)пиридил.

[0233] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) n представляет собой 1, 2 или 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) n представляет собой 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) n представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IV) n представляет собой 3.

[0234] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IVa)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

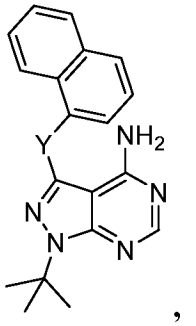


Формула (IVa)

где

R^1 представляет собой галоген или C_{1-6}алкил.

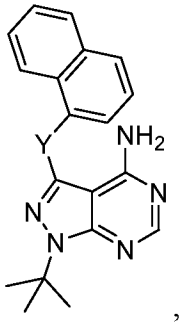
[0235] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IVb),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (IVb)

где Y представляет собой связь или -C_{1-3}алкил-.

[0236] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IVb),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

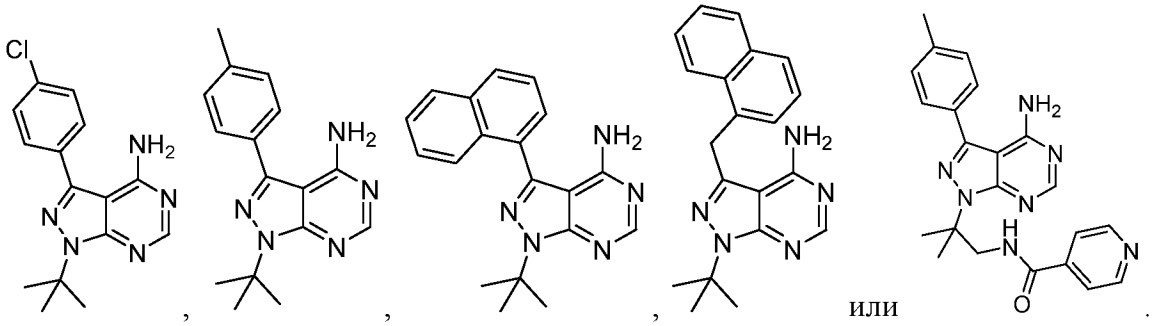


Формула (IVb)

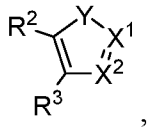
где

Y представляет собой связь или -CH_2-.

[0237] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:



[0238] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (V),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (V)

где

X^1 и X^2 независимо представляют собой N или CR^4;

Y представляет собой S, O или NR^1;

R^1 представляет собой -H, $-S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, $-O-C_{1-6}$алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7; или

R^1 и R^2 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}гетероциклоалкила; и

R^3 и R^4 независимо представляют собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, $-O-C_{1-6}$алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил,

галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^5 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла; и

R^7 представляет собой -H, галоген, -S(=O)CH_3, -N(R^6)$_2$, -C(O)N(R^6)$_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил.

[0239] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^1 и X^2 независимо представляют собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^1 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^1 представляет собой CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^2 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^2 представляет собой CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) X^1 представляет собой CR^4 и X^2 представляет собой N.

[0240] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) Y представляет собой S, O или NR^1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) Y представляет собой S. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) Y представляет собой NH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) Y представляет собой NR^1.

[0241] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 представляет собой -H, -S(=O)$_2$$R^5$, -S(=O)$_2$N($R^6$)$_2$, -C(O)$R^5$, -C(O)O$R^5$, -C(O)N($R^6$)$_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный

арил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил, где каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 представляет собой 2,4-дихлорфенил.

[0242] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7, или R^1 и R^2 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой -H, галоген, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7, или R^1 и R^2 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием необязательно замещенного C_{3-8}гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой $-C(O)N(R^6)_2$ или 6-членный арил, необязательно замещенный одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой 4-фторфенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой 4-хлорфенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой 2-метилпиридинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^2 представляет собой -C(O)NH-(2-метил-6-хлорфенил). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 и R^2 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с

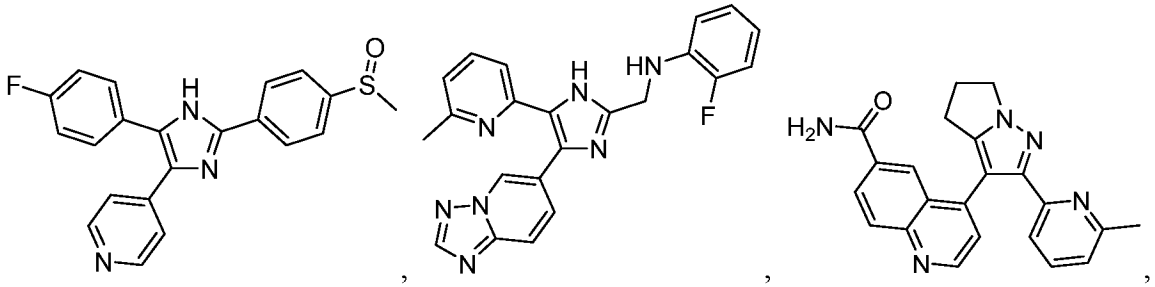
образованием необязательно замещенного C_{3-8}гетероциклоалкила. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^1 и R^2 взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием C_5 гетероциклоалкила.

[0243] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой -H или C_{2-9}гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой C_{2-9}гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой необязательно замещенный хинолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^3 представляет собой необязательно замещенный [1,2,4]триазолопиридинил.

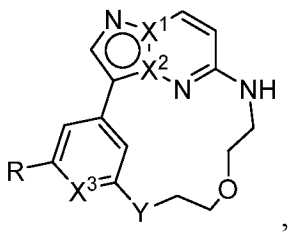
[0244] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой -H, $-N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, $-O-C_{1-6}$алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой $-N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил, где каждый арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой необязательно замещенный фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой необязательно замещенный пиридил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой -NHпиримидин. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой $-CH_2$фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (V) R^4 представляет собой CH_2NHфенил.

[0245] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:



[0246] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (VI),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

Формула (VI)

где

X^1 и X^2 независимо представляют собой N или C;

X^3 представляет собой N или CR^4;

Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-;

R представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^4 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил, где алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены;

R^5 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, orC_{2-9}гетероарил; или

два R^6 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла; и

R^7 представляет собой -H, галоген, $-S(=O)CH_3$, $-N(R^6)_2$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил.

[0247] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения

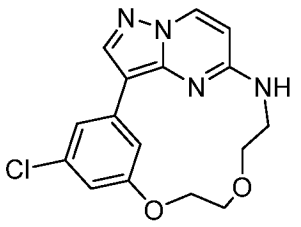
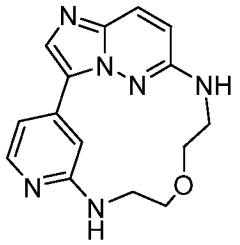
формулы (VII) X^1 и X^2 независимо представляют собой N или C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^2 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^2 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой C и X^2 представляет собой N.

[0248] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N или CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой CH.

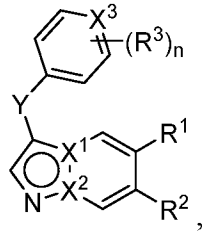
[0249] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) Y представляет собой -O- или $-NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) Y представляет собой -O- или -NH-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) Y представляет собой -O-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) Y представляет собой -NH-.

[0250] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) R представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{2\text{-}6}$алкинил, $C_{1\text{-}6}$галогеналкил, $C_{1\text{-}6}$гетероалкил, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил, $C_{2\text{-}9}$гетероциклоалкил, $C_{2\text{-}9}$гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) R представляет собой -H, галоген, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{1\text{-}6}$гетероалкил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил,

C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) R представляет собой -H или галоген. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) R представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VI) R представляет собой -Cl.

[0251] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:  или  .

[0252] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (VII)**, или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



Формула (VII)

где

X^1 и X^2 независимо представляют собой N или C;

X^3 представляет собой N или CR^4;

Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-;

R^1 и R^2 независимо представляют собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-8}циклоалкил, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^5, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-C_{1-6}алкил, -O-C_{1-6}алкил-OH, -O-C_{1-6}алкил-OR^5, -O-C_{1-6}алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$;

R^3 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил,

C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7;

R^4 представляет собой -H, галоген, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил, где алкил, галогеналкил, циклоалкил, фенил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены;

R^5 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил;

каждый R^6 независимо представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил или C_{2-9}гетероарил; или

два R^6 заместителя взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием 5- или 6-членного гетероцикла;

R^7 представляет собой -H, галоген, -S(=O)CH_3, -N(R^6)$_2$, -C(O)N(R^6)$_2$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, C_{3-8}циклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, C_{2-9}гетероциклоалкил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

[0253] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 и X^2 независимо представляют собой N или C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^2 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^2 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой C. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^1 представляет собой C и X^2 представляет собой N.

[0254] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N или CR^4. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N или CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) X^3 представляет собой CH.

[0255] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой связь, -O-, -S-, $-C(R^5)_2$, $-NR^6$-, $-NR^6C(O)$-, $-C(O)NR^6$- или $-NR^6C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой связь, $-NR^6C(O)$- или $-C(O)NR^6$-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой связь, -NHC(O)- или -C(O)NH-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой связь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой -NHC(O)-. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) Y представляет собой -C(O)NH-.

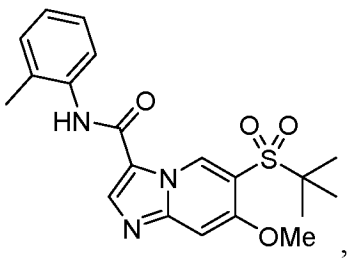
[0256] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{2\text{-}6}$алкинил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^5, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-OH, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-OR^5, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой -H, галоген, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^5, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой -H или $-S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой $-S(=O)_2$изопропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^1 представляет собой $-S(=O)_2$*трет*-бутил.

[0257] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой -H, галоген, -OH, -CN, $-N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{2\text{-}6}$алкинил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^5, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-OH, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-OR^5, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^6)_2$ или $-S(=O)_2R^5$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой -H, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{2\text{-}6}$алкинил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил, -O-$C_{1\text{-}6}$алкил-OH или

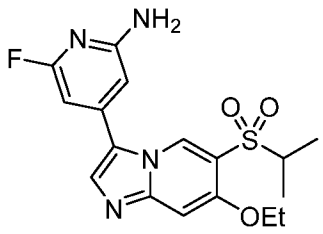
-O-C_{1-6}алкил-OR^5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой -H или -O-C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой $-OCH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^2 представляет собой $-OCH_2CH_3$.

[0258] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -H, галоген, $-NO_2$, -CN, -OH, $-OR^5$, $-SR^5$, $-N(R^6)_2$, $-S(O)R^5$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-OC(O)R^5$, $-C(O)N(R^6)_2$, $-OC(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил, 6-10-членный арил или -O-фенил, где каждый алкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -H, галоген, $-N(R^6)_2$, $-S(=O)_2R^5$, $-NR^6S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)N(R^6)_2$, $-NR^6C(O)R^5$, $-NR^6C(O)OR^5$, C_{1-6}алкил, C_{1-6}гетероалкил, -O-C_{1-6}алкил, C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил или 6-10-членный арил, где каждый алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более R^7. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -H, галоген, $-N(R^6)_2$ или C_{1-6}алкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -H. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -Cl. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой -F. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VII) R^3 представляет собой $-CH_3$.

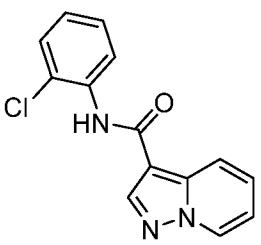
[0259] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (VII) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант характеризуется структурой:



,

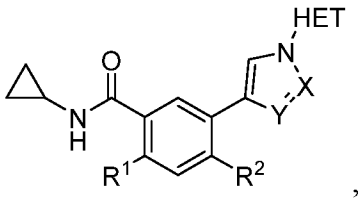


или



.

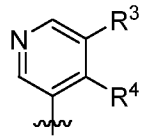
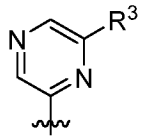
[0260] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (VIII),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

Формула (VIII)

где:

HET представляет собой  или  ;

X представляет собой N и Y представляет собой CH; или

X представляет собой CH и Y представляет собой N;

R^1 представляет собой -H или -F;

R^2 представляет собой C_{1-3}алкил, -Cl или -F;

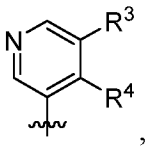
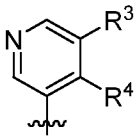
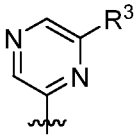
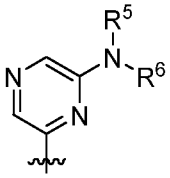
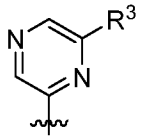
R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой -H; $-OR^5$; -O-C_{1-6}алкил-O-C_{1-3}алкил; -O-C_{3-6}циклоалкил; $-C(O)R^5$, C_{1-6}алкил, необязательно замещенный одним-тремя -OH, -F, C_{3-8}гетероциклоалкил, необязательно замещенный оксо, C_{3-6}циклоалкилом, $-C(O)OR^5$, -O-C_{1-6}алкилом, арилом, $-N(R^5)(R^6)$, -CN или $-C(O)N(R^5)(R^6)$; C_{3-6}циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя -OH, одним-тремя из -F, C_{1-6}алкила, -O-C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкил-OC_{1-6}алкила, C_{1-6}алкил-OH, $-CF_3$, -CN, -OC_{3-6}циклоалкила, -C(O)OH, $-C(O)OR^5$, C_{3-6}циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} гетероциклоалкила, $N(R^5)(R^6)$ или $-C(O)N(R^5)(R^6)$; $-C(O)OR^5$; $-C(O)N(R^5)(R^6)$; $-S(=O)_2N(R^5)(R^6)$; $-S(O)_n-R^5$; 4-10-членную моноциклическую, бициклическую или спироциклическую гетероциклильную группу, содержащую азот, серу или кислород и необязательно замещенную одним-тремя из $-N(R^5)(R^6)$, галогена, -C_{1-6}алкила, -O-C_{1-6}алкила или -C_{1-6}галогеналкила; арил; $-N(R^5)(R^6)$; или галоген;

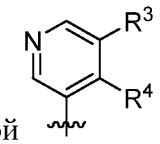
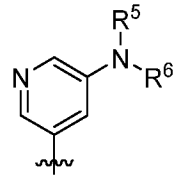
R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой -H; -C_{1-6}алкил-C_{3-8}гетероциклоалкил; 4-6-членный гетероциклоалкил, где гетероциклоалкильное кольцо необязательно замещено одним-тремя из C_{1-6}алкила, -OC_{1-6}алкила, -C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}циклоалкила, галогена, ацила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-C_{1-6}алкила, гетероциклоалкил-O-C_{1-6}алкила, гетероциклоалкил-OH, гетероциклоалкил-$C(O)CH_3$, гетероциклоалкил-$C(O)OC_{1-3}$алкила, -C_{1-6}алкил-гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкилгетероциклоалкил-C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-O-

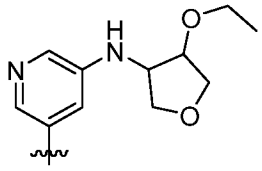
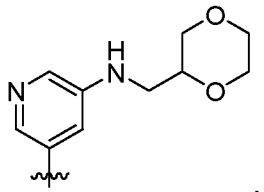
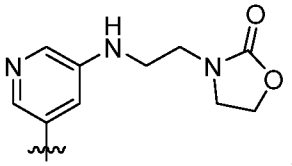
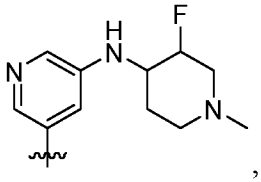
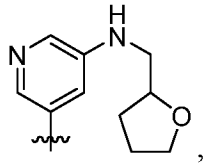
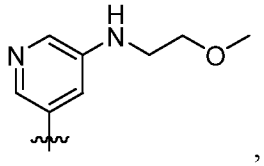
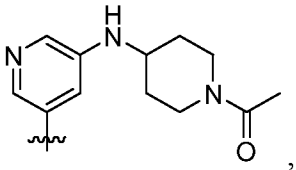
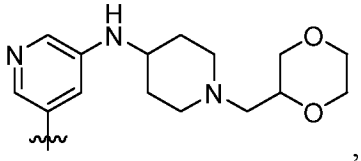
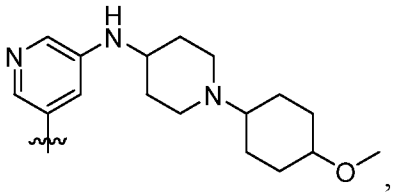
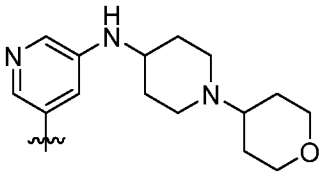
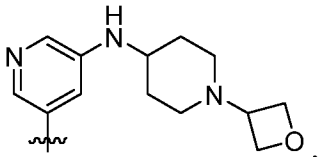
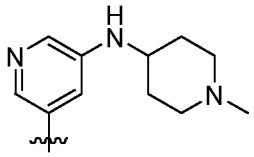
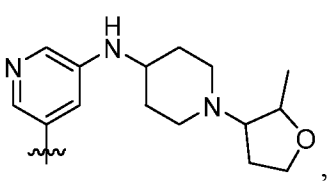
C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, -C_{1-6}алкилциклоалкила, C_{3-6}циклоалкил-C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкил-O-C_{1-6}алкила или C_{3-6}циклоалкил-O-C_{1-6}алкил-OH; ацил; C_{3-6}циклоалкил-C(O)-C_{1-3}алкил; -C(O)-C_{1-3}алкил-O-CH_3; -C(O)-C_{1-3}алкил; -C(O)-C_{3-6}циклоалкил; -C(O)-NH-C_{1-3}алкил; -C(O)-NH-C_{1-3}алкил; -C(O)-NH-C_{3-6}циклоалкил, необязательно монозамещенный или дизамещенный -C_{1-3}алкил-OH, -C(O)-NH-C_{3-6}гетероциклилом, -C(O)-арилом, -C(O)-гетероарилом или -$S(O)_n$-C_{1-3}алкилом; и C_{1-6}алкил, необязательно замещенный -OH, O-C_{1-3}алкилом, C_{3-6}циклоалкилом, гетероциклилом, арилом, -NH-C_{1-3}алкилом или -N-(C_{1-3}алкил)$_2$; или

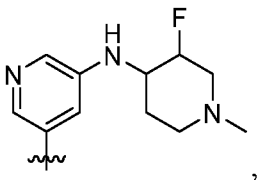
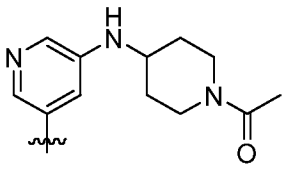
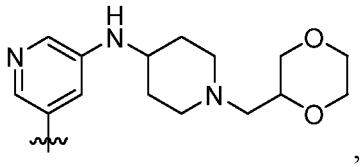
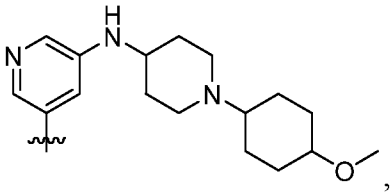
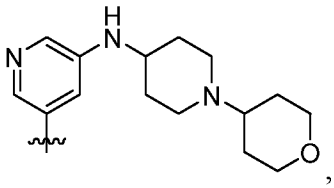
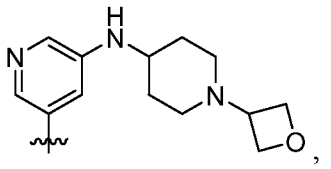
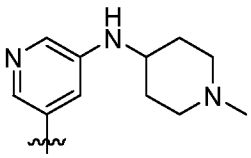
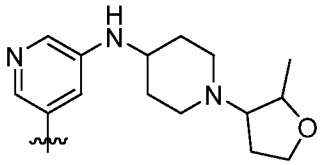
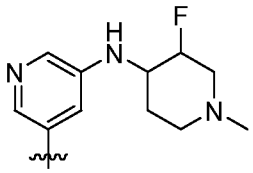
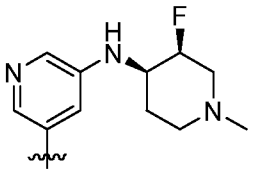
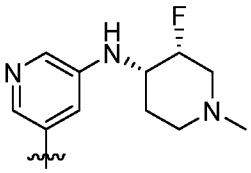
R^5 и R^6 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное метилом; и

n представляет собой 0, 1 или 2.

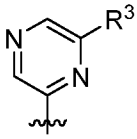
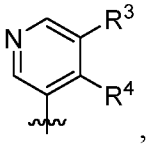
[0261] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой N, Y представляет собой CH и n представляет собой 1 или 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^2 представляет собой -CH_3 или -Cl, R^4 представляет собой H и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^2 представляет собой -CH_3 или -Cl и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой CH, Y представляет собой N, R^2 представляет собой -CH_3 или -Cl и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами

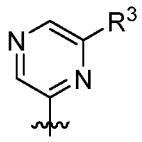
осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой CH, Y представляет собой N, R^2 представляет собой $-CH_3$ или -Cl, R^4 представляет собой -H и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой CH, Y представляет собой N, R^2 представляет собой $-CH_3$ или -Cl, R^4 представляет собой -H и n представляет собой 2.

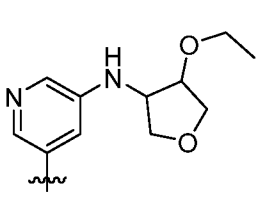
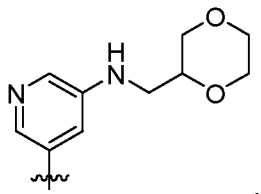
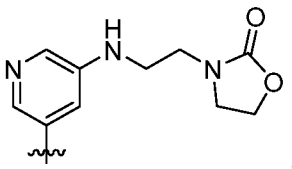
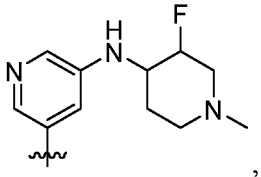
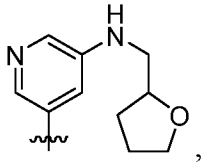
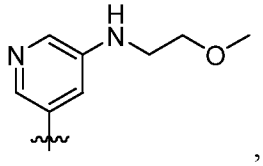
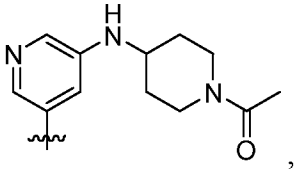
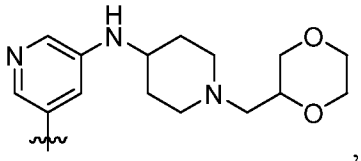
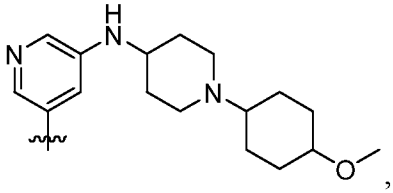
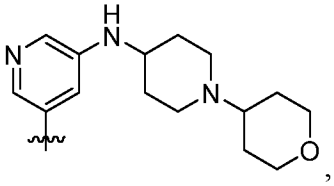
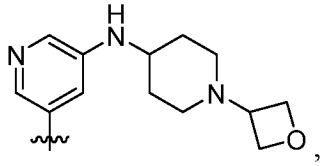
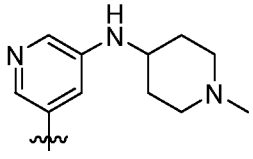
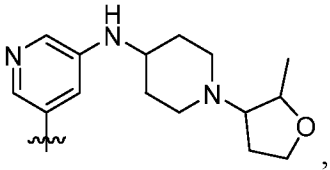
[0262] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или , X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^1 представляет собой -F и R^2 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой


,

,

,

,

,

,

или

, X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^1 представляет собой -F и R^2 представляет собой $-CH_3$. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой

,

или

, X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^1 представляет собой -F и R^2 представляет собой $-CH_3$.

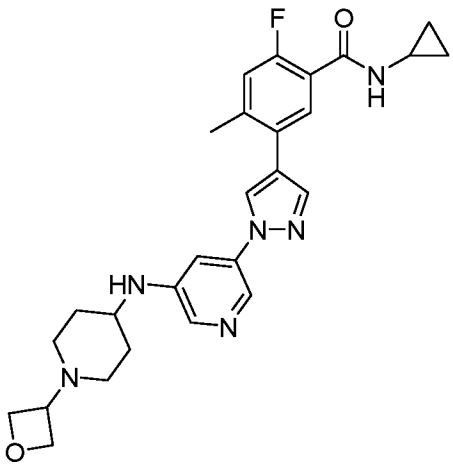
[0263] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой

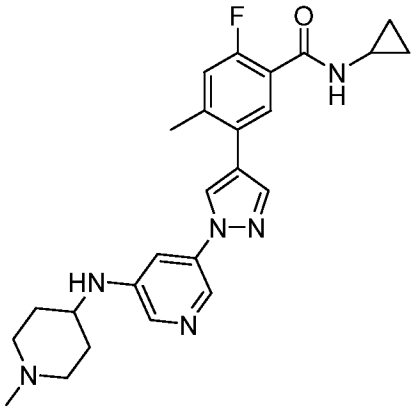
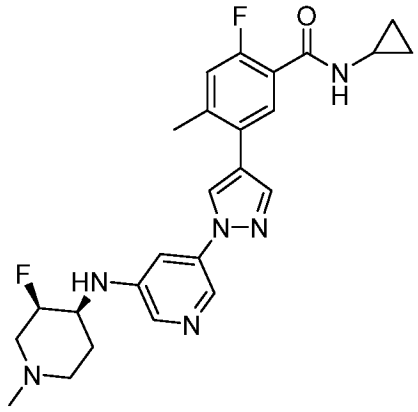
, X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^2 представляет собой $-CH_3$ или -Cl, R^4 представляет собой H и n представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой

, X представляет собой N и Y представляет собой CH. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой

, X представляет собой CH и Y представляет собой N. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для

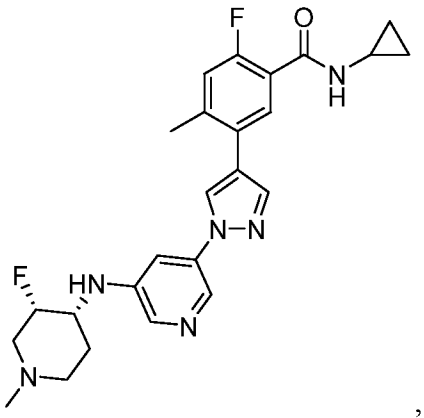
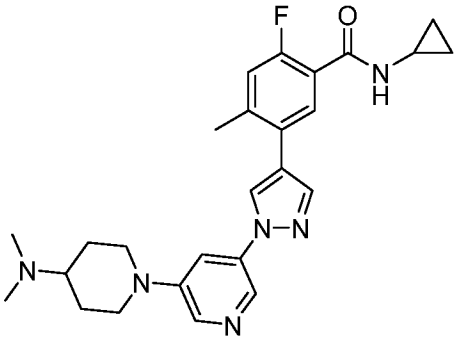
соединения формулы (VIII) HET представляет собой  , X представляет собой CH и Y представляет собой N.

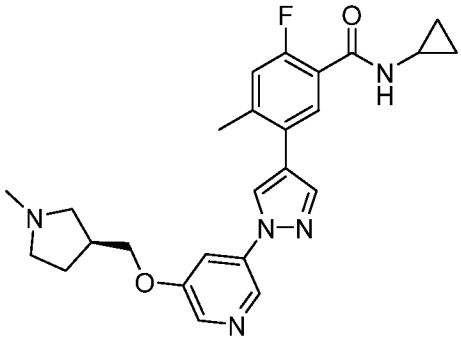
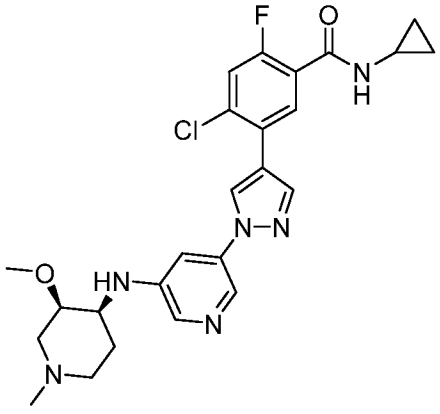
[0264] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (VIII) HET представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , X представляет собой N, Y представляет собой CH, R^2 представляет собой $-CH_3$ или -Cl, R^4 представляет собой H и n представляет собой 2.

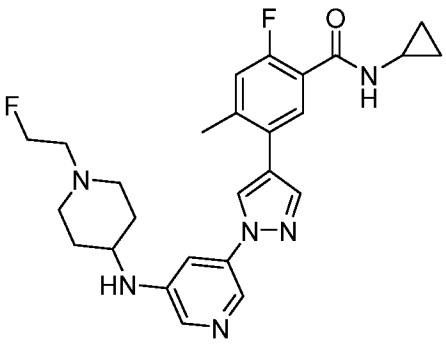
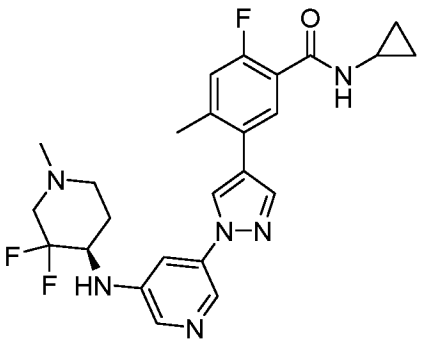
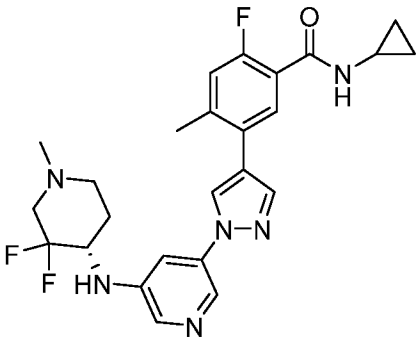
[0265] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант,

характеризуется структурой:  ,

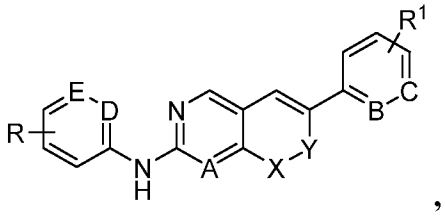
 ,  ,

 ,  ,

 ,  ,



или


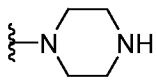
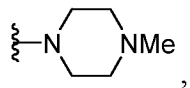
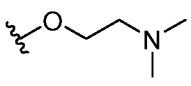
[0266] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формула (IX),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:

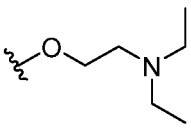


Формула (IX)

где

R представляет собой -H; или

R представляет собой  ,  , $S(=O)_2CH_3$,  или

 при одном доступном положении кольца;

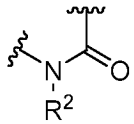
A и D независимо представляют собой N или CH;

E представляет собой N, CH или CR;

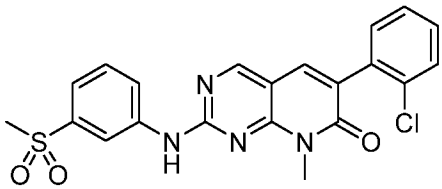
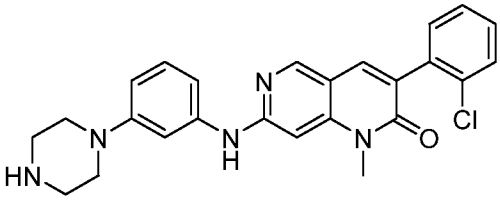
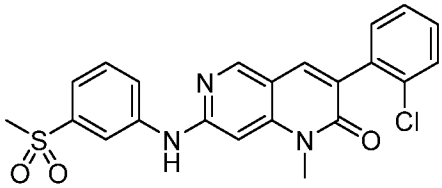
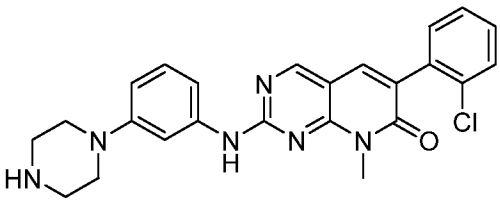
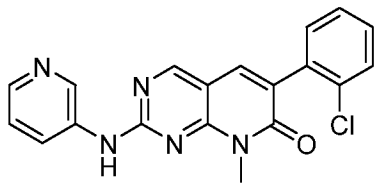
B и C независимо представляют собой N, CH или C-Cl;

R^1 представляет собой H; или

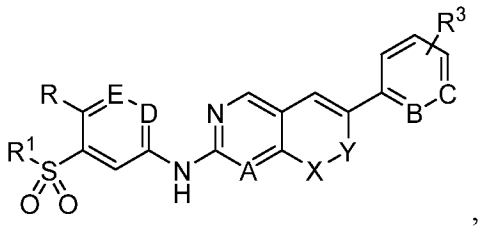
R^1 представляет собой C-Cl, C-F, $C\text{-}OCH_3$, $C\text{-}C(CH_3)_3$ или C-OH при одном доступном положении кольца; и

X-Y представляют собой C=C или  , где R^2 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкил-OH, C_{1-6}алкил-OC_{1-6}алкил или C_{1-6}алкиларил.

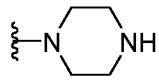
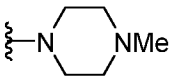
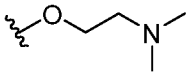
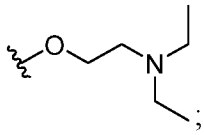
[0267] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой метил, этил, изобутил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, бензил или фенэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой изобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой 2-гидроксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой 2-метоксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой бензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IX) R^2 представляет собой фенэтил.

[0268] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединение формулы (IX) или его фармацевтически приемлемая соль и изотопный вариант характеризуется структурой:  ,  ,  ,  или  .

[0269] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (IXa),** или его фармацевтически приемлемая соль и изотопный вариант:



где

R представляет собой -H,  ,  , $S(=O)_2CH_3$,  или  ;

R^1 представляет собой C_{1-6}алкил или 6-10-членный арил;

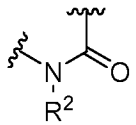
A и D независимо представляют собой N или CH;

E представляет собой N, CH или CR;

B и C независимо представляют собой N, CH или C-Cl;

R^3 представляет собой H; или

R^3 представляет собой C-Cl, C-F, $C\text{-}OCH_3$, $C\text{-}C(CH_3)_3$ или C-OH при одном доступном положении кольца; и

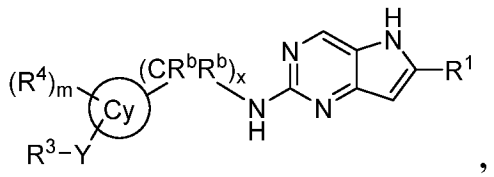
X-Y представляют собой C=C или  , где R^2 представляет собой -H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкил-OH, C_{1-6}алкил-OC_{1-6}алкил или C_{1-6}алкиларил.

[0270] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^1 представляет собой метил, этил или пропил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^1 представляет собой метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^1 представляет собой этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^1 представляет собой пропил.

[0271] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой метил, этил, изобутил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, бензил или фенэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой метил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой этил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой изобутил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой 2-

гидроксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой 2-метоксиэтил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой бензил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (IXa) R^2 представляет собой фенэтил.

[0272] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (X),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

Формула (X)

где

Cy представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, 6-10-членный арил или C_{2-9}гетероарил;

Y отсутствует, представляет собой $-CR^bR^b-$, -O-, $-NR^b-$ или $-S(O)_n-$;

R^1 представляет собой C_{3-8}циклоалкил, C_{2-9}гетероциклоалкил, 6-10-членный арил или C_{2-9}гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя R^a;

R^3 представляет собой -H, C_{2-9}гетероциклоалкил или C_{2-9}гетероарил, где гетероциклоалкил и гетероарил необязательно замещены одним-тремя из -F, -Cl, -Br, I, -CN, $-NO_2$, $-OR^b$, C_{1-4}алкила, $-C_{1-3}$алкил-OR^b, $-C_{1-3}$алкил-NR^bR^b, C_{1-4}галогеналкила, C_{1-4}галогеналкокси, C_{3-8}циклоалкила, $-NR^bR^b$, $-C(O)NR^bR^b$, $-NR^bC(O)NR^bR^b$, $-S(O)_nNR^bR^b$, $C(O)OR^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_nR^b$, $-NR^bS(O)_nR^b$, $-C(S)OR^b$, $-OC(S)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-C(S)NR^bR^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^bR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-OC(S)NR^bR^b$, $-NRC(S)NR^bR^b$, $-C(S)R^b$ или $-C(O)R^b$;

каждый R^4 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NR^bR^b$, $-OR^b$, C_{1-4}алкил, $-C_{1-3}$алкил-OR^b, - C_{1-3}алкил-NR^bR^b, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}галогеналкокси;

каждый R^a независимо представляет собой -F, -C1, -Br, I, -CN, OR^b, C_{1-4}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-4}галогеналкил, C_{1-4}галогеналкокси, $-C_{1-3}$алкил-OR^b или $-C_{1-3}$алкил-NR^bR^b;

каждый R^b независимо представляет собой -H или C_{1-4}алкил;

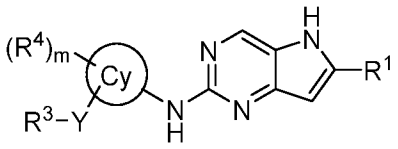
x представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый m независимо представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

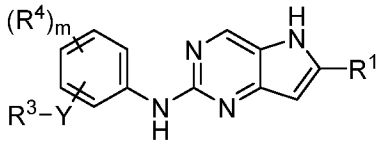
каждый n независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0273] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные

антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Xa),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



[0274] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Xb),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



[0275] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный циклопентил, необязательно замещенный циклогексил, необязательно замещенный тиенил, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный пирролил, необязательно замещенный имидазолил, необязательно замещенный фуранил, необязательно замещенный оксазолил, необязательно замещенный изоксазолил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный изотиазолил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пиразинил, необязательно замещенный пиридазинил, необязательно замещенный оксадиазолил, необязательно замещенный тетрагидропиранил, необязательно замещенный триазолил или необязательно замещенный тиадиазолил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный циклопентил, необязательно замещенный тиенил или необязательно замещенный тетрагидропиранил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный циклопентил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный тиенил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой необязательно замещенный тетрагидропиранил.

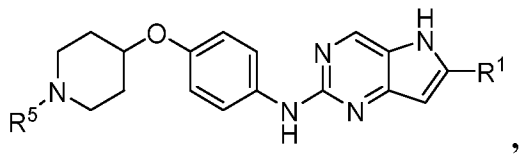
[0276] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный моноциклический

гетероциклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероциклоарил.

[0277] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) m представляет собой 0 - 3. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) m представляет собой 0. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) m представляет собой 1. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) m представляет собой 2. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) m представляет собой 3.

[0278] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный тетрагидропиранил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный тиоморфолинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный гомоморфолинил, необязательно замещенный гомопиперазинил, необязательно замещенный тиоморфолина диоксид или необязательно замещенный тиеноморфолина оксид. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный морфолинил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пиперидинил или необязательно замещенный тиоморфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный морфолинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный пиперазинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный пиперидинил. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^3 представляет собой необязательно замещенный тиоморфолинил.

[0279] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Xc),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



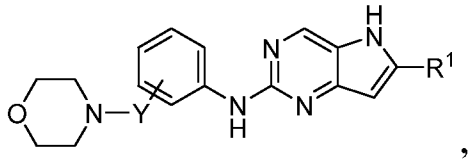
,

Формула (Xc)

где

R^5 представляет собой C_{1-4}алкил или -C_{1-3}алкил-OR^b.

[0280] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Xd),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

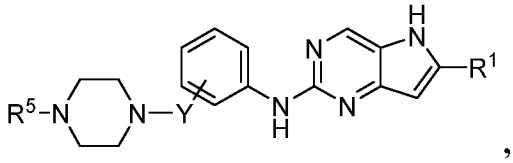
Формула (Xd)

где:

Y отсутствует или представляет собой -CH_2-; и

Y присоединен к мета- или пара-положению фенильного кольца.

[0281] В настоящем изобретении раскрыты антагонисты или частичные антагонисты RIPK2, характеризующиеся структурой **формулы (Xe),** или их фармацевтически приемлемая соль или изотопный вариант:



,

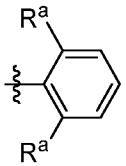
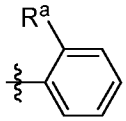
Формула (Xe)

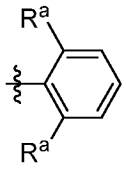
где

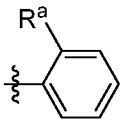
R^5 представляет собой -H, C_{1-4}алкил или -C_{1-3}алкил-OR^b;

Y отсутствует или представляет собой -CH_2-; и

Y присоединен к мета- или пара-положению фенильного кольца.

[0282] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой  или  . В соответствии с некоторыми

вариантами осуществления для соединения формулы (X) R^1 представляет собой 

или 

, где каждый R^a независимо представляет собой -F, -Cl или $-CH_3$.

[0283] В настоящем документе раскрыты дополнительные терапевтические средства, предусматривающие модулятор лиганда CD30 (CD30L) (Entrez Gene ID: 943). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор CD30L представляет собой агонист или антагонист CD30L. В некоторых случаях антагонист CD30L представляет собой ингибитор CD30L. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор CD30L специфически связывается, прямо или непрямо, с CD30L, CD30 или молекулой, которая препятствует, прямо или непрямо, связыванию CD30L и CD30. Согласно некоторым вариантам осуществления в контексте настоящего документа ингибитор CD30L предусматривает средство, которое модулирует по меньшей мере один тип функциональной активности CD30L, такой как связывание с CD30. Неограничивающие примеры ингибиторов CD30L включают средства, которые специфически связываются с CD30L, включая полипептид, такой как антитело к CD30L или его антигенсвязывающий фрагмент, и нуклеиновую кислоту, например, антисмысловую конструкцию, siRNA и рибозим. Антисмысловая конструкция включает экспрессионную плазмиду, на основе которой в результате транскрипции в клетке образуется РНК, комплементарная части мРНК, кодирующей CD30L, и олигонуклеотид, который ингибирует экспрессию белка путем гибридизации с мРНК CD30L. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор CD30L предусматривает часть, не являющуюся полипептидом или нуклеиновой кислотой, как активное средство, которое связывается с CD30L и ингибирует его активность.

[0284] Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор CD30L представляет собой полипептид, который связывается с CD30L и/или CD30. В некоторых случаях полипептид представляет собой полипептид CD30 или его часть, причем указанная часть сохраняет способность к связыванию с CD30L. Часть полипептида CD30 включает по меньшей мере около 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 аминокислот, которые по меньшей мере на около 85%, 90% или 95% идентичны CD30 человека с SEQ ID NO: 53 или SEQ ID NO: 54 или последовательности любой из белок-кодирующих изоформ CD30 (например, P28908). Например, ингибитор CD30L содержит полипептид CD30, который содержит всю внеклеточную область CD30 человека или ее часть. Согласно некоторым вариантам

осуществления полипептид CD30 содержит аминокислоты 19-390 SEQ ID NO: 2018 или ее связывающий фрагмент, характеризующийся по меньшей мере около 85%, 90% или 95% идентичностью последовательностей с CD30. Согласно некоторым вариантам осуществления полипептид CD30 является гомологом CD30 млекопитающих, например, являющийся полипептидом CD30 ингибитор CD30L представляет собой вирусный полипептид CD30 или его фрагмент. В качестве неограничивающего примера, вирусный полипептид CD30 предусматривает вирусный CD30 поксвируса, такого как *ectromelia virus* или вирус коровьей оспы.

[0285] Согласно неограничивающему примеру ингибитор представляет собой антитело к CD30L или антитело к CD30. В контексте настоящего документа антитело включает антигенсвязывающий фрагмент полноразмерного антитела, например, Fab или scFv. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело связывается с внеклеточным доменом CD30L. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит тяжелую цепь, содержащую три определяющих комплементарность области: HCDR1, HCDR2 и HCDR3; и легкую цепь, содержащую три определяющих комплементарность области: LCDR1, LCDR2 и LCDR3. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20100, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20101, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20102, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20103, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20104, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20105.

[0286] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20106, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20107, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20108, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20109, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20110, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20111.

[0287] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20112, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20113, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20114, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20115, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20116, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20117.

[0288] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20118, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20119, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20120, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20121, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20122, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20123.

[0289] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20124, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20125, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20126, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20127, LCDR2,

содержащую SEQ ID NO: 20128, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20129.

[0290] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30L содержит HCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20130, HCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20131, HCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20132, LCDR1, содержащую SEQ ID NO: 20133, LCDR2, содержащую SEQ ID NO: 20134, и LCDR3, содержащую SEQ ID NO: 20135.

[0291] В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20136, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20137. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20138, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20139. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20140, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20141. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20142, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20143. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20144, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20145. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20146, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20147, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20148, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20149, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20150, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20151, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20152, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154. В некоторых случаях антитело к CD30L содержит вариабельный домен тяжелой цепи (HC), содержащий SEQ ID NO: 20153, и вариабельный домен легкой цепи (LC), содержащий SEQ ID NO: 20154.

[0292] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую SEQ ID NO: 55, и вариабельную область легкой цепи, содержащую SEQ ID NO: 56. Неограничивающие примеры антител к CD30 включают MDX-60, Ber-H2, SGN-30 (cAC10), Ki-4.dgA, HRS-3/A9, AFM13 и H22xKi-4.

[0293] Согласно некоторым вариантам осуществления антитело к CD30 предусматривает конъюгат антитела и лекарственного средства. В качестве неограничивающего примера, конъюгат антитела и лекарственного средства представляет собой брентуксимаб, антитело к CD30, конъюгированное с монометилауристатином E.

Таблица 3. Иллюстративные антитела к лиганду CD30.

Антитело	**SEQ ID NO**	**Последовательность**
HCDR1 A1	20100	SYIWS
HCDR2 A1	20101	RIYASGNTNYNPSLKS
HCDR3 A1	20102	DYRVAGTYYYYYGLDV
LCDR1 A1	20103	TGTSSDVGVYDYVS
LCDR2 A1	20104	EVSNRPS
LCDR3 A1	20105	SSYTSRSTWV
HCDR1 A2	20106	SYYWT
HCDR2 A2	20107	RIYTSGITNYNPSLKS
HCDR3 A2	20108	ERVVGASRYYYYGVDV
LCDR1 A2	20109	TGTSSDVGLYNYVS
LCDR2 A2	20110	EVNNRPS
LCDR3 A2	20111	SSYTSSSTWV
HCDR1 A3	20112	SYYWT
HCDR2 A3	20113	RIYTSGITNYNPSLKS
HCDR3 A3	20114	ERVVGASRYYYYGVDV
LCDR1 A3	20115	TGTSSDIGLYDYVS
LCDR2 A3	20116	EVNNRPS
LCDR3 A3	20117	SSYTSSSTWV
HCDR1 A4	20118	SYSWS
HCDR2 A4	20119	RTSTSGRNNYNPSLKS
HCDR3 A4	20120	DFTIAARRYYYYGMDV
LCDR1 A4	20121	TGTSSDIGLYNYVS
LCDR2 A4	20122	EVINRPS
LCDR3 A4	20123	SSYTSSSTWV

Антитело	SEQ ID NO	Последовательность
HCDR1 A5	20124	NNYWS
HCDR2 A5	20125	RVYSSGLTNYKPSLKS
HCDR3 A5	20126	ERATVTTRYHYDGMDV
LCDR1 A5	20127	TGSSSDIGTYNYVS
LCDR2 A5	20128	EVNNRPS
LCDR3 A5	20129	SSYSSSSTWV
HCDR1 A6	20130	SYYWS
HCDR2 A6	20131	RIFASGSTNYNPSLRS
HCDR3 A6	20132	ERVGVQDYYHYSGMDV
LCDR1 A6	20133	TGTSSDVGLYNYVS
LCDR2 A6	20134	EVSKRPS
LCDR3 A6	20135	SSYTSSSTWV
HC Var 1	20136	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWTWIR QPAGKGLEWIGRIYTSGITNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARERVVGASRYYYYGVD VWGQGTTVTVSS
LC Var 1	20137	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGLYNYVSWY QQHPDKAPKLMIFEVNNRPSGVSNRFSGSNSGNTASL TISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 2	20138	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWTWIR QPAGKGLEWIGRIYTSGITNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARERVVGASRYYYYGVD VWGQGTTVTVSS
LC Var 2	20139	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGLYDYVSWYQ QHPDRAPKLIIFEVNNRPSGVSYRFSGSNSGNTASLTIS GLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 3	20140	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYSWSWIR QPAGKGLEWIGRTSTSGRNNYNPSLKSRVTMSVDTSK NQFSLKLNSVTAADTAVYYCARDFTIAARRYYYYGM DVWGQGTTVTVSS
LC Var 3	20141	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGLYNYVSWYQ QHPGKAPKLIIYEVINRPSGVSNRFSGSESGNTASLTIS GLQAEDEANYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL

Антитело	SEQ ID NO	Последовательность
HC Var 4	20142	QVQLQESGPRLVKPSETLSLTCTVSGGSITNNYWSWIR QPAGKGLEWIGRVYSSGLTNYKPSLKSRVTMSVDTSK NQFSLRLNSVTAADTAVYYCARERATVTTRYHYDGM DVWGQGTSVTVSS
LC Var 4	20143	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDIGTYNYVSWYQ QYPGKAPELMIYEVNNRPSGVSDRFSGSTSGNTASLTI SGLQANDEADYYCSSYSSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 5	20144	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIR QPAGKGLEWIGRIFASGSTNYNPSLRSRVTMSRDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCAKERVGVQDYYHYSGMD VWGQGTTVTVSS
LC Var 5	20145	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGLYNYVSWY QQQPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSTSGNTASLT ISGLQADDEADYSCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL
HC Var 6	20146	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 7	20147	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
HC Var 8	20148	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
HC Var 9	20149	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS

Антитело	SEQ ID NO	Последовательность
HC Var 10	20150	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 11	20151	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 12	20152	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDV WGQGTTVTVSS
HC Var 13	20153	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQ PAGKGLEWIGRIYASGQTNYNPSLKSRVTMSVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLD VWGQGTTVTVSS
LC Var 6-13	20154	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGVYDYVSWY QQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASL TISGLQTEDEADYYCSSYTSRSTWVFGGGTKLTVL

[0294] В настоящем документе раскрыты дополнительные терапевтические средства, которые являются эффективными для модификации экспрессии и/или активности рецептора 35, сопряженного с G-белком (GPR35) (Entrez Gene ID: 2859) (например, модулятор GPR35). В качестве альтернативы, или в дополнение, раскрытые в настоящем документе композиции, наборы и способы могут предусматривать и/или в них может использоваться терапевтическое средство или его применение, причем терапевтическое средство обеспечивает модификацию экспрессии и/или активности белка, который функционирует выше или ниже по сигнальному пути, который включает GPR35. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR35 является эффективным для повышения или запуска активности или экспрессии GPR35 у субъекта (например, агонист или частичный агонист). Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор GPR35 является эффективным для снижения или подавления активности или экспрессии GPR35 (например, антагонист или частичный антагонист).

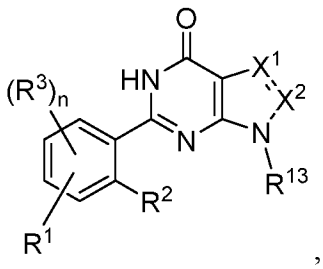
[0295] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой

антагонист GPR35. В некоторых случаях антагонист действует как обратный агонист. Неограничивающими примерами обратных агонистов являются ML145 и ML144. В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой аллостерический модулятор GPR35. Раскрытые в настоящем документе способы могут предусматривать введение модулятора GPR35 отдельно. В других случаях раскрытые в настоящем документе способы могут предусматривать применение модулятора GPR35 вместе с другим терапевтическим средством, раскрытым в настоящем документе (например, антителом к TL1A), пищевой терапией, природотерапией, диетотерапией или их комбинацией.

[0296] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой низкомолекулярное лекарственное средство. В качестве неограничивающего примера, низкомолекулярное лекарственное средство может представлять собой химическое соединение. В некоторых случаях малая молекула имеет молекулярную массу менее чем около 1000 Да, или менее чем около 900 Да, или менее чем около 800 Да. В некоторых случаях малая молекула имеет молекулярную массу от около 50 Да до около 1000 Да. В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой высокомолекулярное лекарственное средство. Высокомолекулярные лекарственные средства обычно предусматривают пептид или нуклеиновую кислоту. В качестве неограничивающего примера, высокомолекулярное лекарственное средство может предусматривать антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела. В некоторых случаях терапевтическое средство предусматривает малую молекулу и крупную молекулу. В качестве неограничивающего примера, терапевтическое средство может предусматривать конъюгат антитела и лекарственного средства.

[0297] В некоторых случаях терапевтическое средство представляет собой малую молекулу, которая связывает GPR35. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой агонист GPR35. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой частичный агонист GPR35. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой антагонист GPR35. В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой частичный агонист GPR35.

[0298] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (I):

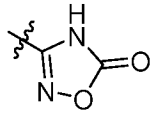
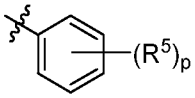


Формула (I)

где:

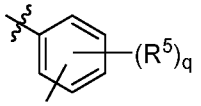
X^1 и X^2 независимо выбраны из N и CR^{14};

R^1 представляет собой $-CH_2R^4$, -CN, $-B(OH)_2$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, -C(O)OH, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил,


, 
или 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя R^8 группами;

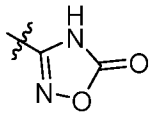
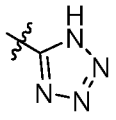
R^2 представляет собой H, -OH, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $OC(O)N(R^{10})_2$, $-O-C_{1\text{-}6}$алкил, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^9, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^{10})_2$, $C_{2\text{-}6}$алкенил, $C_{2\text{-}6}$алкинил, $C_{1\text{-}6}$галогеналкил, $C_{3\text{-}8}$циклоалкил;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $C_{1\text{-}6}$алкила, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^9, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^{10})_2$, $C_{2\text{-}6}$алкенила, $C_{2\text{-}6}$алкинила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкила, $C_{3\text{-}8}$циклоалкила и $-C_{1\text{-}6}$алкил-$C_{3\text{-}8}$циклоалкила;

R^4 представляет собой 
;

каждый R^5 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $C_{1\text{-}6}$алкила, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OH, $-C_{1\text{-}6}$алкил-OR^9, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$N(R^{10})_2$, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$C(O)OR^{10}$, $C_{2\text{-}6}$алкенила, $C_{2\text{-}6}$алкинила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкил-OH, $C_{3\text{-}8}$циклоалкила, $-C_{1\text{-}6}$алкил-$C_{3\text{-}8}$циклоалкила, фенила, $-C_{1\text{-}6}$алкилфенила, $C_{2\text{-}9}$гетероциклоалкила и $C_{1\text{-}9}$гетероарила; где фенил, $-C_{1\text{-}6}$алкилфенил и $C_{1\text{-}9}$гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, $C_{1\text{-}6}$алкила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкила, $C_{3\text{-}8}$циклоалкила и $C_{2\text{-}9}$гетероциклоалкила; и где $C_{2\text{-}9}$гетероциклоалкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из

галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила и оксо;

R^6 представляет собой -C(O)OR^7, -C(O)NHS(O)$_2$N(R^{10})$_2$,  или  ;

каждый R^7 независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^8 независимо выбран из галогена, -OH, -OR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)NHS(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, -C_{1-6}алкил-C(O)OR^{10}, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}галогеналкил-OH, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила и C_{1-9}гетероарила; где фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{1-9}гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и C_{2-9}гетероциклоалкила; и где C_{2-9}гетероциклоалкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила и оксо;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, -N(R^{11})$_2$ и -C(O)OR^{12}; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^{13} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

каждый R^{14} независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила,

-C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила;

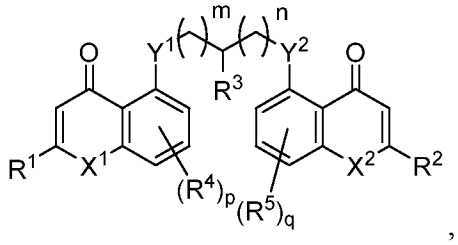
n представляет собой 0, 1, 2 или 3;

p представляет собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0299] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (II):



,

Формула (II)

где:

X^1, X^2, Y^1 и Y^2 независимо выбраны из O, NR^{13} и $C(R^{14})_2$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9 и -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$;

R^3 выбран из -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^4 и R^5 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо

выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

каждый R^{14} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила;

m представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

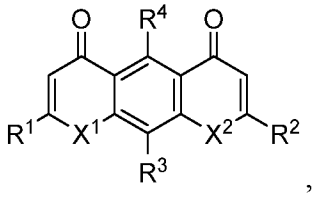
n представляет собой 1, 2, 3, 4 или 5;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

q представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0300] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (III):



,

Формула (III)

где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из O, NR^{13} и $C(R^{14})_2$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9 и $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

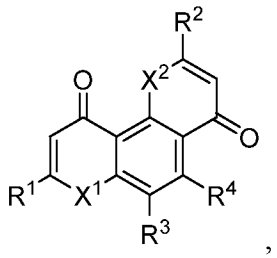
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила; и

каждый R^{14} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0301] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (IV):



,

Формула (IV)

где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из O, NR^{13} и $C(R^{14})_2$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9 и $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

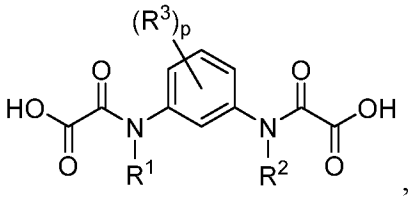
каждый R^{13} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

и

каждый R^{14} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C2-9гетероарила;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0302] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (V):



Формула (V)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

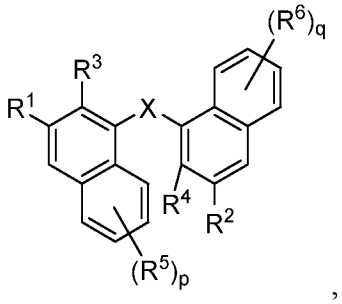
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0303] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (VI):



,

Формула (IV)

где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из O, NR^{13} и $C(R^{14})_2$;

R^1 и R^2 независимо выбраны из $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9 и $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и

атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

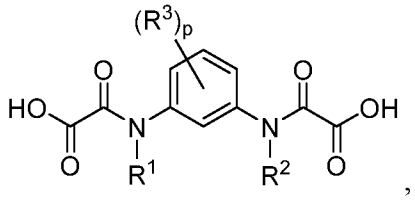
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{13} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила; и

каждый R^{14} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0304] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (V):



Формула (V)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкил и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

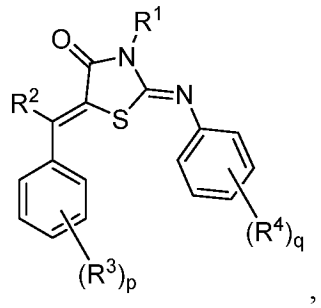
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0305] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (VII):



Формула (VII)

R^1 выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

R^2 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^3 и каждый R^4 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где

C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

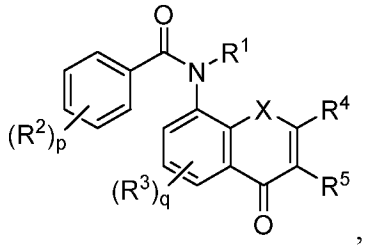
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0306] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (VIII):



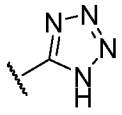
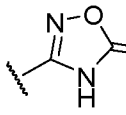
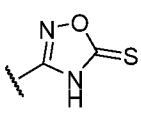
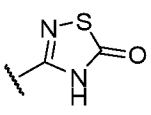
Формула (VIII)

где:

X выбран из -O-, -S- и -SO_2-;

R^1 выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

каждый R^2 и каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^4 выбран из -C(O)OH, -$C(O)OR^{10}$,  ,  ,  и  ;

R^5 выбран из H, галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

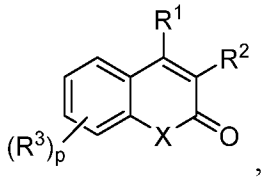
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

q представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0307] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (IX):



,

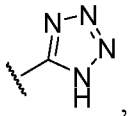
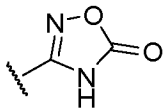
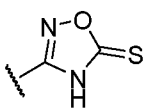
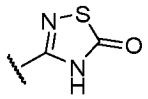
Формула (IX)

где:

X выбран из -O- и -S-;

R^1 выбран из H, галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$,

-$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^2 выбран из -C(O)OH, -$C(O)OR^{10}$,  ,  ,  и  ;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, NO_2, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

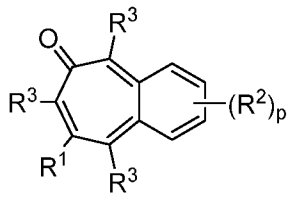
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

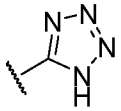
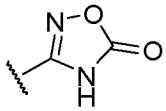
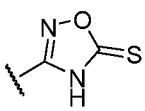
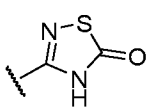
[0308] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (X):



,

Формула (X)

где:

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR^{10},  ,  ,  и  ;

каждый R^2 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^3 независимо выбран из H, галогена, -CN, -OH, NO_2, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

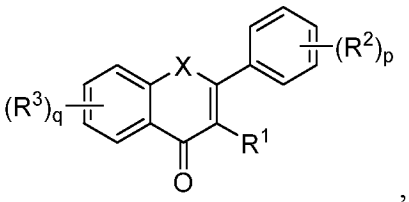
каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0309] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XI):



,

Формула (XI)

где:

X выбран из -O-, -S- и -SO_2-;

R^1 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^2 и каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

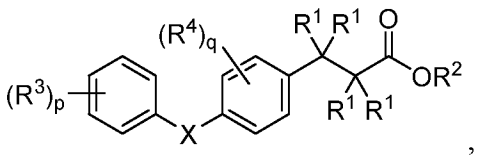
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0310] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XII):



Формула (XII)

где:

X выбран из -O-, -S-, -NR^{13}- и -$C(R^{14})_2$-;

каждый R^1 независимо выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^2 выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^3 и каждый R^4 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^{13} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

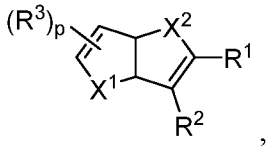
R^{14} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0311] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XIII):

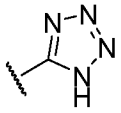
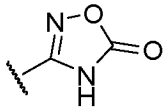
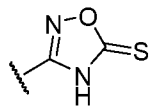
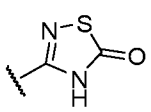


,

Формула (XIII)

где:

X^1 и X^2 независимо представляют собой -O-, -S- или -NR^{13}-;

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR^{10},  ,  ,  и  ;

R^2 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)$N(R^{10})_2$, -OC(O)$N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)$N(R^{10})_2$, -OC(O)$N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и

-C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

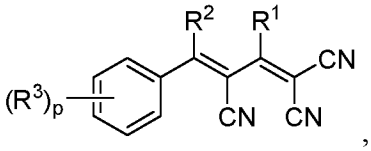
каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

R^{13} выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила; и

p представляет собой 0, 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0312] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XIV):



Формула (XIV)

где:

R^1 и R^2 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и

-C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

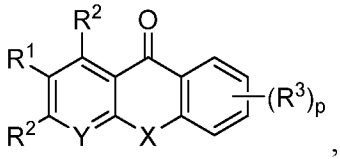
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0313] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XV):

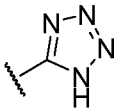
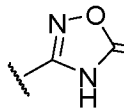
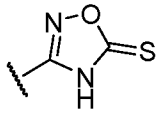
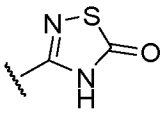


Формула (XV)

где:

X выбран из -O-, -S- и -SO_2-;

Y представляет собой N или CR^2;

R^1 представляет собой -C(O)OH, -$C(O)OR^{10}$,  ,  ,  или  ;

каждый R^2 независимо выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$,

-OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

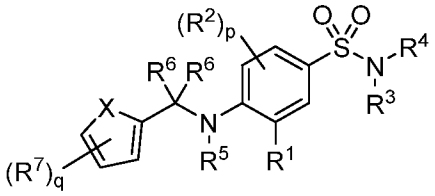
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0314] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XVI):

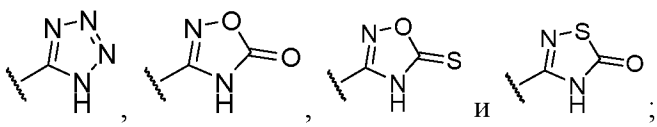


,

Формула (XVI)

где:

X выбран из -O-, -S- и -NR^{13}-;

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR^{10},  ;

каждый R^2 и каждый R^7 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$$R^9$, -NHS(O)$_2$$R^9$, -S(O)$_2$N($R^{10}$)$_2$, -C(O)$R^9$, -C(O)O$R^{10}$, -OC(O)$R^9$,

-C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H и C_{1-6}алкила;

R^5 выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

R^6 независимо представляет собой H, галоген, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкил, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}галогеналкил, C_{3-8}циклоалкил и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкил;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

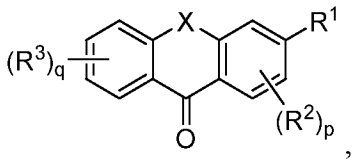
R^{13} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

q представляет собой 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

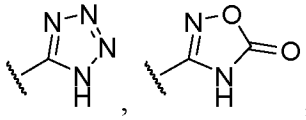
[0315] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XVII):



Формула (XVII)

где:

X выбран из -O-, -S- и $-SO_2-$;

R^1 выбран из -C(O)OH, $-C(O)OR^{10}$,  ;

каждый R^2 и каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, $-C_{1-6}$алкил-OH, $-C_{1-6}$алкил-OR^9, $-C_{1-6}$алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил, $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и $-C_{1-6}$алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C_{1-6}$алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, $-C_{1-6}$алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, $-C_{1-6}$алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

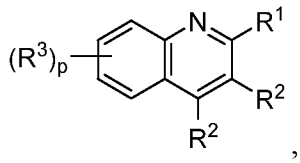
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

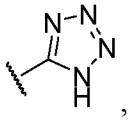
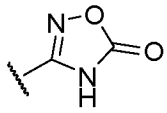
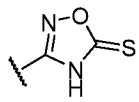
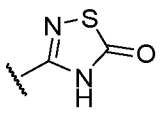
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0316] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XVIII):



Формула (XVIII)

где:

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR^{10},  ,  ,  и  ;

R^2 независимо выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

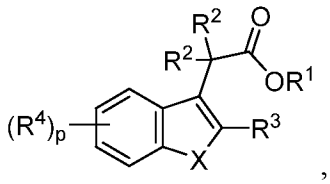
каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0317] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XIX):



Формула (XIX)

где:

X выбран из -O-, -S- и -NR^{13}-;

R^1 выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^2 независимо выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^3 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^4 независимо выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -$N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -$C(O)R^{12}$ и -$C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила,

где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -$N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

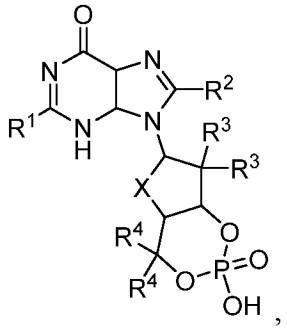
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

R^{13} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0318] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XX):



Формула (XX)

где:

X выбран из -O- и -$C(R^{14})_2$-;

R^1 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

R^2 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^3 и каждый R^4 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -$N(R^{10})_2$, -$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^{10}$, -$OC(O)R^9$, -$C(O)N(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH,

-C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

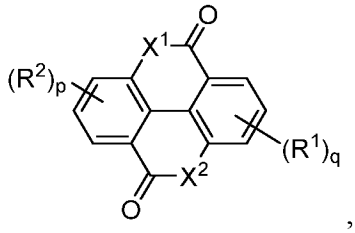
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{14} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила; и

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0319] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXI):



,

Формула (XXI)

где:

X^1 и X^2 независимо выбраны из -O- и -S-;

каждый R^1 и каждый R^2 независимо выбраны из галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$,

-C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

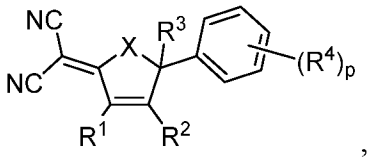
R^{13} выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3;

q представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0320] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXII):



,

Формула (XXII)

где:

X выбран из -O- и -S-;

R^1, R^2 и R^3 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH,

-C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^4 выбран из галогена, -CN, -OH, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-$N(R^{10})_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, $-C(O)R^{12}$ и $-C(O)OR^{12}$;

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и $-N(R^{11})_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

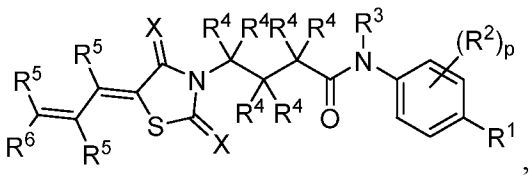
каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0321] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXIII):

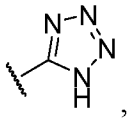
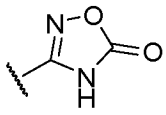
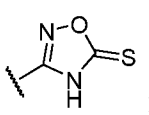
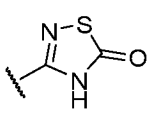


,

Формула (XXIII)

где:

каждый X независимо выбран из -O- и -S-;

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR[10],  ,  ,  и  ;

каждый R^2 выбран из галогена, -CN, -OH, -OR[9], -SR[9], -N(R[10])$_2$, -S(O)R[9], -S(O)$_2$R[9], -NHS(O)$_2$R[9], -S(O)$_2$N(R[10])$_2$, -C(O)R[9], -C(O)OR[10], -OC(O)R[9], -C(O)N(R[10])$_2$, -OC(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)R[9], -NR[10]C(O)OR[9], C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR[9], -C$_{1-6}$алкил-N(R[10])$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

R^3 выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила;

каждый R^4 и каждый R^5 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, -OR[9], -SR[9], -N(R[10])$_2$, -S(O)R[9], -S(O)$_2$R[9], -NHS(O)$_2$R[9], -S(O)$_2$N(R[10])$_2$, -C(O)R[9], -C(O)OR[10], -OC(O)R[9], -C(O)N(R[10])$_2$, -OC(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)R[9], -NR[10]C(O)OR[9], C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR[9], -C$_{1-6}$алкил-N(R[10])$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

R^6 выбран из C$_{3-8}$циклоалкила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и фенила, где C$_{3-8}$циклоалкил, C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и фенил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR[11], -N(R[11])$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R[12] и -C(O)OR[12];

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR[11], -N(R[11])$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R[12] и -C(O)OR[12];

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R[11])$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

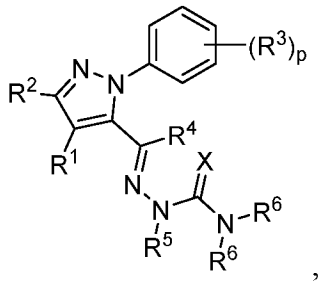
каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

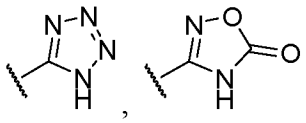
[0322] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXIV):



Формула (XXIV)

где:

X выбран из -O- и -S-;

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR^{10},  ;

каждый R^2 выбран из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1\text{-}6}$алкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-OH, -C$_{1\text{-}6}$алкил-OR^9, -C$_{1\text{-}6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2\text{-}6}$алкенила, C$_{2\text{-}6}$алкинила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила и -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{3\text{-}8}$циклоалкила;

каждый R^3 выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1\text{-}6}$алкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-OH, -C$_{1\text{-}6}$алкил-OR^9, -C$_{1\text{-}6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2\text{-}6}$алкенила, C$_{2\text{-}6}$алкинила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила и -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{3\text{-}8}$циклоалкила;

R^4 выбран из H, C$_{1\text{-}6}$алкила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила и C$_{3\text{-}8}$циклоалкила;

R^5 выбран из H, C$_{1\text{-}6}$алкила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1\text{-}6}$алкилфенила и C$_{2\text{-}9}$гетероарила;

R^6 независимо выбран из H, C$_{1\text{-}6}$алкила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1\text{-}6}$алкилфенила и C$_{2\text{-}9}$гетероарила;

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1\text{-}6}$алкила, C$_{1\text{-}6}$галогеналкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1\text{-}6}$алкилфенила, C$_{2\text{-}9}$гетероциклоалкила, -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{2\text{-}9}$гетероциклоалкила, C$_{2\text{-}9}$гетероарила и -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{2\text{-}9}$гетероарила, где C$_{1\text{-}6}$алкил, фенил, -C$_{1\text{-}6}$алкилфенил, -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{2\text{-}9}$гетероциклоалкил, C$_{2\text{-}9}$гетероарил и -C$_{1\text{-}6}$алкил-C$_{2\text{-}9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1\text{-}6}$алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C$_{1\text{-}6}$алкила, C$_{3\text{-}8}$циклоалкила, -C(O)R^{12} и

-C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

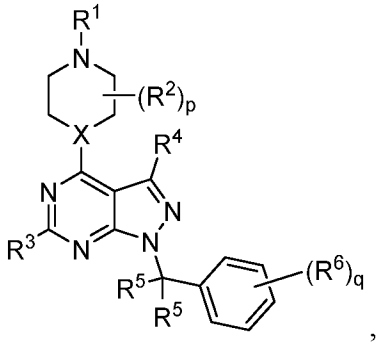
каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила; и

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0323] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXV):



,

Формула (XXV)

где:

X выбран из CR^2 или N;

R^1 выбран из C$_{3-8}$циклоалкила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и фенила, где C$_{3-8}$циклоалкил, C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и фенил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^2 и каждый R^6 выбран из галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR^9, -C$_{1-6}$алкил-N(R^{10})$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

R^3 и R^4 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2$R^9, -NHS(O)$_2$R^9, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$,

-OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^5 независимо выбраны из H, галогена, -CN, -OH, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^{10}, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-6}алкила, -C_{1-6}алкил-OH, -C_{1-6}алкил-OR^9, -C_{1-6}алкил-N(R^{10})$_2$, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила и -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила, C_{2-9}гетероциклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкила, C_{2-9}гетероарила и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил, -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероциклоалкил, C_{2-9}гетероарил и -C_{1-6}алкил-C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, -OR^{11}, -N(R^{11})$_2$, C_{1-6}алкила, C_{3-8}циклоалкила, -C(O)R^{12} и -C(O)OR^{12};

каждый R^{10} независимо выбран из H, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{3-8}циклоалкила, -C_{1-6}алкил-C_{3-8}циклоалкила, фенила, -C_{1-6}алкилфенила и C_{2-9}гетероарила, где C_{1-6}алкил, фенил, -C_{1-6}алкилфенил и C_{2-9}гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила и -N(R^{11})$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_{1-6}алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

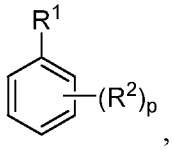
каждый R^{12} независимо выбран из H и C_{1-6}алкила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

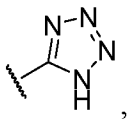
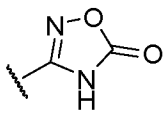
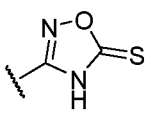
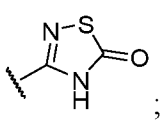
[0324] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, представляет собой соединение формулы (XXVI):



,

Формула (XXVI)

где:

R^1 выбран из -C(O)OH, -C(O)OR[10],  ,  ,  и  ;

каждый R^2 выбран из галогена, -CN, -OH, -OR[9], -SR[9], -N(R[10])$_2$, -S(O)R[9], -S(O)$_2$R[9], -NHS(O)$_2$R[9], -S(O)$_2$N(R[10])$_2$, -C(O)R[9], -C(O)OR[10], -OC(O)R[9], -C(O)N(R[10])$_2$, -OC(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)N(R[10])$_2$, -NR[10]C(O)R[9], -NR[10]C(O)OR[9], C$_{1-6}$алкила, -C$_{1-6}$алкил-OH, -C$_{1-6}$алкил-OR[9], -C$_{1-6}$алкил-N(R[10])$_2$, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила;

каждый R^9 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила, C$_{2-9}$гетероциклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкила, C$_{2-9}$гетероарила и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил, -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероциклоалкил, C$_{2-9}$гетероарил и -C$_{1-6}$алкил-C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, -OR[11], -N(R[11])$_2$, C$_{1-6}$алкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C(O)R[12] и -C(O)OR[12];

каждый R^{10} независимо выбран из H, C$_{1-6}$алкила, C$_{1-6}$галогеналкила, C$_{3-8}$циклоалкила, -C$_{1-6}$алкил-C$_{3-8}$циклоалкила, фенила, -C$_{1-6}$алкилфенила и C$_{2-9}$гетероарила, где C$_{1-6}$алкил, фенил, -C$_{1-6}$алкилфенил и C$_{2-9}$гетероарил необязательно замещены одной или двумя группами, независимо выбранными из галогена, C$_{1-6}$алкила и -N(R[11])$_2$; или два R^{10} и атом азота, к которому они присоединены, объединены с образованием 5- или 6-членного гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C$_{1-6}$алкила, оксо и -C(O)OH;

каждый R^{11} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

каждый R^{12} независимо выбран из H и C$_{1-6}$алкила;

p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

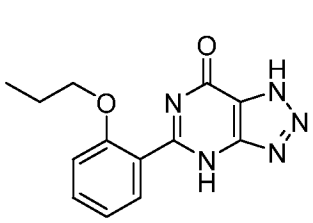
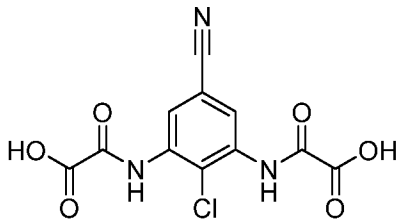
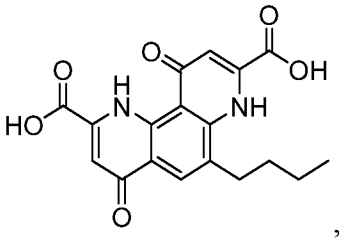
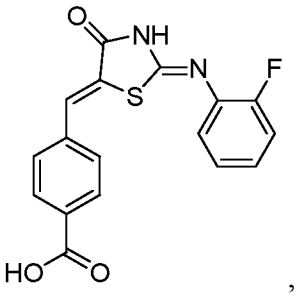
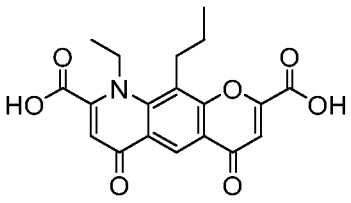
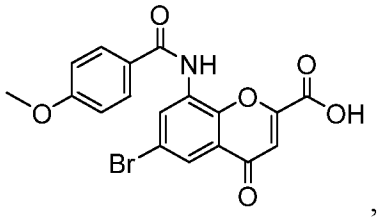
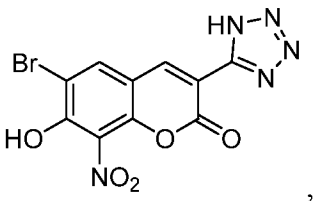
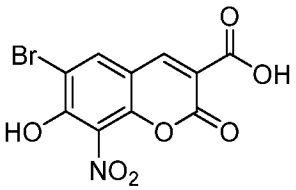
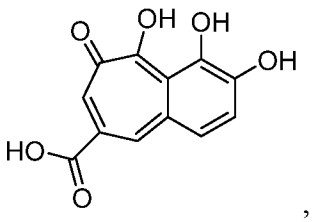
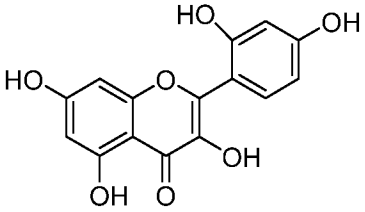
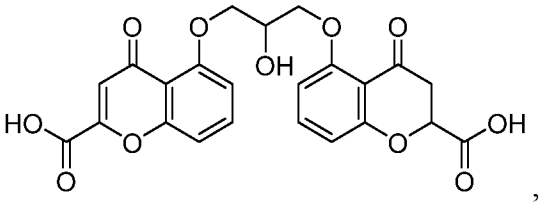
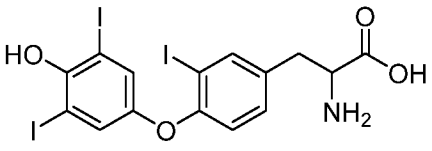
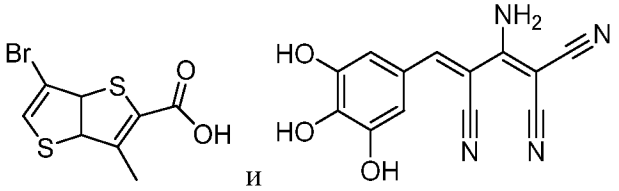
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0325] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из запринаста, лодоксамида, буфролина, TC-G 1001, недокромила, PSB-13253, 6-бром-7-гидрокси-8-нитро-3-(1H-тетразол-5-ил)-2H-хромен-2-она, 6-бром-7-гидрокси-8-нитро-2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты, 7-десгидроксипирогаллин-4-карбоновой кислоты (DCA), морина, кромолина, T_3, обратной T_3, YE-210, кромоглициевой кислоты, недокромила, памовой кислоты и тирфостин-51.

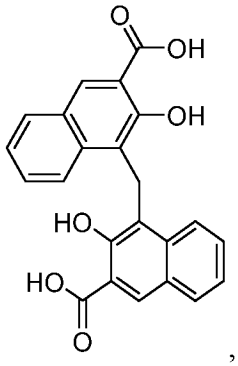
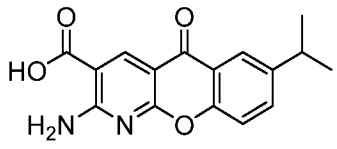
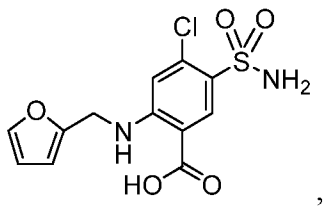
[0326] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из памовой кислоты, амлексанокса, фуросемида, доксантразола, кинуреновой кислоты, DHICA, циклического гуанозина монофосфата (cGMP), 2,3,5-THB, эллаговой кислоты, видов LPA и YE120.

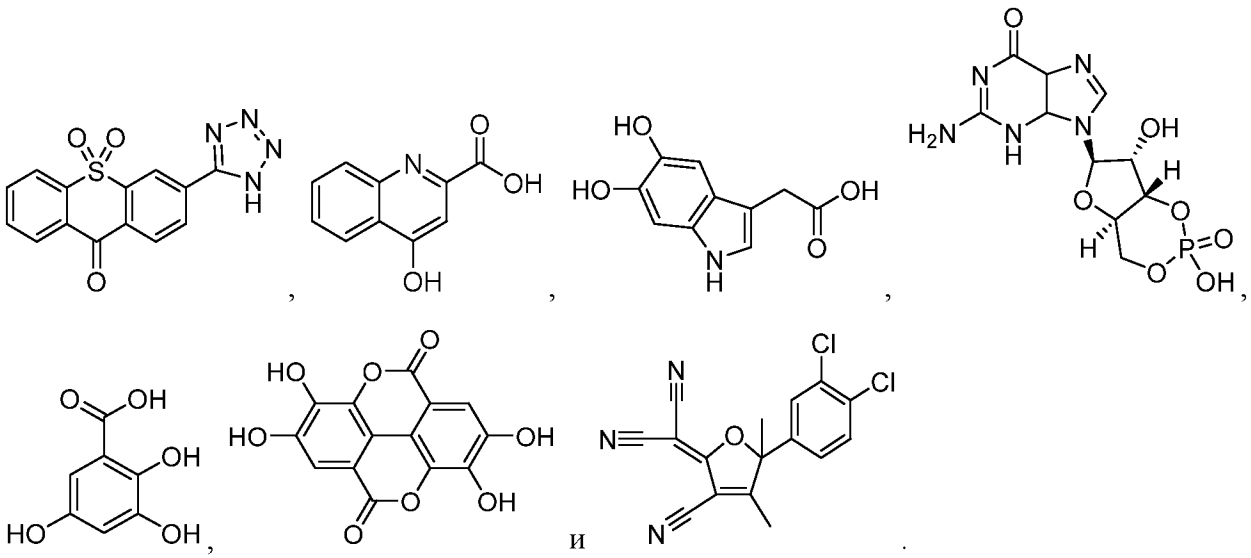
[0327] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из ML-145, ML-194 и ML-144.

[0328] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из:

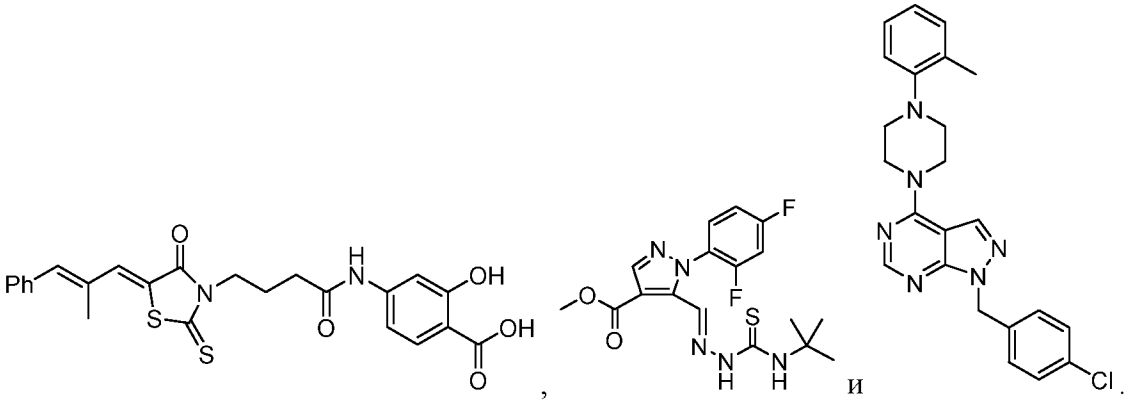

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

[0329] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из:


,

,

,



[0330] В некоторых случаях малая молекула, которая связывает GPR35, выбрана из:



Фармацевтическая композиция

[0331] Используемая в настоящем описании фармацевтическая композиция относится к смеси терапевтического средства с другими химическими компонентами (т. е., фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, вспомогательные вещества, связующие вещества, наполнители, суспендирующие средства, ароматизирующие вещества, подслащивающие вещества, разрыхлители, диспергирующие вещества, поверхностно-активные вещества, смазочные вещества, красящие вещества, разбавители, солюбилизаторы, увлажняющие средства, пластификаторы, стабилизаторы, способствующие всасыванию вещества, смачивающие вещества, антивспениватели, антиоксиданты, консерванты или одну или более их комбинаций. Необязательно, композиции включают в себя два или более терапевтических средств (например, одно или более терапевтических средств и одно или более дополнительных средств), как обсуждается в настоящем описании. При практическом проведении способов лечения или применения, представленных в настоящем изобретении, терапевтически эффективные количества терапевтических средств, описанных в настоящем изобретении, вводили в фармацевтической композиции млекопитающему с болезнью, нарушением или

состоянием, которые лечили, например, воспалительное заболевание, фибростенотическое заболевание и/или фиброзирующее заболевание. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления млекопитающим является человек. Терапевтически эффективное количество может широко варьировать в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого терапевтического средства и других факторов. Терапевтические средства могут быть использованы по отдельности или в комбинации с одним или более терапевтическими средствами в качестве компонентов смесей.

[0332] Описанные в настоящем документе фармацевтические составы могут вводиться субъекту подходящими путями введения, включающими в себя без ограничения внутривенный, внутриартериальный, пероральный, парентеральный, трансбуккальный, местный, трансдермальный, ректальный, внутримышечный, подкожный, внутрикостный, трансмукозальный, ингаляционный или интраперитонеальный пути введения. Описанные в настоящем документе фармацевтические составы включают в себя без ограничения водные жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстроплавящиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы в виде множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0333] Фармацевтические композиции, включающие в себя терапевтическое средство, изготавливали традиционным способом, таким как, только в качестве примера, способами традиционного спешивания, растворения, гранулирования, образования драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захватывания и прессования.

[0334] Фармацевтические композиции могут включать в себя по меньшей мере терапевтическое средство в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, описанные в настоящем изобретении способы и фармацевтические композиции включают в себя применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм, аморфных фаз, а также активных метаболитов таких соединений, характеризующихся тем же типом активности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтические средства существуют в несольватированной форме или в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы терапевтических средств также рассматриваются как раскрытые

в настоящем изобретении.

[0335] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтическое средство существует в виде таутомера. Все таутомеры включены в объем представленных в настоящем изобретении средств. Таким образом, является понятным, что терапевтическое средство или его соль могут проявлять явление таутомерии, на основании чего два химических соединения, которые способны облегчать взаимное превращение путем обмена атома водорода между двумя атомами, с любым из которых он образует ковалентную связь. Поскольку таутомерные соединения существуют в динамическом равновесии друг с другом, они могут рассматриваться как различные изомерные формы того же соединения.

[0336] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтическое средство существует в виде энантиомерной, диастереомерной или другой стереоизомерной формы. Раскрытые в настоящем изобретении средства включают в себя все энантиомерные, диастереомерные и эпимерные формы, а также их смеси.

[0337] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении терапевтические средства могут быть получены в виде пролекарств. «Пролекарство» относится к средству, которое превращено в исходное лекарственное средство in vivo. Пролекарства часто применимы, поскольку в некоторых ситуациях они могут быть более легко введены, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биологически доступными путем перорального введения, тогда как исходные не могут. Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по отношению к исходному лекарственному средству. Примером, без ограничения, лекарственного средства будет терапевтическое средство, описанное в настоящем изобретении, которое вводили в виде сложного эфира («пролекарство») для облегчения передачи через клеточную мембрану, где растворимость в воде является неблагоприятной для подвижности, но которое затем метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты, активной единицы, когда находится внутри клетки, где растворимость в воде является значимой. Дополнительным примером пролекарства может быть короткий пептид (полиаминокислота), связанный с кислотной группой, где пептид метаболизирован для выявления активного фрагмента. В соответствии с определенными вариантами осуществления после введения in vivo пролекарство химически превращали в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму терапевтического средства. В соответствии с определенными вариантами осуществления пролекарство ферментативно метаболизировано одной или более стадиями или переработано в биологически, фармацевтически или терапевтически активную форму терапевтического средства.

[0338] Пролекарственные формы терапевтических средств, где пролекарство метаболизировано in vivo с получением средства, как изложено далее в настоящем описании, включены в объем формулы изобретения. Пролекарственные формы описанных в настоящем изобретении терапевтических средств, где пролекарство метаболизировано in vivo с получением средства, как изложено далее в настоящем описании, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из терапевтических средств, описанных в настоящем изобретении, могут быть пролекарством для другого производного или активного соединения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, описанными в настоящем изобретении, гидразоны метаболизированы in vivo с получением терапевтического средства.

[0339] В соответствии с определенными вариантами осуществления представленные в настоящем изобретении композиции включают в себя один или более консервантов для ингибирования микробной деятельности. Подходящие консерванты включают в себя содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как бензалконий хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридина хлорид.

[0340] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем изобретении составы извлекают пользу из антиоксидантов, хелатирующих металл средств, тиолсодержащих соединений и других общих стабилизирующих средств. Примеры таких стабилизирующих средств включают в себя без ограничения: (a) от около 0,5% до около 2% масса/объем глицерина, (b) от около 0,1% до около 1% масса/объем метионина, (c) от около 0,1% до около 2% масса/объем монотиоглицерина, (d) от около 1 мМ до около 10 мМ EDTA, (e) от около 0,01% до около 2% масса/объем аскорбиновой кислоты, (f) от 0,003% до около 0,02% масса/объем полисорбата 80, (g) от 0,001% до около 0,05% масса/объем полисорбата 20, (h) аргинин, (i) гепарин, (j) сульфат декстрана, (k) циклодекстрины, (l) пентозана полисульфат и другие гепариноиды, (m) бивалентные катионы, такие как магний и цинк; или (n) их комбинации.

[0341] Описанные в настоящем изобретении фармацевтические композиции составлены в любой подходящей лекарственной форме, включающей в себя без ограничения водные пероральные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, твердые пероральные лекарственные формы, аэрозоли, составы контролируемого высвобождения, составы, которые быстро тают, шипучие составы, лиофилизированные составы, таблетки, порошки, пилюли, драже, капсулы, составы с отсроченным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы с множественными частицами и смешанные

составы с немедленным высвобождением и контролируемым высвобождением. В одном аспекте терапевтическое средство, как обсуждается в настоящем описании, например, терапевтическое средство составлено в фармацевтическую композицию, подходящую для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции. В одном аспекте составы, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции, включают в себя физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для разведения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или несущих сред включают в себя воду, этанол, многоатомные спирты (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор и т. п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования оболочки, такой как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления составы, подходящие для подкожной инъекции, также содержат добавки, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и дозирующие средства. Предотвращение роста микроорганизмов можно обеспечить различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, такими как парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и т. п. В некоторых случаях может быть желательно включить изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т. п. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута с помощью применения средств, замедляющих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

[0342] Для внутривенных инъекций или капельных внутривенных вливаний или инфузий описанное в настоящем изобретении терапевтическое средство составлено в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для трансмукозального введения в составе используют обеспечивающие проникновение средства, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение средства являются общепризнанными в настоящей области техники. Для других парентеральных инъекций подходящие составы включают в себя водные или неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества являются общепризнанными в настоящей области техники.

[0343] Парентеральные инъекции могут включать в себя болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Составы для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в контейнерах с множеством доз, с добавленным консервантом. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может находиться в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных несущих средах, и может содержать средства для получения состава, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В одном аспекте активный ингредиент находится в порошкообразной форме для растворения в подходящей несущей среде, например, стерильной апирогенной воде, перед применением.

[0344] Для введения путем ингаляции терапевтическое средство составлено для применения в виде аэрозоля, миста или порошка. Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, удобно доставлять в форме представленного аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единицу дозирования можно определить с помощью клапана для доставки отмеренного количества. Можно составить капсулы и картриджи, такие как, только в качестве примера, желатиновые, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь терапевтического средства, описанного в настоящем документе, и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

[0345] Иллюстративные интраназальные составы описаны в, например, патентах США №№ 4476116, 5116817 и 6391452. Составы, которые включают в себя терапевтическое средство, получали в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, фторуглеродов и/или других солюбилизирующих или диспергирующих средств, известных из области средств. См., например, Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995). Предпочтительно эти композиции и составы получали с помощью подходящих нетоксичных фармацевтически приемлемых ингредиентов. Такие ингредиенты известны специалистам при получении назальных лекарственных форм и некоторые из них могут встречаться в REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005. Выбор подходящих носителей зависит от точной природы требуемой назальной лекарственной формы, например, растворы, суспензии, мази или гели. Назальные лекарственные формы, как правило, содержат большое количество воды в дополнение к активному ингредиенту. Необязательно могут присутствовать незначительные количества

других ингредиентов, таких как регуляторы pH, эмульгаторы или диспергирующие средства, консерванты, поверхностно-активные вещества, гелеобразующие средства или буферные средства и другие стабилизирующие и солюбилизирующие средства. Предпочтительно, назальная лекарственная форма должна являться изотонической по отношению к выделениям из носа.

[0346] Фармацевтические препараты для перорального применения получали смешиванием одного или более твердых вспомогательных веществ с одним или более терапевтическими средствами, описанными в настоящем изобретении, необязательно путем измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств, при необходимости, с получением ядер таблеток или драже. Подходящие вспомогательные вещества включают в себя, например, наполнители, такие как сахара, включая в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При необходимости можно добавить разрыхлители, такие как поперечно-сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления красящие вещества или пигменты добавляли к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного терапевтического средства.

[0347] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические составы терапевтического средства находятся в форме капсул, включая в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими средствами, такими как крахмалы, и/или смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно стабилизаторами. В мягких капсулах активное терапевтическое средство растворяли или суспендировали в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляли стабилизаторы. Капсула может быть получена, например, помещением сыпучей смеси состава терапевтического средства внутрь капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами составы (неводные суспензии и растворы) помещали в мягкую желатиновую капсулу. В соответствии с

другими вариантами осуществления составы помещали в стандартные желатиновые капсулы или не желатиновые капсулы, например, капсулы, содержащие HPMC. В соответствии с другими вариантами осуществления состав помещали в капсулу, содержимое которой можно высыпать в пищу, при этом капсулу проглатывали целиком или капсулу раскрывали и содержимое высыпали в еду перед употреблением.

[0348] Все составы для перорального введения находятся в дозировках, подходящих для такого введения. В одном аспекте твердые пероральные лекарственные формы получали смешиванием терапевтического средства с одним или более следующими веществами: антиоксиданты, вкусоароматические вещества и материалы-носители, такие как связующие средства, суспендирующие средства, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие средства, смачивающие средства и разбавители. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления раскрытые в настоящем документе твердые лекарственные формы находятся в форме таблетки (включая в себя суспензионную таблетку, быстрорастворимую таблетку, таблетку для разжевывания, быстрораспадающуюся таблетку, шипучую таблетку или таблетку в виде капсулы), пилюли, порошка, капсулы, твердой дисперсии, твердого раствора, биоразлагаемой лекарственной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с импульсным высвобождением, лекарственных форм с множественными частицами, крупинок, пеллет, гранул. В соответствии с другими вариантами осуществления фармацевтический состав находится в форме порошка. Прессованные таблетки представляют собой твердые лекарственные формы, полученные прессованием объемной массы составов, описанных выше. В соответствии с различными вариантами осуществления таблетки будут включать в себя одно или более вкусоароматических веществ. В соответствии с другими вариантами осуществления таблетки будут включать в себя пленку, окружающую конечную прессованную таблетку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пленочная оболочка может обеспечивать замедленное высвобождение терапевтического средства из состава. В соответствии с другими вариантами осуществления пленочная оболочка способствует соблюдению пациентом схемы лечения (например, оболочки Opadry® или сахарные оболочки). Пленочные оболочки, включающие в себя Opadry®, как правило, составляют от около 1% до около 3% массы таблетки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые лекарственные формы, например, таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получали смешиванием частиц терапевтического средства с одним или более фармацевтическими вспомогательными веществами с образованием композиции объемной смеси. Композицию объемной смеси легко подразделяли на равно эффективные единичные

лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отдельные единичные дозировки включают в себя пленочные покрытия. Такие составы изготавливали с помощью общепринятых фармакологических техник.

[0349] В соответствии с другим аспектом лекарственные формы включают в себя микроинкапсулированные составы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или более других совместимых материалов присутствуют в материале для микрокапсулирования. Иллюстративные материалы включают в себя без ограничения модификаторы pH, усилители разрушения, противовспенивающие средства, антиоксиданты, вкусоароматические вещества и вещества-носители, такие как связующие средства, суспендирующие средства, разрыхлители, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, смазывающие средства, смачивающие средства и разбавители. Иллюстративные применимые для микрокапсулирования вещества включают в себя без ограничения эфиры гидроксипропилцеллюлозы (HPC), такие как Klucel® или Nisso HPC, простые эфиры гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения (L-HPC), простые эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), такие как Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 и Benecel MP843, полимеры метилцеллюлозы, такие как Methocel®-A, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) и Metolose®, этилцеллюлозы (EC) и их смеси, такие как E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, поливиниловый спирт (PVA), такой как Opadry AMB, гидроксиэтилцеллюлозы, такие как Natrosol®, карбоксиметилцеллюлозы и соли карбоксиметилцеллюлоз (CMC), такие как Aqualon®-CMC, сополимеры поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, такие как Kollicoat IR®, моноглицериды (Myverol), триглицериды (KLX), полиэтиленгликоли, модифицированный пищевой крахмал, акриловые полимеры и смеси акриловых полимеров с эфирами целлюлозы, такие как Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D и Eudragit® NE 40D, ацетатфталат целлюлозы, сепифильмы, такие как смеси HPMC и стеариновой кислоты, циклодекстрины и смеси этих материалов.

[0350] Лекарственные формы в виде жидкого состава для перорального введения представляют собой необязательно водные суспензии, выбранные из группы, включающие в себя без ограничения фармацевтически приемлемые водные пероральные дисперсии, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы. См., например, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002). В дополнение к терапевтическому

средству жидкие лекарственные формы необязательно включают в себя добавки, такие как: (a) разрыхлители; (b) диспергирующие средства; (c) увлажняющие средства; (d) по меньшей мере один консервант, (e) средства для усиления вязкости, (f) по меньшей мере один подсластитель и (g) по меньшей мере одно ароматизирующее средство. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водные дисперсии дополнительно включают в себя кристаллообразующий ингибитор.

[0351] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем документе фармацевтические составы представляют собой самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственных средств (SEDDS). Эмульсии представляют собой дисперсии одной несмешивающейся фазы в другой, обычно в форме капель. Как правило, эмульсии создают путем интенсивного механического диспергирования. SEDDS, в отличие от эмульсий или микроэмульсий, самопроизвольно образуют эмульсии при добавлении в избыток воды без какого-либо внешнего механического диспергирования или перемешивания. Преимущество SEDDS заключается в том, что для равномерного распределения капель по всему раствору требуется только осторожное перемешивание. Кроме того, воду или водную фазу можно добавлять непосредственно перед введением, что обеспечивает стабильность нестабильного или гидрофобного активного ингредиента. Таким образом, SEDDS обеспечивает эффективную систему доставки для пероральной и парентеральной доставки гидрофобных активных ингредиентов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления SEDDS обеспечивает улучшение биодоступности гидрофобных активных ингредиентов. Способы получения самоэмульгирующихся лекарственных форм включают в себя без ограничения, например, патенты США №№ 5858401, 6667048 и 6960563.

[0352] Трансбуккальные составы, которые включают в себя терапевтическое средство, вводили с применением различных составов, известных из области техники. Например, такие составы включают в себя без ограничения патенты США № 4229447, 4596795, 4755386 и 5739136. Кроме того, трансбуккальные лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать в себя биоразрушаемый (гидролизуемый) полимерный носитель, который также служит для прикрепления лекарственной формы к слизистой оболочке щеки. Для трансбуккального или сублингвального введения композиции могут принимать форму таблеток, пастилок или гелей, составленных традиционным способом.

[0353] Для внутривенных инъекций терапевтическое средство необязательно составляли в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Для

трансмукозального введения в составе использовали обеспечивающие проникновение средства, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Для других парентеральных инъекций подходящие составы включают в себя водные или неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или вспомогательными веществами.

[0354] Парентеральные инъекции необязательно включают в себя болюсную инъекцию или непрерывную инфузию. Составы для инъекции необязательно представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в контейнерах с множеством доз, с добавленным консервантом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанная в настоящем изобретении фармацевтическая композиция находится в форме, подходящей для парентеральной инъекции, в виде стерильных суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных несущих средах, и содержит средства для получения состава, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Фармацевтические составы для парентерального введения включают в себя водные растворы средства, которое моделирует активность каротидного тельца в растворимой в воде форме. Кроме того, суспензии средства, которое модулирует активность каротидного тельца, необязательно получали, при необходимости, например, виде подходящих масляных инъекционных суспензий.

[0355] Традиционные методики образования состава включают в себя, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или неводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) сплавление. Другие способы включают в себя, например, сушку распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, сушку распылением из псевдоожиженного слоя или покрытие (например, метод Вюрстера), тангенциальное покрытие, верхнее распыление, таблетирование, экструзию и т. п.

[0356] Подходящие носители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения аравийскую камедь, желатин, коллоидный диоксид кремния, глицерофосфат кальция, лактат кальция, мальтодекстрин, глицерин, силикат магния, казеинат натрия, соевый лецитин, хлорид натрия, трикальцийфосфат, дикалийфосфат, стеароиллактилат натрия, каррагинан, моноглицерид, диглицерид, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, маннит и т. п.

[0357] Подходящие наполнители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения лактозу, карбонат

кальция, фосфат кальция, двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошок целлюлозы, декстрозу, декстраты, декстран, крахмалы, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), сахарозу, ксилит, лактит, маннит, сорбит, хлорид натрия, полиэтиленгликоль и т. п.

[0358] Описанные в настоящем описании подходящие разрыхлители для применения в твердых лекарственных формах включают в себя без ограничения природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал или натрия крахмалгликолят, целлюлозу, такую как метилкристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза, или поперечно сшитую целлюлозу, такую как поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, поперечно сшитая карбоксиметилцеллюлоза или поперечно сшитая кроскармеллоза, поперечно сшитый крахмал, такой как натрия крахмалгликолят, поперечно сшитый полимер, такой как кросповидон, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат, такой как альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, такую как альгинат натрия, камедь, такую как агар, гуар, плод рожкового дерева, карайя, пектин и трагакант, натрия крахмалгликолят, бентонит, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом и т. п.

[0359] Связующие средства придают связность пероральным составам твердых лекарственных форм: для заполненных порошком капсульных составов они способствуют образованию пробки, которой можно заполнить капсулы с твердой или мягкой оболочкой, а для составов в форме таблетки они обеспечивают стабильность таблетки после прессования и способствуют обеспечению однородности смеси перед стадией прессования или заполнения. Вещества, подходящие для применения в качестве носителей в твердых лекарственных формах, описанные в настоящем изобретении, включают в себя без ограничения карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетат-стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу и микрокристаллическую целлюлозу, микрокристаллическую декстрозу, амилозу, алюмосиликат магния, полисахаридные кислоты, бентониты, желатин, сополимер поливинилпирролидона и винилацетата, кросповидон, повидон, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, декстрин, сахар, такой как сахароза, глюкозу, декстрозу, патоку, маннит, сорбит, ксилит, лактозу, природную или синтетическую камедь, такую как аравийская, трагакантовая камедь, гхатти камедь, клейкое вещество из шелухи

изапола, крахмал, поливинилпирролидон, арабогалактан древесины лиственницы, полиэтиленгликоль, воски, альгинат натрия и т. п.

[0360] В большинстве случаев в составах в форме желатиновых капсул, заполненных порошком, использовали содержания связующего средства, составляющие 20-70%. Содержание связующего средства, используемого в составах в форме таблеток, варьируется в зависимости от применения прямого прессования, влажного гранулирования, вальцевания или использования других вспомогательных веществ, таких как наполнители, которые сами по себе могут действовать как умеренно эффективные связующие средства. Содержание связующего средства вплоть до 70% в составах в форме таблеток является общепринятым.

[0361] Подходящие смазывающие средства или глиданты для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения стеариновую кислоту, гидроксид кальция, тальк, кукурузный крахмал, стеарилфумарат натрия, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, таких как алюминий, кальций, магний, цинк, стеариновую кислоту, стеараты натрия, стеарат магния, стеарат цинка, воски, Stearowet®, борную кислоту, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия, лейцин, полиэтиленгликоль или метоксиполиэтиленгликоль, такой как Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, пропиленгликоль, олеат натрия, глицерилбегенат, глицерилпальмитостеарат, глицерилбензоат, лаурилсульфат магния или натрия и т. п.

[0362] Подходящие разбавители для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения сахара (включая в себя лактозу, сахарозу и декстрозу), полисахариды (включая в себя декстраты и мальтодекстрин), многоатомные спирты (включая в себя маннит, ксилит и сорбит), циклодекстрины и т. п.

[0363] Подходящие смачивающие средства для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, олеиновую кислоту, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, четвертичные соединения аммония (например, Polyquat 10®), олеат натрия, лаурилсульфат натрия, стеарат магния, докузат натрия, триацетин, витамин E, TPGS и т. п.

[0364] Подходящие поверхностно-активные вещества для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, лаурилсульфат натрия, сорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полисорбаты, полоксамеры, соли желчных кислот, глицерилмоностеарат, сополимеры

этиленоксида и пропиленоксида, например, Pluronic® (BASF) и т. п.

[0365] Подходящие суспендирующие средства для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя без ограничения поливинилпирролидон, например, поливинилпирролидон K12, поливинилпирролидон K17, поливинилпирролидон K25 или поливинилпирролидон K30, полиэтиленгликоль, например, полиэтиленгликоль может характеризоваться молекулярной массой от около 300 до около 6000, или от около 3350 до около 4000, или от около 7000 до около 5400, сополимер винилпирролидона и винилацетата (S630), карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полисорбат-80, гидроксиэтилцеллюлозу, альгинат натрия, камеди, такие как, например, трагакантовая камедь и аравийская камедь, гуаровая камедь, ксантаны, включающие в себя ксантановую камедь, сахара, целлюлозные полимеры, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полисорбат-80, альгинат натрия, полиэтоксилированный монолаурат сорбита, полиэтоксилированный монолаурат сорбита, повидон и т. п.

[0366] Подходящие антиоксиданты для применения в твердых лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают в себя, например, бутилированный гидрокситолуол (BHT), аскорбат натрия и токоферол.

[0367] Следует отметить, что существует значительное перекрытие между добавками, используемыми в описанных в настоящем изобретении твердых лекарственных формах. Таким образом, вышеперечисленные добавки следует рассматривать только как иллюстративные и не ограничивающие типы добавок, которые могут быть включены в твердые лекарственные формы описанных в настоящем изобретении фармацевтических композициях. Количества таких добавок могут быть легко установлены специалистом настоящей области техники согласно требуемым конкретным свойствам.

[0368] В соответствии с различными вариантами осуществления частицы терапевтических средств и одно или более вспомогательных веществ подвергали сухому смешиванию и прессованию с образованием массы, такой как таблетка, которая характеризуется достаточной твердостью для обеспечения фармацевтической композиции, которая главным образом распадается за менее чем около 30 минут, менее чем около 35 минут, менее чем около 40 минут, менее чем около 45 минут, менее чем около 50 минут, менее чем около 55 минут или менее чем около 60 минут после перорального введения, высвобождая таким образом состав в желудочно-кишечную среду.

[0369] В соответствии с другими вариантами осуществления порошок, включающий

в себя терапевтическое средство, составлен как включающий в себя один или более фармацевтических вспомогательных веществ и вкусоароматических добавок. Такой порошок получали, например, смешиванием терапевтического средства и необязательных фармацевтических вспомогательных веществ с образованием композиции насыпной смеси. Дополнительные варианты осуществления также включают в себя суспендирующее средство и/или смачивающее средство. Такую насыпную смесь равномерно подразделяли на упаковки для однократной дозировки или упаковки для многократной дозировки.

[0370] В соответствии еще с другими вариантами осуществления также получали шипучие порошки. Шипучие соли использовали для диспергирования лекарственных средств в воде для перорального введения.

[0371] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические лекарственные формы составлены с обеспечением контролируемого высвобождения терапевтического средства. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению терапевтического средства из лекарственной формы, в которую оно включено согласно требуемому профилю в течение длительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают в себя, например, профили замедленного высвобождения, пролонгированного высвобождения, пульсирующего высвобождения и отсроченного высвобождения. В отличие от композиций немедленного высвобождения, композиции с контролируемым высвобождением позволяют доставку средства субъекту в течение длительного периода времени согласно предопределенному профилю. Такие скорости высвобождения могут обеспечивать терапевтически эффективные уровни средства в течение длительного периода времени и, тем самым, обеспечивают более длительный период фармакологического ответа с минимизацией побочных эффектов по сравнению с традиционными лекарственными формами быстрого высвобождения. Такие более длительные периоды ответа предусматривают множество свойственных преимуществ, которые не достигаются при соответствующем коротком действии препаратов немедленного высвобождения.

[0372] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанные в настоящем документе твердые лекарственные формы составлены в виде пероральных лекарственных форм с отсроченным высвобождением, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, т. е., в виде пероральной лекарственной формы фармацевтической композиции, как описано в настоящем документе, которая использует энтеросолюбильную оболочку для воздействия на высвобождение в тонкой кишке или толстой кишке. В одном аспекте лекарственная форма с энтеросолюбильной оболочкой представляет собой прессованную или формованную или экструдированную таблетку/пресс-форму (покрытую оболочкой или

без оболочки), содержащую гранулы, порошок, пеллеты, шарики или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами являются покрытыми оболочкой или не покрытыми оболочкой. В одном аспекте пероральная лекарственная форма с энтеросолюбильной оболочкой может также представлять собой капсулу, содержащую пеллеты, шарики или гранулы, которые включают в себя терапевтическое средство, которые покрыты или не покрыты оболочкой.

[0373] Любые оболочки следует наносить до достаточной толщины, чтобы вся оболочка не растворялась в желудочно-кишечных жидкостях при значении pH ниже около 5, но растворялось при значении pH, составляющем около 5 и выше. Оболочки типично выбраны из любого из следующего: шеллак – такое покрытие растворяется в среде со значением pH>7; акриловые полимеры - примеры подходящих акриловых полимеров включают в себя сополимеры метакриловой кислоты и сополимеры метакрилата аммония. Eudragit серий E, L, S, RL, RS и NE (Rohm Pharma) доступны в виде солюбилизированных в органическом растворителе, водной дисперсии или сухих порошков. Eudragit серий RL, NE и RS нерастворимы в желудочно-кишечном тракте, но являются проницаемыми и используются главным образом для доставки в толстую кишку. Eudragit серии E растворяется в желудке. Eudragit серий L, L-30D и S нерастворимы в желудке и растворяются в кишечнике; поливинилацетатфталат (PVAP) - PVAP растворяется при pH>5 и гораздо менее проницаем для водяного пара и желудочных жидкостей. Для нанесения оболочек используют общепринятые техники нанесения оболочек, такие как распыление или дражирование. Толщина оболочек должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы пероральная лекарственная форма оставалась интактной до тех пор, пока не будет достигнут требуемый участок местной доставки в кишечном тракте.

[0374] В соответствии с другими вариантами осуществления описанные в настоящем документе составы доставляли с использованием пульсирующей лекарственной формы. Пульсирующая лекарственная форма способна обеспечить один или более импульсов немедленного высвобождения в заранее определенные моменты времени после контролируемого времени задержки или в определенных местах. Иллюстративные пульсирующие лекарственные формы и способы их изготовления раскрыты в патентах США №№ 5011692, 5017381, 5229135, 5840329 и 5837284. В соответствии с одним вариантом осуществления пульсирующая лекарственная форма включает в себя по меньшей мере две группы частиц (т. е., многочастичная), каждая содержит описанный в настоящем изобретении состав. Первая группа частиц обеспечивает в основном немедленную дозу терапевтического средства при приеме млекопитающим. Первая группа частиц может быть или без оболочки, или включать в себя оболочку и/или герметик. В

одном аспекте вторая группа частиц содержит частицы с оболочками. Покрытие второй группы частиц обеспечивает отсрочку от около 2 часов до около 7 часов после приема внутрь перед высвобождением второй дозы. Подходящие оболочки для фармацевтических композиций описаны в настоящем изобретении или известны из области техники.

[0375] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены фармацевтические составы, которые включают в себя частицы терапевтического средства и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, и при смешивании с водой получали, по существу, однородную суспензию.

[0376] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления частицы, составленные для контролируемого высвобождения, включены в гель или пластырь или повязки на рану.

[0377] В одном аспекте лекарственные формы в виде жидкого состава для перорального введения и/или для местного нанесения в виде лосьона находятся в форме водных суспензий, выбранных их группы, включающей в себя без ограничения фармацевтически приемлемые водные пероральные дисперсии, эмульсии, растворы, эликсиры, гели и сиропы. См., например, Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002). В дополнение к частицам терапевтического средства жидкие лекарственные формы включают в себя добавки, такие как: (a) разрыхлители; (b) диспергирующие средства; (c) смачивающие средства; (d) по меньшей мере один консервант, (e) усиливающие вязкость средства, (f) по меньшей мере один подсластитель и (g) по меньшей мере один ароматизатор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водные дисперсии дополнительно могут включать в себя кристаллический ингибитор.

[0378] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления жидкие составы также включают в себя инертные разбавители, обычно используемые в области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы. Иллюстративные эмульгаторы представляют собой этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, холестерин, сложные эфиры холестерина, таурохолевая кислота, фосфатидилхолин, масла, такие как хлопковое масло, арахисовое масло, масло из зародыша кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли, сложные эфиры жирной кислоты сорбита или смеси таких веществ и

т. п.

[0379] Более того, фармацевтические композиции необязательно включают в себя один или более pH-регулирующих средств или буферных средств, включая кислоты, такие как уксусные, борные, лимонные, молочные, фосфорные и хлористоводородные кислоты; основания, такие как гидроксид натрия, фосфат натрия, борат натрия, цитрат натрия, ацетат натрия, лактат натрия и трис-гидроксиметиламинометан; и буферы, такие как цитрат/декстроза, бикарбонат натрия и хлорид аммония. Такие кислоты, основания и буферы включены в количестве, необходимом для поддержки значения pH композиции в приемлемом диапазоне.

[0380] Кроме того, фармацевтические композиции необязательно включают в себя одну или более солей в количестве, необходимом для приведения осмоляльности композиции к приемлемому диапазону. Такие соли включают в себя такие соли, которые содержат катионы натрия, калия или аммония и анионы хлорида, цитрата, аскорбата, бората, фосфата, бикарбоната, сульфата, тиосульфата или бисульфита; подходящие соли включают в себя хлорид натрия, хлорид калия, тиосульфат натрия, бисульфит натрия и сульфат аммония.

[0381] Другие фармацевтические композиции необязательно включают в себя один или более консервантов для ингибирования микробной деятельности. Подходящие консерванты включают в себя содержащие ртуть вещества, такие как мерфен и тиомерсал; стабилизированный диоксид хлора; и соединения четвертичного аммония, такие как бензалконий хлорид, цетилтриметиламмония бромид и цетилпиридина хлорид.

[0382] В соответствии с одним вариантом осуществления описанные в настоящем документе водные суспензии и дисперсии могут оставаться в гомогенном состоянии, как определено в Фармакопее фармацевтов USP (издание 2005 г., глава 905), по меньшей мере, в течение 4 часов. В соответствии с одним вариантом осуществления водная суспензия ресуспендирована в гомогенную суспензию путем физического перемешивания, продолжающегося менее 1 минуты. В соответствии еще с одним вариантом осуществления для поддержания гомогенной водной дисперсии перемешивание не требуется.

[0383] Примеры разрыхлителей для применения в водных суспензиях и дисперсиях включают в себя без ограничения крахмал, например, природный крахмал, такой как кукурузный крахмал или картофельный крахмал, прежелатинизированный крахмал или гликолят крахмала натрия; целлюлозу, такую как микрокристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, кроскармелоза или сшитая целлюлоза, такая как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, сшитая карбоксиметилцеллюлоза или сшитая кроскармеллоза; сшитый крахмал, такой как гликолят крахмала натрия, сшитый полимер,

такой как кросповидон; сшитый поливинилпирролидон; альгинат, такой как альгиновая кислота, или соль альгиновой кислоты, такая как альгинат натрия; камедь, такая как агар, гуаровая камедь, камедь бобов рожкового дерева, камедь карайи, пектин или трагакантовая камедь; крахмалгликолят натрия; бентонит; натуральную губку; поверхностно-активное вещество; смолу, такую как катионообменная смола; цитрусовый жом; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат натрия в комбинации с крахмалом, и т. п.

[0384] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления диспергирующие средства, подходящие для водных суспензий и дисперсий, описанных в настоящем изобретении, включают в себя, например, гидрофильные полимеры, электролиты, Tween ® 60 или 80, PEG, поливинилпирролидон и диспергирующие средства на основе углевода, такие как, например, гидроксипропилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза и эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы, некристаллическая целлюлоза, алюмосиликат магния, триэтаноламин, поливиниловый спирт (PVA), сополимер поливинилпирролидона/винилацетата, 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом (также известным как тилоксапол), полоксамеры; и полоксамины. В соответствии с другими вариантами осуществления диспергирующее средство выбрано из группы, не содержащей одно из следующих средств: гидрофильные полимеры; электролиты; Tween® 60 или 80; PEG; поливинилпирролидон (PVP); эфиры гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы; эфиры гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы; карбоксиметилцеллюлозу натрия; метилцеллюлозу; гидроксиэтилцеллюлозу; фталат гидроксипропилметилцеллюлозы; ацетат стеарат гидроксипропилметилцеллюлозы; некристаллическую целлюлозу; алюмосиликат магния; триэтаноламин; поливиниловый спирт (PVA); 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)-фенольный полимер с этиленоксидом и формальдегидом; полоксамеры; или полоксамины.

[0385] Смачивающие средства, подходящие для описанных в настоящем изобретении водных суспензий и дисперсий, включают в себя без ограничения цетиловый спирт, глицеролмоностеарат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (например, коммерчески доступные Tweens®, такой как, например, Tween 20® и Tween 80®, и полиэтиленгликоли, олеиновая кислота, глицерилмоностеарат, сорбитанмоноолеат, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, олеат натрия, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, триацетин, витамин E, TPGS, таурохолат натрия,

симетикон, фосфатидилхолин и т. п.).

[0386] Подходящие консерванты для описанных в настоящем изобретении водных суспензий или дисперсий включают в себя, например, сорбат калия, парабены (например, метилпарабен и пропилпарабен), бензойную кислоту и ее соли, другие сложные эфиры парагидроксибензойной кислоты, такие как бутилпарабен, спирты, такие как этиловый спирт или бензиловый спирт, фенольные соединения, такие как фенол, или четвертичные соединения, такие как бензалконий хлорид. Консерванты, используемые в настоящем изобретении, включены в лекарственную форму при концентрации, достаточной для ингибирования роста микроорганизмов.

[0387] Подходящие усиливающие вязкость средства для описанных в настоящем изобретении водных суспензий или дисперсий включают в себя без ограничения метилцеллюлозу, ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, Plasdon® S-630, карбомер, поливиниловый спирт, альгинаты, аравийскую камедь, хитозаны и их комбинации. Концентрация усиливающего вязкость средства будет зависеть от выбранного средства и требуемой вязкости.

[0388] Примеры подсластителей, подходящих для описанных в настоящем изобретении водных суспензий или дисперсий, включают в себя, например, сироп акации, ацесульфам K, алитам, аспартам, шоколад, корицу, цитрус, какао, цикламат, декстрозу, фруктозу, имбирь, глицирретинат, сироп солодки (лакрицы), моноаммонийглирризинат (MagnaSweet®), мальтол, маннит, ментол, неогесперидин DC, неотам, порошок Prosweet®, сахарин, сорбит, стевию, сукралозу, сахарозу, сахарин натрия, сахарин, аспартам, ацесульфам калия, маннит, сукралозу, тагатозу, тауматин, ваниль, ксилит или любую их комбинацию.

[0389] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтическое средство получали в виде трансдермальной лекарственной формы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальные составы, описанные в настоящем документе, включают в себя по меньшей мере три компонента: (1) терапевтическое средство; (2) усилитель проникновения; и (3) необязательный водный адъювант. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальные составы включают в себя дополнительные компоненты, такие как без ограничения гелеобразующие средства, кремы и основы для мазей и т. п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальный состав представлен в виде пластыря или повязки на рану. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальный состав дополнительно включает в себя тканый или нетканый материал основы для усиления

абсорбции и предотвращения удаления трансдермального состава с кожи. В соответствии с другими вариантами осуществления трансдермальные составы, описанные в настоящем документе, могут поддерживать насыщенное или перенасыщенное состояние, чтобы способствовать диффузии в кожу.

[0390] В одном аспекте составы, подходящие для трансдермального введения терапевтического средства, описанного в настоящем изобретении, использовали устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки, и могут представлять собой липофильные эмульсии или забуференные водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезивной основе. В одном аспекте такие пластыри разработаны для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или доставки фармацевтических средств по требованию. Кроме того, трансдермальную доставку терапевтических средств, описанных в настоящем документе, можно осуществить посредством ионофоретических пластырей и тому подобного. В одном аспекте трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку терапевтического средства. В одном аспекте трансдермальные устройства имеют форму повязки, содержащей элемент подложки, резервуар, содержащий терапевтическое средство, необязательно вместе с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки терапевтического средства в кожу хозяина с контролируемой и заданной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средства для закрепления устройства на коже.

[0391] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления местные составы включают в себя гелевые составы (например, гелевые пластыри, которые приклеиваются к коже). В соответствии с некоторыми такими вариантами осуществления гелевая композиция включает в себя любой полимер, который образует гель при контакте с телом (например, гелевые составы, содержащие гиалуроновую кислоту, плюроновые полимеры, поли(полмеры на основе молочной и гликолевой кислоты (PLGA) или т. п.). В некоторых формах композиций состав содержит легкоплавкий воск, такой как без ограничения смесь глицеридов жирной кислоты, необязательно в комбинации с какао-маслом, которое тает первым. Необязательно, составы дополнительно содержат увлажняющее средство.

[0392] В соответствии с определенными вариантами осуществления могут быть использованы системы доставки для фармацевтических терапевтических средств, такие как, например, липосомы и эмульсии. В соответствии с определенными вариантами осуществления композиции, представленные в настоящем документе, также включают в себя мукоадгезивный полимер, выбранный, например, из карбоксиметилцеллюлозы,

карбомера (полимер акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

[0393] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описанное в настоящем изобретении терапевтическое средство может быть введено местно и может быть составлено в виде различных композиций для местного введения, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, лекарственные карандаши, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические терапевтические средства могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, усиливающие тоничность средства, буферы и консерванты.

Способы отслеживания хода лечения

[0394] Согласно определенным вариантам осуществления в настоящем документе описаны способы оценки эффекта описанного в настоящем документе лечения. В некоторых случаях лечение предусматривает введение ингибитора активности или экспрессии TL1A и необязательно одного или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых случаях ход лечения отслеживают путем оценки количества TL1A у субъекта до и/или после введения терапевтического средства.

I. ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0395] Неограничивающие варианты осуществления настоящего раскрытия включают следующее:

1. Способ ингибирования или снижения активности или уровня экспрессии TL1A у субъекта по меньшей мере с одним из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния или с подозрением на его наличие, причем способ предусматривает:

a) идентификацию субъекта как носителя генотипа, предусматривающего полиморфизм, представленный в **таблице 1** или **таблице 4**, или полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним; и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антитела к TL1A, за счет чего происходит ингибирование или снижение активности или уровня экспрессии TL1A у субъекта.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, в котором воспалительное заболевание предусматривает болезнь Крона.

3. Способ согласно варианту осуществления 2, в котором болезнь Крона предусматривает болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

4. Способ согласно варианту осуществления 1, в котором воспалительное

заболевание предусматривает язвенный колит (UC).

5. Способ согласно варианту осуществления 4, в котором UC является рефрактерным с медицинской точки зрения заболеванием.

6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-5, в котором идентификация на стадии (a) субъекта как носителя соответствующего генотипа предусматривает:

a) приведение образца, содержащего генетический материал от субъекта, в контакт с последовательностью нуклеиновой кислоты, способной к гибридизации по меньшей мере с 10 смежными азотистыми основаниями, предусматривающими аллель, связанный с риском заболевания, находящийся в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59; и

b) выявление связывания между последовательностью нуклеиновой кислоты и по меньшей мере 10 смежными азотистыми основаниями, предусматривающими аллель, связанный с риском заболевания.

7. Способ согласно варианту осуществления 6, в котором стандартные условия гибридизации предусматривают температуру отжига от около 35°C до около 65°C.

8. Способ согласно варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7, в котором стандартные условия гибридизации осуществляются с использованием раствора мастер-микс TaqMan.

9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6-8, в котором последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с выявляемой молекулой.

10. Способ согласно варианту осуществления 9, в котором выявляемая молекула предусматривает флуорофор.

11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6-10, в котором последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с гасителем.

12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 6-11, в котором образец, содержащий генетический материал от субъекта, представляет собой амплифицированный генетический материал, полученный в результате анализа на основе амплификации нуклеиновых кислот.

13. Способ согласно варианту осуществления 12, в котором анализ на основе амплификации нуклеиновых кислот предусматривает амплификацию ДНК от субъекта с помощью пары праймеров, способных обеспечивать амплификацию по меньшей мере 15 смежных азотистых оснований, предусматривающих аллель, связанный с риском заболевания, находящийся в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, причем пара праймеров содержит первый праймер и второй праймер.

14. Способ согласно варианту осуществления 12, в котором первый праймер содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям выше аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, и второй праймер содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную по меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям ниже аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, в котором субъект был определен как носитель соответствующего генотипа с помощью способа, предусматривающего ДНК-секвенирование.

16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-15, в котором у субъекта дополнительно наблюдается растворимый TL1A на уровне, превышающем контрольный уровень у не страдающего заболеванием индивидуума или в популяции не страдающих заболеванием индивидуумов.

17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-16, в котором субъект является гомозиготным по генотипу.

18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, в котором генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

19. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, в котором генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

20. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-19, в котором генотип предусматривает полиморфизм, выбранный из группы, состоящей из аллеля «G» в rs11897732 (SEQ ID NO: 1), аллеля «A» в rs6740739 (SEQ ID NO: 2), аллеля «G» в rs17796285 (SEQ ID NO: 3), аллеля «A» в rs7935393 (SEQ ID NO: 4), аллеля «G» в rs12934476 (SEQ ID NO: 5), аллеля «A» в rs12457255 (SEQ ID NO: 6), аллеля «A» в rs2070557 (SEQ ID NO: 7), аллеля «A» в rs4246905 (SEQ ID NO: 8), аллеля «A» в rs10974900 (SEQ ID NO: 9), аллеля «C» в rs12434976 (SEQ ID NO: 10), аллеля «A» в rrs16901748 (SEQ ID NO: 11), аллеля «A» в rs2815844 (SEQ ID NO: 12), аллеля «G» в rs889702 (SEQ ID NO: 13), аллеля «C» в rs2409750 (SEQ ID NO: 14), аллеля «A» в rs1541020 (SEQ ID NO: 15), аллеля «T» в rs4942248 (SEQ ID NO: 16), аллеля «G» в rs12934476 (SEQ ID NO: 17), аллеля «A» в rs12457255 (SEQ ID NO: 18), аллеля «A» в rs2297437 (SEQ ID NO: 19), аллеля «G» в rs41309367 (SEQ ID NO: 20), аллеля «A» в rs10733509 (SEQ ID NO: 21), аллеля «G» в rs10750376 (SEQ ID NO: 22),

аллеля «G» в rs10932456 (SEQ ID NO: 23), аллеля «A» в rs1326860 (SEQ ID NO: 24), аллеля «G» в rs1528663 (SEQ ID NO: 25), аллеля «C» в rs1892231 (SEQ ID NO: 26), аллеля «A» в rs951279 (SEQ ID NO: 27), аллеля «A» в rs9806914 (SEQ ID NO: 28), аллеля «A» в rs7935393 (SEQ ID NO: 29), аллеля «G» в rs1690492 (SEQ ID NO: 30), аллеля «A» в rs420726 (SEQ ID NO: 31), аллеля «T» в rs7759385 (SEQ ID NO: 32), аллеля «A» в rs10974900 (SEQ ID NO: 33), аллеля «A» в rs1326860 (SEQ ID NO: 34), аллеля «C» в rs2548147 (SEQ ID NO: 35), аллеля «A» в rs2815844 (SEQ ID NO: 36), аллеля «G» в rs889702 (SEQ ID NO: 37), аллеля «A» в rs9806914 (SEQ ID NO: 38), аллеля «A» в rs6478109 (SEQ ID NO: 39), аллеля «C» в rs7278257 (SEQ ID NO: 40), аллеля «A» в rs11221332 (SEQ ID NO: 41), аллеля «A» в rs56124762 (SEQ ID NO: 57), «G» в rs2070558 (SEQ ID NO: 58) и аллеля «T» в rs2070561 (SEQ ID NO: 59).

21. Способ согласно вариантам осуществления 1-20, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, в котором антитело к TL1A выбрано из **таблицы 2B.**

23. Способ согласно варианту осуществления 21, в котором антитело к TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

24. Способ согласно варианту осуществления 21, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из **таблицы 2B**.

25. Способ согласно варианту осуществления 21, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

26. Способ согласно вариантам осуществления 22-25, в котором антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

27. Способ согласно вариантам осуществления 22-26, в котором антитело к TL1A представляет собой антагонист TL1A.

28. Способ лечения воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A, при условии, что в полученном у субъекта образце выявлено наличие соответствующего генотипа.

29. Способ лечения воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния у субъекта, предусматривающий:

a) анализ полученного у субъекта образца для выявления наличия или

отсутствия соответствующего генотипа;

b) выявление наличия соответствующего генотипа в полученном у субъекта образце;

c) введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A.

30. Способ согласно варианту осуществления 28-29, в котором воспалительное заболевание предусматривает болезнь Крона.

31. Способ согласно варианту осуществления 30, в котором болезнь Крона предусматривает болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

32. Способ согласно варианту осуществления 28-29, в котором воспалительное заболевание представляет собой язвенный колит (UC).

33. Способ согласно варианту осуществления 32, в котором UC является рефрактерным с медицинской точки зрения заболеванием.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-33, в котором наличие соответствующего генотипа выявляют в полученном у субъекта образце путем следующего:

a) приведение образца, содержащего генетический материал от субъекта, в контакт с последовательностью нуклеиновой кислоты, способной к гибридизации по меньшей мере с 10 смежными азотистыми основаниями, предусматривающими аллель, связанный с риском заболевания, находящийся в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59; и

b) выявление связывания между последовательностью нуклеиновой кислоты и по меньшей мере 10 смежными азотистыми основаниями, предусматривающими аллель, связанный с риском заболевания.

35. Способ согласно варианту осуществления 34, в котором стандартные условия гибридизации предусматривают температуру отжига от около 35°C до около 65°C.

36. Способ согласно варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35, в котором стандартные условия гибридизации осуществляются с использованием раствора мастер-микс TaqMan.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 34-36, в котором последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с выявляемой молекулой.

38. Способ согласно варианту осуществления 37, в котором выявляемая молекула предусматривает флуорофор.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 34-38, в котором

последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с гасителем.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 34-39, в котором образец, содержащий генетический материал от субъекта, представляет собой амплифицированный генетический материал, полученный в результате анализа на основе амплификации нуклеиновых кислот.

41. Способ согласно варианту осуществления 40, в котором анализ на основе амплификации нуклеиновых кислот предусматривает амплификацию ДНК от субъекта с помощью пары праймеров, способных обеспечивать амплификацию по меньшей мере 15 смежных азотистых оснований, предусматривающих аллель, связанный с риском заболевания, находящийся в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, причем пара праймеров содержит первый праймер и второй праймер.

42. Способ согласно варианту осуществления 41, в котором первый праймер содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям выше аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, и второй праймер содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную по меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям ниже аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-42, в котором наличие соответствующего генотипа выявляют в полученном у субъекта образце с помощью способа, предусматривающего ДНК-секвенирование.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-43, в котором у субъекта дополнительно наблюдается растворимый TL1A на уровне, превышающем контрольный уровень у не страдающего заболеванием индивидуума или в популяции не страдающих заболеванием индивидуумов.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-44, в котором субъект является гомозиготным по генотипу.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-45, в котором генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-46, в котором генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 29-47, в котором

генотип предусматривает полиморфизм, выбранный из группы, состоящей из аллеля «G» в rs11897732 (SEQ ID NO: 1), аллеля «A» в rs6740739 (SEQ ID NO: 2), аллеля «G» в rs17796285 (SEQ ID NO: 3), аллеля «A» в rs7935393 (SEQ ID NO: 4), аллеля «G» в rs12934476 (SEQ ID NO: 5), аллеля «A» в rs12457255 (SEQ ID NO: 6), аллеля «A» в rs2070557 (SEQ ID NO: 7), аллеля «A» в rs4246905 (SEQ ID NO: 8), аллеля «A» в rs10974900 (SEQ ID NO: 9), аллеля «C» в rs12434976 (SEQ ID NO: 10), аллеля «A» в rrs16901748 (SEQ ID NO: 11), аллеля «A» в rs2815844 (SEQ ID NO: 12), аллеля «G» в rs889702 (SEQ ID NO: 13), аллеля «C» в rs2409750 (SEQ ID NO: 14), аллеля «A» в rs1541020 (SEQ ID NO: 15), аллеля «T» в rs4942248 (SEQ ID NO: 16), аллеля «G» в rs12934476 (SEQ ID NO: 17), аллеля «A» в rs12457255 (SEQ ID NO: 18), аллеля «A» в rs2297437 (SEQ ID NO: 19), аллеля «G» в rs41309367 (SEQ ID NO: 20), аллеля «A» в rs10733509 (SEQ ID NO: 21), аллеля «G» в rs10750376 (SEQ ID NO: 22), аллеля «G» в rs10932456 (SEQ ID NO: 23), аллеля «A» в rs1326860 (SEQ ID NO: 24), аллеля «G» в rs1528663 (SEQ ID NO: 25), аллеля «C» в rs1892231 (SEQ ID NO: 26), аллеля «A» в rs951279 (SEQ ID NO: 27), аллеля «A» в rs9806914 (SEQ ID NO: 28), аллеля «A» в rs7935393 (SEQ ID NO: 29), аллеля «G» в rs1690492 (SEQ ID NO: 30), аллеля «A» в rs420726 (SEQ ID NO: 31), аллеля «T» в rs7759385 (SEQ ID NO: 32), аллеля «A» в rs10974900 (SEQ ID NO: 33), аллеля «A» в rs1326860 (SEQ ID NO: 34), аллеля «C» в rs2548147 (SEQ ID NO: 35), аллеля «A» в rs2815844 (SEQ ID NO: 36), аллеля «G» в rs889702 (SEQ ID NO: 37), аллеля «A» в rs9806914 (SEQ ID NO: 38), аллеля «A» в rs6478109 (SEQ ID NO: 39), аллеля «C» в rs7278257 (SEQ ID NO: 40), аллеля «A» в rs11221332 (SEQ ID NO: 41), аллеля «A» в rs56124762 (SEQ ID NO: 57), «G» в rs2070558 (SEQ ID NO: 58) и аллеля «T» в rs2070561 (SEQ ID NO: 59).

49. Способ согласно вариантам осуществления 29-48, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A.

50. Способ согласно варианту осуществления 49, в котором антитело к TL1A выбрано из **таблицы 2B.**

51. Способ согласно варианту осуществления 49, в котором антитело к TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

52. Способ согласно варианту осуществления 49, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из **таблицы 2B**.

53. Способ согласно варианту осуществления 49, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

54. Способ согласно вариантам осуществления 49-53, в котором антитело к TL1A

представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

55. Способ согласно вариантам осуществления 49-54, в котором антитело к TL1A представляет собой антагонист TL1A.

56. Способ определения характеристик по меньшей мере одного из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния субъекта, причем способ предусматривает анализ генетического материала от субъекта для идентификации наличия или отсутствия генотипа, предусматривающего полиморфизм, представленный в **таблице 1** или **таблице 4**.

57. Способ согласно варианту осуществления 56, дополнительно предусматривающий определение более благоприятного прогноза для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, в случае наличия соответствующего генотипа.

58. Способ согласно варианту осуществления 56, дополнительно предусматривающий определение менее благоприятного прогноза для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, в случае отсутствия соответствующего генотипа.

59. Способ согласно варианту осуществления 56, дополнительно предусматривающий назначение субъекту лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, в случае наличия соответствующего генотипа.

60. Способ согласно варианту осуществления 56, дополнительно предусматривающий прописывание субъекту ингибитора активности или экспрессии TL1A, в случае наличия соответствующего генотипа.

61. Способ согласно варианту осуществления 56, дополнительно предусматривающий введение субъекту ингибитора активности или экспрессии лиганда CD30, в случае наличия соответствующего генотипа.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 57-61, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или его антигенсвязывающий фрагмент.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-62, в котором анализ предусматривает амплификацию генетического материала, содержащего по меньшей мере 15 смежных азотистых оснований, включающих аллель, связанный с риском заболевания, находящийся в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, с применением пары праймеров, содержащей первый праймер и второй праймер.

64. Способ согласно варианту осуществления 63, в котором первый праймер

содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям выше аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, и второй праймер содержит последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную по меньшей мере 15 смежным азотистым основаниям ниже аллеля, связанного с риском заболевания, находящегося в положении нуклеотида 501 в пределах любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

65. Способ согласно любому из вариантов осуществления 65-73, в котором анализ предусматривает гибридизацию с генетическим материалом нуклеиновой кислоты, содержащей любую из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

66. Способ согласно варианту осуществления 65, в котором последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с выявляемой молекулой.

67. Способ согласно варианту осуществления 66, в котором выявляемая молекула предусматривает флуорофор.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 65-67, в котором последовательность нуклеиновой кислоты конъюгирована с гасителем.

69. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-62, в котором анализ предусматривает ДНК-секвенирование.

70. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-69, дополнительно предусматривающий измерение уровня TL1A у субъекта.

71. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-70, в котором субъект является гомозиготным по генотипу.

72. Способ согласно вариантам осуществления 56-71, в котором генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-72, в котором генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**

74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-73, в котором генотип предусматривает по меньшей мере один полиморфизм, предусматривающий неэталонный аллель.

75. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-74, дополнительно предусматривающий определение характеристик по меньшей мере одного из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния, такого как болезнь Крона (CD), при условии наличия соответствующего генотипа.

76. Способ согласно варианту осуществления 75, в котором CD предусматривает CD с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 56-76, дополнительно предусматривающий определение характеристик по меньшей мере одного из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния, такого как язвенный колит (UC), при условии наличия соответствующего генотипа.

78. Способ согласно варианту осуществления 77, в котором фиброзирующее заболевание является рефрактерным с медицинской точки зрения UC.

79. Способ согласно варианту осуществления 62, в котором антитело к TL1A выбрано из **таблицы 2B.**

80. Способ согласно варианту осуществления 62, в котором антитело к TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

81. Способ согласно варианту осуществления 62, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из **таблицы 2B**.

82. Способ согласно варианту осуществления 62, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

83. Способ согласно вариантам осуществления 79-82, в котором антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

84. Способ согласно вариантам осуществления 79-83, в котором антитело к TL1A представляет собой антагонист TL1A.

85. Способ выявления представляющего интерес генотипа у субъекта, у которого наблюдается по меньшей мере одно из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния, причем способ предусматривает:

(a) приведение генетического материала от субъекта в контакт с композицией, в достаточной степени комплементарной и способной к гибридизации с представляющим интерес генотипом, причем композиция содержит:

(i) меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд, содержащий по меньшей мере 10 смежных азотистых оснований, представленных в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59,

(ii) меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд, содержащий по меньшей мере 10 смежных азотистых оснований, представленных в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59,

(iii) меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд, содержащий

по меньшей мере 10 смежных азотистых оснований, представленных в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59,

(iv) меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, которая отличается от зонда, выбранного из группы, состоящей из (i)-(iii), азотистыми основаниями в количестве до трех, при условии, что меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд (iv) гибридизируется с представляющим интерес генотипом,

(v) меченый для возможности выявления олигонуклеотидный зонд, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную зонду, выбранному из группы, состоящей из (i)-(iv), или

(vi) комбинацию зондов, выбранных из группы, состоящей из (i)-(v),

причем меченые для возможности выявления олигонуклеотидные зонды (i), (ii) и (iii) являются разными,

(b) выявление наличия или отсутствия гибридизации генетического материала с композицией с применением меченого для возможности выявления зонда, при этом гибридизация генетического материала с композицией свидетельствует о наличии у субъекта представляющего интерес генотипа.

86. Способ согласно варианту осуществления 85, в котором наличие представляющего интерес генотипа свидетельствует о том, что у субъекта повышены уровни TL1A.

87. Способ согласно варианту осуществления 85 или варианту осуществления 86, в котором воспалительное заболевание предусматривает болезнь Крона (CD).

88. Способ согласно варианту осуществления 87, в котором CD предусматривает CD с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

89. Способ согласно любому из вариантов осуществления 89-92, в котором воспалительное заболевание представляет собой язвенный колит (UC).

90. Способ лечения по меньшей мере одного из воспалительного заболевания, фибростенотического заболевания у субъекта согласно любому из вариантов осуществления 85-89, причем способ предусматривает:

a) введение субъекту согласно любому из вариантов осуществления 85-93 терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A, при условии, что у субъекта имеется представляющий интерес генотип.

91. Способ согласно варианту осуществления 90, в котором ингибитор активности TL1A предусматривает антитело к лиганду TL1A или его антигенсвязывающий фрагмент.

92. Композиция, содержащая по меньшей мере 10, но менее 50 смежных остатков азотистых оснований любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59 или комплементарной им последовательности, причем смежные остатки азотистых оснований содержат азотистое основание в положении 501 любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, и причем смежные остатки азотистых оснований соединены с выявляемой молекулой.

93. Композиция согласно варианту осуществления 92, где выявляемая молекула представляет собой флуорофор.

94. Композиция согласно вариантам осуществления 92-93, где смежные остатки азотистых оснований содержат азотистое основание в положении 501 любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

95. Композиция согласно вариантам осуществления 92-93, где смежные остатки азотистых оснований содержат азотистое основание в положении 501 любой из SEQ ID NO: 60-108 или 364141-364142.

96. Композиция согласно вариантам осуществления 92-95, где смежные остатки азотистых оснований соединены с гасителем.

97. Набор, содержащий композицию согласно любому из вариантов осуществления 92-96 и пару праймеров, способных к амплификации по меньшей мере 15 смежных молекул нуклеиновой кислоты любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, по меньшей мере 15 смежных молекул нуклеиновой кислоты, содержащих нуклеиновую кислоту, находящуюся в положении 501 любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59.

98. Способ, предусматривающий приведение ДНК от субъекта в контакт с композицией согласно любому из вариантов осуществления 92-96 или набором согласно варианту осуществления 97 в условиях, сконфигурированных для гибридизации композиции с ДНК, если ДНК содержит последовательность, комплементарную композиции.

99. Способ предусматривает лечение субъекта согласно варианту осуществления 98 ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что ДНК от субъекта содержит последовательность, комплементарную композиции.

100. Способ согласно варианту осуществления 99, в котором ингибитор TL1A предусматривает антитело к TL1A или его антигенсвязывающий фрагмент.

101. Способ идентификации риска развития TL1A-опосредованного заболевания или состояния, предусматривающего по меньшей мере одно из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния, у субъекта, причем способ предусматривает:

а) анализ полученного у субъекта образца для идентификации наличия

генотипа, предусматривающего полиморфизм, представленный в **таблице 1** или **таблице 4**, или полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним; и

b) идентификацию риска развития по меньшей мере одного из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния у субъекта, при условии, что на стадии (a) идентифицировано наличие соответствующего генотипа.

102. Способ выбора субъекта для лечения, причем способ предусматривает:

a) анализ полученного у субъекта образца для идентификации наличия генотипа, предусматривающего полиморфизм, представленный в **таблице 1** или **таблице 4**, или полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним; и

b) выбор субъекта для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, при условии, что на стадии (a) идентифицировано наличие соответствующего генотипа.

103. Способ согласно любому из вариантов осуществления 101-102, в котором субъект является гомозиготным по генотипу.

104. Способ согласно любому из вариантов осуществления 101-103, в котором генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

105. Способ согласно любому из вариантов осуществления 101-104, в котором генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

106. Способ согласно любому из вариантов осуществления 101-105, в котором генотип предусматривает по меньшей мере один полиморфизм, предусматривающий неэталонный аллель.

107. Способ согласно вариантам осуществления 101-106, дополнительно предусматривающий лечение субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A.

108. Способ согласно варианту осуществления 107, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A.

109. Способ согласно варианту осуществления 108, в котором антитело к TL1A выбрано из **таблицы 2B.**

110. Способ согласно варианту осуществления 108, в котором антитело к TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

111. Способ согласно варианту осуществления 108, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из **таблицы 2B**.

112. Способ согласно варианту осуществления 108, в котором антитело к TL1A

связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2А**.

113. Способ согласно вариантам осуществления 108-112, в котором антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

114. Способ согласно вариантам осуществления 108-113, в котором антитело к TL1A представляет собой антагонист TL1A.

115. Способы согласно вариантам осуществления 28-55 или 101-106, дополнительно предусматривающие введение терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического средства.

116. Способ согласно варианту осуществления 115, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой модулятор взаимодействующей с рецептором серин/треониновой протеинкиназы 2 (RIPK2).

117. Способ согласно варианту осуществления 115, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой модулятор рецептора 35, сопряженного с G-белком (GPR35).

118. Способ согласно варианту осуществления 115, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой модулятор лиганда CD30 (CD30L)

119. Способ согласно варианту осуществления 16, в котором модулятор RIPK2 выбран из группы, состоящей из формул I-X.

120. Способ согласно варианту осуществления 117, в котором модулятор GPR35 выбран из группы, состоящей из формул I-XXVI.

121. Способ согласно варианту осуществления 118, в котором модулятор CD30L содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 3**.

122. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-121, дополнительно предусматривающий предсказание положительного терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

123. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-122, дополнительно предусматривающий предсказание положительного терапевтического ответа у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, со специфичностью по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

НАБОРЫ И КОМПОЗИЦИИ

Композиции

[0396] В настоящем документе раскрыты композиции, пригодные для выявления генотипа или биомаркера в полученном у субъекта образце в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Раскрытые в настоящем документе аспекты относятся к композициям, содержим полинуклеотидную последовательность, содержащую по меньшей мере 10, но менее 50 смежных нуклеотидов любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59, или обратно комплементарные им последовательности, причем полинуклеотидная последовательность со смежными нуклеотидами содержит выявляемую молекулу. Согласно некоторым вариантам осуществления полинуклеотидная последовательность содержит азотистое основание в положении нуклеотида, обозначенном буквой, отличной от таковой для обозначения азотистых оснований (например, S, R, V), в любой из SEQ ID NO: 1-48 или 57-59. Согласно различным вариантам осуществления выявляемая молекула предусматривает флуорофор. Согласно другим вариантам осуществления полинуклеотидные последовательностей дополнительно содержат гаситель.

[0397] Также в настоящем документе раскрыты композиции, содержащие антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с целевым белком, описанным в настоящем документе (например, TL1A), причем антитело или антигенсвязывающий фрагмент содержат выявляемую молекулу. Согласно различным вариантам осуществления антитело предусматривает моноклональное антитело, химерное антитело, антитело с привитыми CDR, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, связанный дисульфидными связями Fv, scFv, однодоменное антитело, диатело, полиспецифическое антитело, антитело с двойной специфичностью, антиидиотипическое антитело или биспецифическое антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент предусматривают IgG-антитело, IgM-антитело и/или IgE-антитело. Согласно некоторым вариантам осуществления выявляемая молекула предусматривает флуорофор. Согласно некоторым вариантам осуществления антитело или антигенсвязывающий фрагмент конъюгированы с парамагнитной частицей (например, гранулой).

Наборы

[0398] В настоящем документе раскрыты наборы, пригодные для выявления раскрытых в настоящем документе генотипов и/или биомаркеров. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытые в настоящем документе наборы можно применять для диагностики и/или лечения заболевания или состояния у субъекта; или выбора пациента для лечения и/или наблюдения за ходом лечения, раскрытого в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит описанные в настоящем документе композиции, которые можно применять для осуществления описанных в

настоящем документе способов. Наборы содержат совокупность материалов или компонентов, включая по меньшей мере одну из композиций. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит композицию, включая фармацевтическую композицию, для лечения IBD. Согласно другим вариантам осуществления наборы содержат все из компонентов, необходимых и/или достаточных для осуществления анализа для выявления и измерения уровня маркеров IBD, включая все контроли, инструкции по осуществлению анализов и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов.

[0399] В некоторых случаях описанные в настоящем документе наборы содержат компоненты для выявления наличия, отсутствия и/или количества целевых нуклеиновой кислоты и/или белка, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления набор дополнительно содержит компоненты для выявления наличия, отсутствия и/или количества описанного в настоящем документе серологического маркера. Согласно некоторым вариантам осуществления набор содержит описанные в настоящем документе композиции (например, праймеры, зонды, антитела). Настоящее раскрытие относится к наборам, подходящим для таких анализов, как ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), анализ с применением одномолекулярной матрицы (Simoa), ПЦР и qPCR. Конкретный тип компонентов, находящихся в наборе, зависит от их предусмотренного назначения.

[0400] Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе наборы скомпонованы для целей лечения и/или определения характеристик заболевания или состояния (например, болезни Крона) или их субклинического фенотипа (например, стриктурирующего, пенетрирующего или стриктурирующего и пенетрирующего фенотипов заболевания) у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе наборы скомпонованы для целей идентификации субъекта, подходящего для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A (например, антителом к TL1A). Согласно некоторым вариантам осуществления набор скомпонован специально для лечения субъектов-млекопитающих. Согласно некоторым вариантам осуществления набор скомпонован специально для лечения субъектов-людей. Согласно дополнительным вариантам осуществления набор скомпонован для применений в ветеринарной медицине, предусматривающих лечение таких субъектов, как, без ограничения, сельскохозяйственные животные, домашние животные и лабораторные животные. Согласно некоторым вариантам осуществления набор скомпонован для выбора субъекта для назначения терапевтического средства, как, например, таковых, раскрытых в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам

осуществления набор скомпонован для выбора субъекта для лечения раскрытым в настоящем документе терапевтическим средством. Иллюстративное терапевтическое средство представляет собой антитело к TL1A.

[0401] В набор могут быть включены инструкции по применению. Необязательно набор также содержит другие пригодные компоненты, такие как разбавители, буферы, фармацевтически приемлемые носители, шприцы, катетеры, аппликаторы, инструменты для дозирования или измерения, перевязочный материал или другие пригодные сопутствующие компоненты. Материалы или компоненты, собранные в наборе, могут быть предоставлены практикующему врачу хранящимися любым удобным и подходящим способом, чтобы сохранить их функциональность и пригодность. Например, компоненты могут находиться в растворенной, дегидратированной или лиофилизированной форме; они могут поставляться при комнатной температуре, температуре охлаждения или температуре заморозки. Компоненты, как правило, содержатся в подходящем упаковочном(-ых) материале(-ах). В контексте настоящего документа фраза «упаковочный материал» относится к одной или более физическим структурам, применяемым для размещения содержимого набора, например, композиций и т. д. Упаковочный материал изготавливается с использованием хорошо известных способов, предпочтительно, с обеспечением стерильной, химически чистой среды. Используемые в наборе упаковочные материалы представляют собой таковые, обычно используемые в анализах экспрессии генов и при введении лекарственных препаратов. В контексте настоящего документа термин «упаковка» относится к подходящим твердым основам или материалам, таким как стекло, пластик, бумага, фольга и т. д., способным удерживать отдельные компоненты набора. Таким образом, например, упаковка может представлять собой стеклянный флакон или предварительно заполненные шприцы, в которых содержатся подходящие количества фармацевтической композиции. На упаковочном материале имеется внешняя этикетка, на которой указано содержимое и/или назначение набора и его компонентов.

СИСТЕМЫ

[0402] В настоящем документе раскрыты системы для идентификации субъекта как подходящего для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A (например, антителом к TL1A). Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем документе системы предусматривают наборы и композиции для выявления описанных в настоящем документе генотипов в биологическом образце от субъекта. Система может предусматривать компьютерную систему для реализации одного или более способов по настоящему раскрытию, включающих, например, получение 201 данных о генотипе субъекта, ввод 202 данных о генотипе в алгоритм для получения профиля

TNFSF15 и получение 203 отчета, содержащего данные о профиле TNFSF15 субъекта, и отображение 204 отчета пользователю на графическом пользовательском интерфейсе, как показано на **фиг. 2**. «Профиль TNFSF15» в контексте настоящего документа относится к профилю экспрессии одного или более описанных в настоящем документе генотипов у субъекта, который выявляют в полученном у субъекта биологическом образце. Согласно некоторым вариантам осуществления профиль TNFSF15 предусматривает положительный, отрицательный или неопределенный результат (например, терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A).

Компьютерные системы

[0403] На фиг. 3 показана компьютерная система 301, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована для получения профиля TNFSF15 для нуждающегося в этом субъекта. С помощью компьютерной системы 301 можно регулировать различные аспекты получения профиля TNFSF15 (например, получение данных о генотипе, получение отчета с профилем TNFSF15 биологического образца и отображение отчета пользователю) по настоящему раскрытию, как, например, путем включения прав доступа или шифрования данных о генотипе и/или профиле TNFSF15 субъекта с целью обеспечения конфиденциальности персональных данных пациента.

[0404] Компьютерная система 301 может представлять собой электронное устройство пользователя или компьютерную систему, которая расположена удаленно по отношению к электронному устройству. Электронное устройство может представлять собой мобильное электронное устройство, такое как мобильное электронное устройство, принадлежащее лечащему врачу.

[0405] Компьютерная система 301 включает центральный процессор (CPU, также называемый в настоящем документе «процессором» и «процессором компьютера») 305, который может представлять собой одноядерный или многоядерный процессор или множество процессоров для параллельных вычислений. Компьютерная система 301 также включает память или ячейку памяти 310 (например, запоминающее устройство с произвольным доступом, постоянное запоминающее устройство, флэш-память), электронное запоминающее устройство 315 (например, жесткий диск), коммуникационный интерфейс 320 (например, сетевой адаптер) для связи с одной или более другими системами и периферийные устройства 325, такие как кэш, другая память, носитель данных и/или адаптеры электронного дисплея. Память 310, запоминающее устройство 315, интерфейс 320 и периферийные устройства 325 связаны с CPU 305 через коммуникационную шину (сплошные линии), такую как материнская плата. Запоминающее устройство 315 может представлять собой устройство хранения данных (или хранилище данных) для хранения

данных. Компьютерная система 301 может быть функционально связана с компьютерной сетью («сетью») 330 через коммуникационный интерфейс 320. Сеть 330 может представлять собой Интернет, объединенную сеть и/или экстранет, или интранет и/или экстранет, которые связаны с Интернетом. Сеть 330 в некоторых случаях представляет собой телекоммуникационную сеть и/или сеть передачи данных. Сеть 330 может включать один или более серверных компьютеров, которые могут обеспечивать распределенные вычисления, такие как облачные вычисления. Сеть 330, в некоторых случаях с помощью компьютерной системы 301, может реализовать одноранговую сеть, которая может позволить устройствам, подключенным к компьютерной системе 301, функционировать как клиент или сервер.

[0406] CPU 305 может выполнять последовательность машиночитаемых инструкций, которые могут быть воплощены в рамках программы или программного обеспечения. Инструкции могут храниться в ячейке памяти, такой как память 310. Инструкции могут быть направлены в 305, которые впоследствии могут запрограммировать или иным образом сконфигурировать CPU 305 для реализации способов по настоящему раскрытию. Примеры операций, выполняемых CPU 305, могут включать выборку, декодирование, выполнение и обратную запись.

[0407] CPU 305 может быть частью схемы, такой как интегральная схема. В схему могут быть включены один или более других компонентов системы 301. В некоторых случаях схема представляет собой специализированную интегральную схему (ASIC).

[0408] На запоминающем устройстве 315 могут храниться файлы, такие как драйверы, библиотеки и сохраненные программы. На запоминающем устройстве 315 могут храниться данные пользователя, например, пользовательские настройки и пользовательские программы. Компьютерная система 301 в некоторых случаях может включать один или более дополнительных устройств хранения данных, которые находятся за пределами компьютерной системы 301, например, находятся на удаленном сервере, который связан с компьютерной системой 301 через объединенную сеть или Интернет.

[0409] Компьютерная система 301 может быть связана с одной или более удаленными компьютерными системами через сеть 330. К примеру, компьютерная система 301 может быть связана с удаленной компьютерной системой пользователя. Примеры удаленных компьютерных систем включают персональные компьютеры (например, портативный PC), Slate PC или планшетный компьютер (например, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab), телефоны, смартфоны (например, Apple® iPhone, устройства на базе Android, Blackberry®) или карманные персональные компьютеры. Пользователь может получить доступ к компьютерной системе 301 через сеть 330.

[0410] Описанные в настоящем документе способы могут быть реализованы посредством выполняемой компьютером (например, процессором компьютера) программы, хранимой в электронной ячейке памяти компьютерной системы 301, как, например, в памяти 310 или на электронном запоминающем устройстве 315. Выполняемая компьютером программа или машиночитаемый код могут быть представлены в форме программного обеспечения. В ходе применения программа может выполняться процессором 305. В некоторых случаях программа может быть извлечена из запоминающего устройства 315 и храниться в памяти 310 для быстрого доступа процессором 305. В некоторых ситуациях электронное запоминающее устройство 315 может быть исключено, и выполняемые компьютером инструкции хранятся в памяти 310.

[0411] Программа может быть предварительно скомпилирована и сконфигурирована для применения с компьютером, имеющим процессор, адаптированный для выполнения программы, или она может быть скомпилирована во время выполнения. Программа может быть предоставлена на языке программирования, который можно выбрать, чтобы программа могла выполняться в предварительно скомпилированном или скомпилированном виде.

[0412] Аспекты представленных в настоящем документе систем и способов, таких как компьютерная система 301, могут быть воплощены в процессе выполнения программы. Различные аспекты технологии могут рассматриваться как «продукты» или «изделия», как правило, в форме выполняемой компьютером (или процессором) программы и/или ассоциированных данных, которые содержатся или воплощаются на носителе для машинного считывания определенного типа. Выполняемая компьютером программа может храниться на электронном запоминающем устройстве, таком как память (например, постоянное запоминающее устройство, запоминающее устройство с произвольным доступом, флэш-память) или жесткий диск. Среда «хранения» данных может включать любую или все типы материальной памяти компьютеров, процессоров и т. д., или связанные с ними модули, такие как различные типы полупроводниковой памяти, ленточные накопители, дисководы и т. д., которые могут обеспечивать долговременное хранение в любое время для программирования. Нередко все программное обеспечение или его части могут быть соединены с Интернетом или различными другими телекоммуникационными сетями. Такие соединения, например, могут обеспечивать возможность загрузки программного обеспечения из компьютера или процессора на другой, например, из сервера управления или главного компьютера на компьютерную платформу сервера приложений. Таким образом, другой тип среды, который может нести элементы программного обеспечения, включает оптические, электрические и электромагнитные волны, например,

применяемые в физических интерфейсах между локальными устройствами, через проводные и оптические наземные сети и по различным воздушным линиям связи. Физические элементы, которые несут такие волны, такие как проводные каналы связи, беспроводные каналы связи или оптические каналы связи и т. д., также могут рассматриваться как среда, несущая программное обеспечение. В контексте настоящего документа такие термины, как «машиночитаемый носитель» или «носитель для машинного считывания», если они не ограничены материальной средой долгосрочного хранения данных, относятся к любой среде, которая участвует в предоставлении инструкций процессору для выполнения.

[0413] Следовательно, носитель для машинного считывания, такой как выполняемая компьютером программа, может принимать множество форм, включая без ограничения материальную среду хранения данных, среду несущей волны или физическую передающую среду. Энергонезависимая среда хранения данных включает, например, оптические или магнитные диски, как, например, любые из запоминающих устройств в любом(любых) компьютере(компьютерах) и т. д., которые могут применяться для реализации баз данных и т. п., показанных на фигурах. Энергозависимая среда хранения данных включает динамическую память, такую как основная память такой компьютерной платформы. Материальная передающая среда включает коаксиальные кабели; медный провод и волоконную оптику, включая провода, составляющие шину в компьютерной системе. Среда передачи на несущей волне может принимать форму электрических или электромагнитных сигналов или звуковых или световых волн, таких как волны, генерируемые при передаче данных в радиочастотном (RF) и инфракрасном (IR) диапазонах. Распространенные формы машиночитаемых носителей, следовательно, включают, например, дискету, жесткий диск, магнитную ленту, любой другой магнитный носитель, CD-ROM, DVD или DVD-ROM, любую другую оптическую среду, перфорированные карты, перфоленты, любую другую физическую среду хранения данных с паттернами перфораций, RAM, ROM, PROM и EPROM, FLASH-EPROM, любую другую интегральную схему памяти или картридж, несущую волну, передающую данные или инструкции, кабели или каналы связи, передающие такую несущую волну, или любую другую среду, с которой компьютер может считывать программный код и/или данные. Многие из этих форм машиночитаемых носителей могут быть задействованы в переносе одной или более последовательностей одной или более инструкций на процессор для выполнения.

[0414] Компьютерная система 301 может включать, или может быть соединена с электронным дисплеем 335, который содержит пользовательский интерфейс (UI) 340 для

предоставления, например, отчета, содержащего профиль TNFSF15 субъекта или другие релевантные клинические данные, для целей информирования о выборе терапевтического средства (например, антитела к TL1A) для лечения описанного в настоящем документе заболевания или состояния у субъекта. Примеры UI включают без ограничения графический пользовательский интерфейс (GUI) и пользовательский интерфейс на основе веб-технологии.

[0415] Способы и системы по настоящему раскрытию могут быть реализованы с помощью одного или более алгоритмов. Алгоритм может быть реализован посредством программного обеспечения после выполнения центральным процессором 305. Алгоритм может осуществлять, например, следующее: (a) получение 401 данных о генотипе субъекта, (b) определение 402 того, являются ли генотипы гетерозиготными или гомозиготными по меньшей мере по трем полиморфизмам, (c) получение 403 итогового результата с применением заданных параметров и (d) отображение 404 итогового результата пользователю (например, лечащему врачу) на пользовательском интерфейсе электронного устройства, как показано на **фиг. 4**. Согласно некоторым вариантам осуществления итоговый результат является положительным, отрицательным или неопределенным. Согласно некоторым вариантам осуществления заданными параметрами являются комбинации генотипов, о которых известно, что они предсказывают терапевтический ответ на лечение, как, например, ингибитором активности или экспрессии TL1A.

Веб-приложение

[0416] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная система предусматривает программное обеспечение для веб-приложения. В свете настоящего раскрытия, представленного в настоящем документе, специалистам в данной области будет понятно, что веб-приложение может использовать одну или более программных платформ и одну или более систем баз данных. Веб-приложение, например, создают на базе такой программной платформы, как Microsoft® .NET или Ruby on Rails (RoR). В некоторых случаях в веб-приложении используется одна или более систем баз данных, включая, в качестве неограничивающих примеров, системы реляционных, нереляционных, характеристико-ориентированных, ассоциативных и XML баз данных. Подходящие системы реляционных баз данных включают, в качестве неограничивающих примеров, Microsoft® SQL Server, mySQL™ и Oracle®. Специалистам в данной области также будет понятно, что веб-приложение может быть написано на одном или более языках одной или более версий. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано на одном или более языках разметки, языках описания, скриптовых языках для выполнения на стороне клиента, языках разработки кода серверной части приложения, языках запросов к

базе данных или их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке разметки, таком как язык разметки гипертекста (HTML), расширяемый язык гипертекстовой разметки (XHTML) или расширяемый язык разметки (XML). Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке описания, как, например, каскадная таблица стилей (CSS). Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке для выполнения на стороне клиента, таком как Asynchronous Javascript и XML (AJAX), Flash® Actionscript, Javascript или Silverlight®. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке разработки кода серверной части приложения, как, например, активная серверная страница (ASP), ColdFusion®, Perl, Java™, JavaServer Pages (JSP), Hypertext Preprocessor (PHP), Python™, Ruby, Tcl, Smalltalk, WebDNA® или Groovy. Согласно некоторым вариантам осуществления веб-приложение написано, до некоторой степени, на языке запросов к базе данных, таком как язык структурированных запросов (SQL). Веб-приложение может объединять корпоративные серверные продукты, такие как IBM® Lotus Domino®. Веб-приложение может включать мультимедийный проигрыватель. Мультимедийный проигрыватель может использовать одну или более из множества подходящих мультимедийных технологий, включая, в качестве неограничивающих примеров, Adobe® Flash®, HTML 5, Apple® QuickTime®, Microsoft® Silverlight®, Java™ и Unity®.

Мобильное приложение

[0417] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная система предусматривает программное обеспечение для мобильного приложения. Мобильное приложение может быть включено в мобильное устройство цифровой обработки во время производства. Мобильное приложение может быть включено в мобильное устройство цифровой обработки посредством компьютерной сети, описанной в настоящем документе.

[0418] Мобильное приложение создается с помощью методов, известных специалистам в данной области, с применением аппаратных компьютерных средств, языков и средств разработки, известных в данной области. Специалистам в данной области будет понятно, что мобильные приложения могут быть написаны несколькими языками. Подходящие языки программирования включают, в качестве неограничивающих примеров, C, C++, C#, Featureive-C, Java™, Javascript, Pascal, Feature Pascal, Python™, Ruby, VB.NET, WML и XHTML/HTML с CSS или без него, или их комбинации.

[0419] Подходящие средства разработки мобильных приложений доступны из нескольких источников. Коммерчески доступные средства разработки включают, в

качестве неограничивающих примеров, AirplaySDK, alcheMo, Appcelerator®, Celsius, Bedrock, Flash Lite, .NET Compact Framework, Rhomobile и WorkLight Mobile Platform. Другие средства разработки могут быть доступны на бесплатной основе, включая, в качестве неограничивающих примеров, Lazarus, MobiFlex, MoSync и Phonegap. Также производители мобильных устройств продают комплекты разработчика программного обеспечения, включая, в качестве неограничивающих примеров, iPhone и iPad (iOS) SDK, Android™ SDK, BlackBerry® SDK, BREW SDK, Palm® OS SDK, Symbian SDK, webOS SDK и Windows® Mobile SDK.

[0420] Специалистам в данной области будет понятно, что для продажи мобильных приложений доступно несколько коммерческих площадок, включая, в качестве неограничивающих примеров, Apple® App Store, Android™ Market, BlackBerry® App World, App Store для устройств Palm, App Catalog для webOS, Windows® Marketplace для мобильных устройств, Ovi Store для устройств Nokia®, Samsung® Apps и Nintendo® DSi Shop.

Автономное приложение

[0421] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная система предусматривает программное обеспечение для автономного приложения, которое является программой, которая может выполняться как независимый компьютерный процесс, а не добавление для расширения к существующему процессу, например, не является программным расширением. Специалистам в данной области будет понятно, что иногда автономные приложения являются скомпилированными. В некоторых случаях компилятор представляет собой компьютерную(-ые) программу(-ы), которая преобразует исходный код, написанный на языке программирования, в двоичный код, например, язык ассемблера или машинный код. Подходящие компилируемые языки программирования включают, в качестве неограничивающих примеров, C, C++, Featureive-C, COBOL, Delphi, Eiffel, Java™, Lisp, Python™, Visual Basic и VB .NET или их комбинации. Компиляция зачастую может выполняться, по меньшей мере частично, для создания исполняемой программы. В некоторых случаях компьютерная программа включает одно или более исполняемых совместимых приложений.

Программное расширение веб-браузера

[0422] Согласно некоторым вариантам осуществления компьютерная система предусматривает программное обеспечение, которое предусматривает программное расширение веб-браузера. В компьютерных системах программное расширение, в некоторых случаях, представляет собой один или более компонентов программного обеспечения, которые добавляют специальные функциональные возможности к более

крупному программному приложению. Создатели программных приложений могут предоставлять программные расширения, позволяющие сторонним разработчикам создавать возможности, расширяющие приложение, обеспечивать легкое добавление новых функций и уменьшать размер приложения. В случае предоставления, программные расширения позволяют настраивать функциональные возможности программного приложения. Например, программные расширения обычно используются в веб-браузерах для воспроизведения видео, создания интерактивности, сканирования на предмет наличия вирусов и отображения определенных типов файлов. Специалисты в данной области техники будут знакомы с несколькими программными расширениями веб-браузера, включающими Adobe® Flash® Player, Microsoft® Silverlight® и Apple® QuickTime®. Панель инструментов может предусматривать одно или более расширений веб-браузера, встраиваемых дополнительных устройств или добавлений для расширения. Панель инструментов может предусматривать одну или более настраиваемых панелей обозревателя, панелей инструментов или полос рабочих столов.

[0423] Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, специалистам в данной области будет понятно, что доступны несколько платформ программного расширения, которые позволяют разрабатывать программные расширения на различных языках программирования, включая, в качестве неограничивающих примеров, C++, Delphi, Java™, PHP, Python™ и VB .NET или их комбинации.

[0424] Согласно некоторым вариантам осуществления веб-браузеры (также называемые интернет-браузерами), являются программными приложениями, разработанными для использования с подключенными к сети устройствами цифровой обработки, для поиска, представления и просмотра информационных ресурсов во всемирной паутине. Подходящие веб-браузеры включают, в качестве неограничивающих примеров, Microsoft® Internet Explorer®, Mozilla® Firefox®, Google® Chrome, Apple® Safari®, Opera Software® Opera® и KDE Konqueror. В некоторых случаях веб-браузер представляет собой веб-браузер мобильного устройства. Веб-браузеры мобильных устройств (также называемые микробраузерами, мини-браузерами и мобильными браузерами) могут быть разработаны для применения на мобильных устройствах цифровой обработки, включая, в качестве неограничивающих примеров, карманные компьютеры, планшетные компьютеры, нетбуки, субноутбуки, смартфоны, музыкальные проигрыватели, карманные персональные компьютеры (PDA) и портативные системы для видеоигр. Подходящие веб-браузеры мобильных устройств включают, в качестве неограничивающих примеров, браузер Google® Android®, RIM BlackBerry® Browser,

Apple® Safari®, Palm® Blazer, Palm® WebOS® Browser, Mozilla® Firefox® для мобильных устройств, Microsoft® Internet Explorer® Mobile, Amazon® Kindle® Basic Web, Nokia® Browser, Opera Software® Opera® Mobile и браузер Sony® PSP™.

Модули программного обеспечения

[0425] Среда, способ и система, раскрытые в настоящем документе, предусматривают один или более пакетов программного обеспечения, серверов и модулей баз данных или их применение. Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, модули программного обеспечения могут быть созданы с помощью известных специалистам в данной области методов с применением компьютеров, программного обеспечения и языков, известных в данной области. Раскрытые в настоящем документе модули программного обеспечения могут быть реализованы множеством способов. Согласно некоторым вариантам осуществления модуль программного обеспечения предусматривает файл, участок кода, программное средство, структуру программирования, или их комбинацию. Модуль программного обеспечения может предусматривать множество файлов, множество участков кода, множество программных средств, множество структур программирования, или их комбинации. В качестве неограничивающих примеров, один или более модулей программного обеспечения предусматривают веб-приложение, мобильное приложение и/или автономное приложение. Модули программного обеспечения могут находиться в одной компьютерной программе или одном приложении. Модули программного обеспечения могут находиться более чем в одной компьютерной программе или приложении. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном компьютере. Модули программного обеспечения могут хоститься более чем на одном компьютере. Модули программного обеспечения могут хоститься на платформе облачных вычислений. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном или более компьютерах в одном месте. Модули программного обеспечения могут хоститься на одном или более компьютерах более чем в одном месте.

Базы данных

[0426] Среда, способ и система, раскрытые в настоящем документе, предусматривают одну или более баз данных, или их применение. Принимая во внимание представленное в настоящем документе настоящее раскрытие, специалистам в данной области будет понятно, что множество баз данных являются подходящими для хранения и поиска геологического профиля, действий оператора, разделения интересов и/или контактной информации собственников роялти. Подходящие базы данных включают, в качестве неограничивающих примеров, реляционные базы данных, нереляционные базы данных, характеристико-ориентированные базы данных, базы данных функций, базы

данных моделей «сущность-связь», ассоциативные базы данных и XML базы данных. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится в Интернете. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится во Всемирной паутине. Согласно некоторым вариантам осуществления база данных находится в облаке. База данных может находиться на одном или более запоминающих устройствах локальных компьютеров.

Передача данных

[0427] Заявляемые объекты, описанные в настоящем документе, включая способы получения профиля TNFSF15, сконфигурированы с возможностью осуществления в одном или более учреждениях в одном или более местоположениях. Местоположения учреждений не ограничены страной и включают любую страну или территорию. В некоторых случаях одну или более стадий способа осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют другую стадию. В некоторых случаях одну или более стадий получения образца осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют одну или более стадий выявления наличия или отсутствия соответствующего генотипа в биологическом образце. Согласно некоторым вариантам осуществления одну или более стадий способа, включающего применение компьютерной системы, осуществляют в стране, отличной от страны, в которой осуществляют другие стадии представленных в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления обработку и анализ данных осуществляют в стране или месте, отличных от таковых, в которых осуществляют одну или более стадий описанных в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления один или более объектов, продуктов или наборов данных перемещают из одного или более учреждений в одно или более других учреждений для анализа или дополнительного анализа. Объект включает без ограничения один или более компонентов, полученных от субъекта, например, обработанный клеточный материал. Обработанный клеточный материал включает без ограничения кДНК, полученную в результате обратной транскрипции из РНК, амплифицированную РНК, амплифицированную кДНК, секвенированную ДНК, выделенную и/или очищенную РНК, выделенную и/или очищенную ДНК и выделенный и/или очищенный полипептид. Данные включают без ограничения информацию о стратификации субъекта и любые данные, полученные с помощью раскрытых в настоящем документе способов. Согласно некоторым вариантам осуществления описанных в настоящем документе способов и систем, выполняется анализ, и на последующей стадии передачи данных будут переданы или пересланы результаты анализа.

[0428] Согласно некоторым вариантам осуществления любая стадия любого

описанного в настоящем документе способа осуществляется с помощью программы системы программного обеспечения или модуля программного обеспечения на компьютере. Согласно дополнительным, или еще одним вариантам осуществления, данные из любой стадии любого описанного в настоящем документе способа передают в учреждения, или из учреждений, находящихся в пределах тех же, или в других странах, включая анализ, осуществляемый в одном учреждении в конкретном месте, и данные, направляемые в другое место или непосредственно индивидууму в той же или в другой стране. Согласно дополнительным, или еще одним вариантам осуществления, данные из любой стадии любого описанного в настоящем документе способа передают в и/или получают из учреждения, находящегося в пределах той же или в другой стране, включая анализ входных данных, таких как генетический или обработанный клеточный материал, осуществляемый в одном учреждении в конкретном месте, и соответствующие данные, пересылаемые в другое место, или непосредственно индивидууму, как, например, данные, относящиеся к диагнозу, определению прогноза, ответа на терапию (например, терапию антителами к TL1A) и т. д., в тех же или в других месте или стране.

Бизнес-методы использования компьютера

[0429] В описанных в настоящем документе способах могут использоваться один или более компьютеров. Компьютер можно применять для управления информацией о клиентах и биологических образцах, как, например, отслеживания информации об образцах или клиентах, управления базой данных, анализа данных молекулярного профилирования, анализа цитологических данных, хранения данных, выставления счетов, маркетинга, отчетности о результатах, сохранения результатов или их комбинации. Компьютер может включать монитор или другой пользовательский интерфейс для отображения данных, результатов, информации о счетах, маркетинговой информации (например, демографические данные), информации о клиентах или информации об образцах. Компьютер также может включают средства для ввода данных или информации. Компьютер может включать процессор и несъемный или съемный носитель или их комбинацию. Доступ к компьютеру может иметь пользователь, находящийся в непосредственной близости от компьютера, например, с помощью клавиатуры и/или мыши, или пользователь, который не обязательно имеет доступ к физическому компьютеру, через среду передачи данных, такую как модем, подключение к Интернету, телефонное соединение или несущая информационные сигналы волна в рамках проводной или беспроводной связи. В некоторых случаях компьютер может быть подключен к серверу или другому устройству связи для передачи информации от пользователя к компьютеру или от компьютера к пользователю. В некоторых случаях пользователь может хранить данные или

информацию, полученные с компьютера через среду передачи данных, на носителе, таком как съемный носитель. Предполагается, что данные, относящиеся к способам, могут передаваться через такие сети или соединения для приема и/или просмотра пользователем. Получающая сторона без ограничения может быть индивидуумом, медицинским работником (например, лечащим врачом) или менеджером по продаже медицинских услуг. Согласно одному варианту осуществления машиночитаемый носитель включает носитель, подходящий для передачи результата анализа биологического образца, такого как молекулярный профиль экзосом. Носитель может включать результат касательно молекулярного профиля экзосом субъекта, причем такой результат получен с применением описанных в настоящем документе способов.

[0430] Лицо, получающее отчет с профилем TNFSF15, может вводить информацию о биологических образцах в базу данных для одного или более из следующего: компьютерное отслеживание ресурсов, отслеживание результатов анализа, отслеживание заказа, работа с клиентами, клиентское обслуживание, выставление счетов и продажи. Информация об образцах может включать без ограничения следующее: имя клиента, уникальная идентификация клиента, медицинский работник, привязанный к клиенту, назначенный анализ или анализы, результаты анализа, статус в отношении адекватности, указанные тесты адекватности, медицинский анамнез индивидуума, предварительный диагноз, предполагаемый диагноз, история образца, поставщик страховых услуг, медицинская организация, сторонний центр тестирования или любая информация, подходящая для хранения в базе данных. История образца может включать без ограничения: возраст образца, тип образца, способ получения, способ хранения или способ транспортировки.

[0431] Доступ к базе данных может иметь клиент, медицинский работник, поставщик страховых услуг или другая третья сторона. Доступ к базе данных может осуществляться в форме электронной связи, как, например, через компьютер или телефон. Доступ к базе данных можно получить через посредника, такого как представитель по работе с клиентами, представитель по коммерческим вопросам, консультант, независимый центр тестирования или медицинский работник. Доступность или уровень доступа к базе данных или информации об образцах, такой как результаты анализов, могут изменяться после оплаты предоставленных или предоставляемых в будущем продуктов и услуг. Уровень доступа к базе данных или информации об образцах может быть ограничен в соответствии с общепринятыми или юридическими требованиями конфиденциальности пациента или клиента.

II. ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0432] Среди иллюстративных вариантов осуществления:

1. Компьютерная система для оценки образца от субъекта, причем система предусматривает:

a) центральную вычислительную среду;

b) устройство ввода, функционально связанное с указанной центральной вычислительной средой, причем указанное устройство ввода выполнено с возможностью получения информации о наличии или отсутствии в образце генотипа, который коррелирует с болезненным состоянием;

c) обученный алгоритм, выполняемый указанной центральной вычислительной средой, причем обученный алгоритм выполнен с возможностью применения информации о наличии или отсутствии генотипа для классификации указанного образца как характеризующегося по меньшей мере одним из следующего: (i) подтверждает заболевание или является нормальным образцом и (ii) свидетельствует о наличии ответа или об отсутствии ответа на терапию антителами к TL1A; и

d) устройство вывода, функционально связанное с указанной центральной вычислительной средой, причем указанное устройство вывода выполнено с возможностью предоставления информации о классификации пользователю.

2. Компьютерная система согласно варианту осуществления 1, где болезненное состояние предусматривает по меньшей мере одно из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния.

3. Компьютерная система согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где болезненное состояние представляет собой TL1A-опосредованное болезненное состояние, выбранное из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), болезни Крона (CD), обструктивной CD, язвенного колита (UC), кишечного фиброза, кишечного фибростеноза, ревматоидного артрита и первичного склерозирующего холангита.

4. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или ткань.

5. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает по меньшей мере один полиморфизм, выбранный из **таблицы 1** или **таблицы 4**, полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним, и любую их комбинацию.

6. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает по меньшей мере один полиморфизм,

предусматривающий неэталонный аллель.

7. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

8. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 1** или **таблице 4**.

9. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, дополнительно предусматривающая гомозиготный генотип.

10. Компьютерная система согласно варианту осуществления 5-9, где LD определяется значением r^2 по меньшей мере 0,80, 0,85, 0,90, 0,95 или 1,0.

11. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где генотип ассоциирован с риском того, что у субъекта имеется или разовьется болезненное состояние, как определено значением P не более чем около $1,0 \times 10^{-6}$, около $1,0 \times 10^{-7}$, около $1,0 \times 10^{-8}$, около $1,0 \times 10^{-9}$, около $1,0 \times 10^{-10}$, около $1,0 \times 10^{-20}$, около $1,0 \times 10^{-30}$, около $1,0 \times 10^{-40}$, около $1,0 \times 10^{-50}$, около $1,0 \times 10^{-60}$, около $1,0 \times 10^{-70}$, около $1,0 \times 10^{-80}$, около $1,0 \times 10^{-90}$ или около $1,0 \times 10^{-100}$.

12. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанное устройство вывода предоставляет отчет, в котором обобщена указанная информация касательно указанной классификации.

13. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный отчет предусматривает рекомендации по лечению указанного болезненного состояния.

14. Компьютерная система согласно варианту осуществления 13, где лечение предусматривает введение ингибитора активности или экспрессии TL1A.

15. Компьютерная система согласно варианту осуществления 14, где ингибитор активности или экспрессии TL1A предусматривает антитело или антигенсвязывающий фрагмент, пептид или малую молекулу.

16. Компьютерная система согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где указанный генотип определяют с помощью анализа, предусматривающего полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР с обратной транскрипцией (qPCR), автоматизированное секвенирование, генотипирование на чипах или их комбинацию.

17. Применение композиции, содержащей одно или более связывающих средств для получения отчета, в котором представлены результаты классификации образца от

субъекта как характеризующегося по меньшей мере одним из следующего: (i) подтверждает наличие болезненного состояния или отсутствие болезненного состояния и (ii) свидетельствует о наличии ответа или об отсутствии ответа на терапию антителами к TL1A, причем одно или более связывающих средств специфически связываются с аллелем, связанным с риском заболевания, представленным в **таблице 1,** соответствующим полиморфизму, представленному в **таблице 1**, комплементарной ему последовательности, полиморфизму в неравновесном сцеплении с ним, и любой их комбинации.

18. Применение согласно варианту осуществления 17, в котором получение отчета дополнительно предусматривает:

a) получение образца от субъекта;

b) анализ образца от субъекта для выявления наличия аллеля, связанного с риском заболевания, соответствующего полиморфизму, представленному в **таблице 1**;

c) получение отчета на основе результата из стадии (b); и

d) определение того, проявляется ли у указанного субъекта положительный терапевтический ответ на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, или имеется ли предрасположенность к такому ответу, исходя из результатов из стадии (b).

19. Применение согласно варианту осуществления 17 или 18, в котором болезненное состояние предусматривает по меньшей мере одно из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния.

20. Применение согласно варианту осуществления 17-19, в котором болезненное состояние представляет собой TL1A-опосредованное болезненное состояние, выбранное из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника (IBD), болезни Крона (CD), обструктивной CD, язвенного колита (UC), кишечного фиброза, кишечного фибростеноза и первичного склерозирующего холангита.

21. Применение согласно любому из вариантов осуществления 17-20, в котором образец предусматривает цельную кровь, плазму крови, сыворотку крови или ткань.

22. Применение согласно варианту осуществления 18, в котором анализ образца от субъекта для выявления наличия аллеля, связанного с риском заболевания, соответствующего полиморфизму, представленному в **таблице 1,** из стадии (b) предусматривает:

a) приведение образца в контакт с одним или более связывающими средствами, которые специфически связываются по меньшей мере с 10 смежными азотистыми основаниями, которые включают аллель, связанный с риском заболевания, представленный в любой из SEQ ID NO: 1-41 или 57-59; и

b) определение того, связывается ли образец специфически с указанным одним

или более связывающими средствами, причем связывание образца с одним или более связывающими средствами указывает на наличие полиморфизма у субъекта.

23. Применение согласно варианту осуществления 18, в котором анализ образца от субъекта для выявления наличия аллеля, связанного с риском заболевания, соответствующего полиморфизму, представленному в **таблице 1**, из стадии (b) предусматривает секвенирование образца.

24. Применение согласно варианту осуществления 18, в котором анализ образца от субъекта для выявления наличия одного или более полиморфизмов из стадии (b) предусматривает определение количества ДНК, содержащей аллель, связанный с риском заболевания.

25. Применение согласно варианту осуществления 24, в котором количественное определение предусматривает ПЦР.

26. Применение согласно варианту осуществления 25, в котором ПЦР предусматривает ПЦР в режиме реального времени.

27. Применение согласно варианту осуществления 24, в котором количественное определение предусматривает гибридизацию.

28. Композиция, содержащая одно или более связывающих средств, которые специфически связываются с аллелем, связанным с риском заболевания, соответствующим полиморфизму, представленному в **таблице 1**, причем одно или более связывающих средств выбраны для классификации образца как характеризующегося по меньшей мере одним из следующего: (i) подтверждает наличие болезненного состояния или отсутствие болезненного состояния и (ii) свидетельствует о наличии ответа или об отсутствии ответа на терапию антителами к TL1A.

29. Композиция согласно варианту осуществления 28, где одно или более связывающих средств предусматривают олигонуклеотиды.

30. Композиция согласно варианту осуществления 29, где олигонуклеотиды предусматривают РНК или ДНК.

31. Композиция согласно варианту осуществления 29, где одно или более связывающих средств предусматривают аптамеры, антитела, пептидо-нуклеиновые кислоты или пиранозил-РНК.

32. Набор для выявления по меньшей мере одного из воспалительного, фибростенотического и фиброзирующего заболевания или состояния у субъекта, причем набор содержит:

a) по меньшей мере одно связывающее средство, которое специфически связывается по меньшей мере с 10 смежными молекулами нуклеиновой кислоты,

представленными в любой из SEQ ID NO: 1-41 или 57-59, включающими соответствующий аллель, связанный с риском заболевания, представленный в **таблице 1**, или комплементарной ей последовательности, причем по меньшей мере одно связывающее средство выбрано для выявления по меньшей мере одного из следующего: (i) наличие болезненного состояния или отсутствие болезненного состояния и (ii) наличие ответа или отсутствие ответа на терапию антителами к TL1A; и

b) реагенты для выявления связывания указанного по меньшей мере одного связывающего средства с образцом ДНК от субъекта.

33. Набор согласно варианту осуществления 32, где по меньшей мере одно связывающее средство предусматривает по меньшей мере один олигонуклеотид.

34. Набор согласно варианту осуществления 32, где по меньшей мере одно связывающее средство предусматривает по меньшей мере один аптамер, антитело, пептидо-нуклеиновую кислоту или пиранозил-РНК.

35. Набор согласно варианту осуществления 32-34, где по меньшей мере одно связывающее средство мечено выявляемой меткой.

36. Набор согласно варианту осуществления 32-35, где по меньшей мере одно связывающее средство иммобилизовано на поверхности.

37. Система получения отчета, в котором представлены результаты классификации образца как подтверждающего наличие болезненного состояния или отсутствие болезненного состояния, предусматривающая:

a) компьютерную систему, которая:

i. генерирует молекулярный профиль образца ДНК на основе наличия по меньшей мере одного полиморфизма, или комплементарной ему последовательности; и

ii. генерирует отчет, в котором представлены результаты классификации образца, на основе указанного молекулярного профиля; и

b) экран компьютера, на котором отображается указанный отчет.

38. Система согласно варианту осуществления 37, где наличие по меньшей мере одного полиморфизма определяется по результату анализа указанного образца ДНК, при этом результат вводится в базу данных.

39. Система согласно вариантам осуществления 37-38, дополнительно предусматривающая ввод указанного результата.

40. Система согласно пунктам 37-39, где по меньшей мере один полиморфизм выбран из **таблицы 1**.

41. Система согласно пунктам 37-41, где по меньшей мере один полиморфизм предусматривает неэталонный аллель.

42. Система согласно пункту 41, где по меньшей мере один полиморфизм предусматривает два полиморфизма.

43. Система согласно пункту 41, где по меньшей мере один полиморфизм предусматривает три полиморфизма.

44. Применение содержащей ингибитор TL1A композиции для лечения субъекта, при условии, что субъект является носителем генотипа, предусматривающего полиморфизм, представленный в **таблице 1** или **таблице 4**.

45. Применение согласно варианту осуществления 44, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A.

46. Применение согласно варианту осуществления 45, в котором антитело к TL1A выбрано из **таблицы 2B.**

47. Применение согласно варианту осуществления 45, в котором антитело к TL1A содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

48. Применение согласно варианту осуществления 45, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, выбранное из **таблицы 2B**.

49. Применение согласно варианту осуществления 45, в котором антитело к TL1A связывается с той же областью TL1A человека, что и эталонное антитело, причем эталонное антитело содержит аминокислотную последовательность, представленную в **таблице 2A**.

50. Применение согласно вариантам осуществления 45-49, в котором антитело к TL1A представляет собой нейтрализующее антитело к TL1A.

51. Применение согласно вариантам осуществления 45-49, в котором антитело к TL1A представляет собой антагонист TL1A.

52. Применение согласно вариантам осуществления 44-51, в котором генотип предусматривает по меньшей мере два полиморфизма, представленных в **таблице 2** или **таблице 4**.

53. Применение согласно вариантам осуществления 44-51, в котором генотип предусматривает по меньшей мере три полиморфизма, представленных в **таблице 2** или **таблице 4**.

54. Применение согласно вариантам осуществления 44-53, в котором генотип предусматривает по меньшей мере один полиморфизм, предусматривающий неэталонный аллель.

55. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 1-16, где указанный обученный алгоритм выполнен с возможностью классификации указанного

образца как свидетельствующего о положительном терапевтическом ответе на терапию антителами к TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

56. Компьютерная система согласно вариантам осуществления 1-16, где указанный обученный алгоритм выполнен с возможностью классификации указанного образца как свидетельствующего о положительном терапевтическом ответе на терапию антителами к TL1A, со специфичностью по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

57. Применение согласно вариантам осуществления 17-27, в котором в отчете представлены результаты классификации образца как свидетельствующего о положительном терапевтическом ответе на терапию антителами к TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

58. Применение согласно вариантам осуществления 17-27, в котором в отчете представлены результаты классификации образца как свидетельствующего о положительном терапевтическом ответе на терапию антителами к TL1A, со специфичностью по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

59. Система согласно вариантам осуществления 37-43, где в отчете представлены результаты классификации образца, на основе указанного молекулярного профиля, как положительного в отношении терапевтического ответа на лечение с использованием терапии антителами к TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

60. Система согласно вариантам осуществления 37-43, где в отчете представлены результаты классификации образца, на основе указанного молекулярного профиля, как положительного в отношении терапевтического ответа на лечение с использованием терапии антителами к TL1A, со специфичностью по меньшей мере или около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%.

Определения

[0433] Если не отмечено иное, подразумевается, что все используемые в настоящем описании термины известного уровня техники, изображения и другие технические и

научные термины или терминология обладают тем же значением, что и традиционно подразумевается специалистом настоящей области техники, к которому принадлежит заявленный объект изобретения. В некоторых случаях термины с обычно понимаемыми значениями определены в настоящем описании для ясности и/или справочного материала, и включение таких определений в настоящее описание не обязательно должно рассматриваться как существенное различие между тем, что обычно понятно из области техники.

[0434] По всей настоящей заявке различные варианты осуществления могут быть представлены в формате диапазона. Является понятным, что описание в формате диапазона представлено только для удобства и краткости, и его не следует рассматривать как строгое ограничение объема настоящего раскрытия. Соответственно, описание диапазона следует рассматривать как конкретно описывающее все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах такого диапазона. Например, описание диапазона, такое как от 1 до 6, следует рассматривать как конкретно описывающее поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т. п., а также отдельные числовые значения в пределах такого диапазона, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от ширины диапазона.

[0435] Используемые в настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное. Например, термин «проба» включает в себя множество проб, включая их смеси.

[0436] Термины «определение», «измерение», «вычисление», «оценка», «испытание» и «анализ» часто использовали взаимозаменяемо в настоящем описании по отношению к форме измерения. Термины включают в себя определение наличия или отсутствия элемента (например, обнаружение). Такие термины могут включать в себя количественные, качественные или количественные и качественные результаты определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. «Определение присутствия» может включать в себя определение количества присутствующего в дополнение к определению того, присутствует ли оно или отсутствует в зависимости от контекста.

[0437] Термин «*in vivo*» использовали для описания события, которое проходит в организме субъекта.

[0438] Термин «*ex vivo*» использовали для описания события, которое проходит снаружи организма субъекта. Анализ *ex vivo* не проводили на субъекте. Скорее его проводили на пробе, отделенной от субъекта. Примером анализа *ex vivo*, проводимого на

пробе, является анализ «*in vitro*».

[0439] Термин «*in vitro*» использовали для описания события, которое проходит в контейнере для хранения лабораторного реагента, в результате чего от отделяется от биологического источника, из которого получали вещество. *In vitro* анализы могут охватывать анализы на основе клеток, в которых использовали жизнедеятельные или мертвые клетки. *In vitro* анализы также могут охватывать бесклеточные анализы, в которых не использовали интактные клетки.

[0440] Используемый в настоящем описании термин «приблизительное» число относится к такому числу плюс или минут 10% от такого числа. Термин «приблизительный» диапазон относится к такому диапазону минут 10% от его самого низкого значения и плюс 10% к его самому большому значению.

[0441] В контексте настоящего документа термины «гомологичный», «гомология» или «процент гомологии», при применении в настоящем документе для описания аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновой кислоты в сравнении с эталонной последовательностью, могут быть определены с применением формулы, описанной Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2264-2268, 1990, модифицированной, как в Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993). Такая формула включена в программы средства поиска основного локального выравнивания (BLAST) по Altschul et al. (J Mol Biol. 1990 Oct 5;215(3):403-10; Nucleic Acids Res. 1997 Sep 1;25(17):3389-402). Процент гомологии последовательностей можно определять с применением последней, на дату подачи настоящей заявки, версии BLAST. Процентную идентичность последовательностей можно определять с применением последней, на дату подачи настоящей заявки, версии BLAST.

[0442] Термины «повышенный» или «повышение» в настоящем документе обычно используются для обозначения повышения на статистически значимую величину. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «повышенный» или «повышение» означают повышение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например, повышение по меньшей мере на около 10%, по меньшей мере на около 20% или по меньшей мере на около 30%, или по меньшей мере на около 40%, или по меньшей мере на около 50%, или по меньшей мере на около 60%, или по меньшей мере на около 70%, или по меньшей мере на около 80%, или по меньшей мере на около 90%, или вплоть до и включая 100% повышение или любое повышение в диапазоне 10-100% по сравнению с эталонным уровнем, стандартом или контролем. Другие примеры «повышения» включают повышение по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в

1000 раз или более по сравнению с эталонным уровнем. Повышение может представлять собой абсолютную величину (например, уровень экспрессии белка) или скорость продукции (например, скоростью экспрессии белка между двумя моментами времени).

[0443] Термины «сниженный» или «снижение» в настоящем документе обычно используются для обозначения снижения на статистически значимую величину. Согласно некоторым вариантам осуществления термины «сниженный» или «снижение» означают уменьшение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например, снижение по меньшей мере на около 20%, или по меньшей мере на около 30%, или по меньшей мере на около 40%, или по меньшей мере на около 50%, или по меньшей мере на около 60%, или по меньшей мере на около 70%, или по меньшей мере на около 80%, или по меньшей мере на около 90% или вплоть до и включая 100% снижение (например, отсутствующий уровень или невыявляемый уровень по сравнению с эталонным уровнем) или любое снижение в диапазоне 10-100% по сравнению с эталонным уровнем. В контексте маркера или симптома под этими терминами подразумевается статистически значимое снижение такого уровня. Снижение может составлять, например, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или более, и, предпочтительно, оно может происходить вплоть до уровня, принятого в пределах нормы для индивидуума без данного заболевания.

[0444] Термин «субъект» охватывает млекопитающих. Неограничивающие примеры млекопитающего включают любого представителя класса млекопитающие: людей, отличных от человека приматов, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и обезьянообразных; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овца, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки и т. д. Согласно одному аспекту млекопитающее является человеком. Термин «животное» в контексте настоящего документа включает людей и отличных от человека животных. Согласно одному варианту осуществления «отличное от человека животное» представляет собой млекопитающее, например, грызуна, такого как крыса или мышь. В некоторых случаях субъект-человек является «пациентом», который, в контексте настоящего документа, относится к субъекту, у которого может быть диагностировано раскрытое в настоящем документе заболевание или состояние.

[0445] Термин «ген» в контексте настоящего документа относится к сегменту нуклеиновой кислоты, который кодирует отдельные белок или РНК (также называемый «кодирующей последовательностью» или «кодирующей областью»), необязательно вместе с ассоциированной регуляторной областью, такой как промотор, оператор, терминатор и

т. д., которая может быть расположена выше или ниже кодирующей последовательности. «Генный локус», упоминаемый в настоящем документе, представляет собой конкретное местоположение в пределах гена.

[0446] Термин «генотип», как раскрыто в настоящем документе, относится к химическому составу полинуклеотидных последовательностей в пределах генома индивидуума. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип предусматривает однонуклеотидный полиморфизм (SNP) или/и инсерционно-делеционный полиморфизм (вставка или делеция азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности). Согласно некоторым вариантам осуществления генотип в отношении конкретного SNP или инсерционно-делеционный полиморфизм является гетерозиготным. Согласно некоторым вариантам осуществления генотип в отношении конкретного SNP или инсерционно-делеционного полиморфизма является гомозиготным.

[0447] «Полиморфизм» в контексте настоящего документа относится к аберрации внутри последовательности (например, мутация) или самой последовательности (например, вставка/делеция) нуклеиновой кислоты, по сравнению с последовательностью нуклеиновой кислоты в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм распространен в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм является редким в эталонной популяции. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфизм представляет собой однонуклеотидный полиморфизм.

[0448] Термин «однонуклеотидный полиморфизм», или «SNP», как раскрыто в настоящем документе, относится к вариации одного нуклеотида в пределах полинуклеотидной последовательности. Термин не следует интерпретировать как ограничение в отношении частоты встречаемости SNP в данной популяции. Вариация SNP может иметь несколько разных форм. Единичная форма SNP называется «аллелем». SNP может быть моно-, би-, три- или тетрааллельным. SNP может включать «аллель, связанный с риском заболевания», «защитный аллель», или ни то, ни другое. В качестве примера, эталонная полинуклеотидная последовательность, читающаяся от 5’ к 3’, представляет собой TTACG. SNP в аллельном положении 3 (5’-TTACG-3’) предусматривает замену эталонного аллеля, «A», на неэталонный аллель, «C». Если аллель «C» SNP ассоциирован с повышенной вероятностью проявления фенотипического признака, аллель считается аллелем «риска». Однако, этот же SNP может также предусматривать замену аллеля «A» на аллель «T» в положении 3. Если аллель T SNP ассоциирован со сниженной вероятностью проявления фенотипического признака, аллель считается «защитным» аллелем. SNP может наблюдаться по меньшей мере у 1% представителей данной популяции. Согласно

некоторым вариантам осуществления SNP представлен номером «rs», который относится к регистрационному номеру эталонного кластера одного или более внесенных в реестр SNP в биоинформатической базе данных dbSNP на дату подачи настоящей заявки на выдачу патента, и он включен в последовательность, которая предусматривает общее число азотистых оснований от 5’ до 3’. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP дополнительно может быть определен по положению SNP (азотистого основания) в последовательности из dbSNP, при этом указанное положение всегда относится к отсчету с 5’-конца последовательности плюс 1. Согласно некоторым вариантам осуществления SNP определяется геномным положением в эталонном геноме и аллельному изменению (например, хромосома 7, положение 234123567, изменение G-аллеля на A-аллель в эталонной геномной сборке 37). Согласно некоторым вариантам осуществления SNV определяется геномным положением, идентифицированным [скобками] или «N» в последовательности, раскрытой в настоящем документе.

[0449] Термин «инсерционно-делеционный полиморфизм», как раскрыто в настоящем документе, относится к вставке или делеции азотистого основания в пределах полинуклеотидной последовательности. Инсерционно-делеционный полиморфизм может быть моно-, би-, три- или тетрааллельным. В контексте фенотипического признака инсерционно-делеционный полиморфизм может быть «связанным с риском заболевания», «защитным», или ни то, ни другое. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм представлен номером «rs», который относится к регистрационному номеру эталонного кластера одного или более внесенных в реестр инсерционно-делеционных полиморфизмов в биоинформатической базе данных dbSNP на дату подачи настоящей заявки на выдачу патента, и он включен в последовательность, которая предусматривает общее число азотистых оснований от 5’ до 3’. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм дополнительно может быть определен по положению вставки/делеции в последовательности из dbSNP, при этом указанное положение всегда относится к отсчету с 5’-конца последовательности плюс 1. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм определяется геномным положением в эталонном геноме и аллельному изменению. Согласно некоторым вариантам осуществления инсерционно-делеционный полиморфизм определяется геномным положением, идентифицированным [скобками] или «N» в последовательности, раскрытой в настоящем документе.

[0450] «Гаплотип» в контексте настоящего документа охватывает группу из одного или более генотипов, которые, как правило, наследуются вместе в эталонной популяции.

Согласно некоторым вариантам осуществления гаплотип предусматривает конкретный полиморфизм или другой полиморфизм в неравновесном сцеплении (LD) с ним.

[0451] «Неравновесное сцепление» или «LD» в контексте настоящего документа относится к неслучайной ассоциации аллелей или инсерционно-делеционных полиморфизмов в различных локусах генов в данной популяции. LD может быть определено значением D', соответствующим разнице между наблюдаемыми и ожидаемыми показателями частоты встречаемости аллеля или инсерционно-делеционного полиморфизма в популяции (D = Pab-PaPb), которое масштабируется теоретическим максимальным значением D. LD может быть определено значением r^2, соответствующим разнице между наблюдаемыми и ожидаемыми показателями связанной с риском частоты встречаемости в популяции (D=Pab-PaPb), которое масштабируется отдельными показателями частоты встречаемости разных локусов. Согласно некоторым вариантам осуществления D' предусматривает по меньшей мере 0,20. Согласно некоторым вариантам осуществления r^2 предусматривает по меньшей мере 0,70.

[0452] Термин «рефрактерный с медицинской точки зрения», или «рефрактерный», в контексте настоящего документа относится к безуспешности стандартного лечения в отношении индукции ремиссии заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание предусматривает раскрытое в настоящем документе воспалительное заболевание. Неограничивающий пример рефрактерного воспалительного заболевания включает рефрактерную болезнь Крона и рефрактерный язвенный колит (например, mrUC). Неограничивающие примеры стандартного лечения включают глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7 (ведолизумаб), терапию антителами к IL12p40 (устекинумаб), талидомид и Cytoxin.

[0453] Термины «лечить», «осуществление лечения» и «лечение» в контексте настоящего документа относятся к смягчению или устранению нарушения, заболевания или состояния; или одного или более из симптомов, ассоциированных с нарушением, заболеванием или состоянием; или смягчению или ликвидации причины самого нарушения, заболевания или состояния. Желательные эффекты лечения могут включать без ограничения предупреждение возникновения или рецидива заболевания, смягчение симптомов, ослабление любых прямых или опосредованных патологических последствий заболевания, предупреждение метастазирования, снижение скорости прогрессирования заболевания, уменьшение интенсивности или облегчение течения заболевания и ремиссию или благоприятный прогноз.

[0454] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или терапевтического препарата, которое, при введении, является достаточным

для предупреждения развития или смягчения до некоторой степени одного или более из симптомов нарушения, заболевания или состояния заболевания; или количеству соединения, которое является достаточным для стимуляции биологического или медицинского ответа клетки, ткани, системы, у животного или у человека, возникновения которого добивается исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0455] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемое вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или основе, таким как жидкость или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования. Компонент может быть «фармацевтически приемлемым» в контексте совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава. Он может также подходить для применения, предусматривающего контакт с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соответствующего обоснованному соотношению польза/риск. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5-е издание; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и Handbook of Pharmaceutical Additives, 3-е издание; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

[0456] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси раскрытого в настоящем документе соединения с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция может облегчать введение соединения в организм. В данной области существует множество методик введения соединения, включая без ограничения пероральное, инъекционное, аэрозольное, парентеральное и местное введение.

[0457] Термин «воспалительное заболевание кишечника» или «IBD» в контексте настоящего документа относится к желудочно-кишечным нарушениям желудочно-кишечного тракта. Неограничивающие примеры IBD включают болезнь Крона (CD), язвенный колит (UC), неуточненный колит (IC), микроскопический колит, диверсионный колит, болезнь Бехчета и другие неоднозначные формы IBD. В некоторых случаях IBD предусматривает фиброз, фибростеноз, стриктурирующее и/или пенетрирующее заболевание, обструктивное заболевание или заболевание, которое является рефрактерным

(например, mrUC, рефрактерная CD), перианальную CD или другие осложненные формы IBD.

[0458] Неограничивающие примеры «образца» включают любой материал, из которого могут быть получены нуклеиновые кислоты и/или белки. В качестве неограничивающих примеров, такой образец включает цельную кровь, периферическую кровь, плазму крови, сыворотку крови, слюну, слизь, мочу, сперму, лимфу, мазок кала, буккальный мазок, клетки или другие биологические жидкости или ткани, включая без ограничения ткань, полученную после хирургической биопсии или хирургической резекции. Согласно различным вариантам осуществления образец предусматривает ткань из толстого отдела кишечника и/или тонкой кишки. Согласно различным вариантам осуществления образец из толстого отдела кишечника предусматривает слепую кишку, толстую кишку (восходящую ободочную кишку, поперечную ободочную кишку, нисходящую ободочную кишку и сигмовидную ободочную кишку), прямую кишку и/или анальный канал. Согласно некоторым вариантам осуществления образец из тонкой кишки предусматривает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и/или подвздошную кишку. В качестве альтернативы, образец можно получать из первичных клеточных линий, полученных от пациента, или архивных образцов от пациента в форме законсервированных образцов или свежезамороженных образцов.

[0459] Термин «биомаркер» предусматривает поддающееся измерению вещество в организме субъекта, наличие, уровень или активность которого свидетельствуют об определенном явлении (например, фенотипической экспрессии или активности; заболевании, состоянии, субклиническом фенотипе заболевания или состояния, инфекции или воздействии стимулов окружающей среды). Согласно некоторым вариантам осуществления биомаркер предусматривает ген, продукт экспрессии гена (например, РНК или белок) или тип клеток (например, иммунная клетка).

[0460] Термин «серологический маркер» в контексте настоящего документа относится к типу биомаркера, представляющего собой антигенный ответ у субъекта, который может быть выявлен в сыворотке крови субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления серологический маркер предусматривает антитело к различным антигенам грибов. Неограничивающие примеры серологического маркера предусматривают антитело к Saccharomyces cerevisiae (ASCA), антитело к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитело к порину С наружной мембраны E. coli (OmpC), антитело к Malassezia restricta, антитело к Malassezia pachydermatis, антитело к Malassezia furfur, антитело к Malassezia globasa, антитело к Cladosporium albicans, антитело к ламинарибиозе (ALCA), антитело к

хитобиозиду (ACCA), антитело к ламинарину, антитело к хитину, антитело к pANCA, антитело к I2 и антитело к флагеллину Cbir1.

[0461] Применяемый в настоящем документе термин «микробиом» и его вариации описывает популяции и взаимодействия бактерий, грибов, простейших и вирусов, которые населяют желудочно-кишечный тракт субъекта на всем его протяжении. У страдающего от IBD субъекта может присутствовать, отсутствовать определенный микробиом, наблюдаться его избыток, уменьшение или комбинация перечисленного, в сравнении с таковым у здорового субъекта.

[0462] Термины «отсутствие ответа» или «потеря ответа» в контексте настоящего документа относятся к явлению, при котором у субъекта или пациента не наблюдается ответ на индукцию стандартного лечения (например, терапию антителами к TNF) или наблюдается потеря ответа на стандартное лечение после успешной индукции терапии. Индукция стандартного лечения может включать 1, 2, 3, 4 или 5 доз в рамках терапии. «Успешная индукция» терапии может представлять собой начальный терапевтический ответ или пользу, обеспечиваемую терапией. Потеря ответа может характеризоваться повторным появлением симптомов, соответствующих обострению, после успешной индукции терапии.

[0463] Применяемые в настоящем документе заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описанный заявляемый объект.

Примеры

[0464] Нижеследующие примеры включены для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким-либо образом.

Пример 1. Обзор идентификации генотипов

[0465] В результате полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) (например, число случаев в сравнении с контролями) было определено, что член 15 суперсемейства факторов (лиганд) некроза опухоли (*TNFSF15*) в значительной степени ассоциирован с воспалительным заболеванием кишечника (IBD), включая болезнь Крона (CD). Кроме того, повышенные уровни TL1A (например, РНК и белка) ассоциированы с IBD, включая CD. Следовательно, терапевтические стратегии, нацеленные на экспрессию или активность TNFSF15 (TL1A), предлагают многообещающий подход к лечению IBD. В настоящем документе раскрыта идентификация полиморфизмов, которые ассоциированы с повышением уровня экспрессии TNFSF15 (TL1A) у пациентов с IBD, включая CD, и которые, следовательно, являются предсказывающим фактором такого повышения, с

применением подхода на основе машинного обучения.

[0466] Уровень полигенного риска (PRS), адаптированный для идентификации индивидуумов с риском повышенного TNFSF15 (TL1A), применяли в когорте пациентов с CD, приглашенных в Седарс-Синайский медицинский центр. Алгоритм машинного обучения (например, XGBoost) применяли для идентификации комбинаций полиморфизмов, ассоциированных с повышенными уровнем экспрессии или активности TNFSF15 (TL1A). Полученный в результате 41 полиморфизм и возможные комбинации полиморфизмов характеризуются оптимальной точностью предсказания в многократных итерациях обучения алгоритма машинного обучения, который был способен эффективным образом анализировать крупный массив комбинаций взаимодействий полиморфизмов (включая, например, нелинейные взаимодействия), чего не удавалось достичь с применением традиционных методологий GWAS. Полученные в результате полиморфизмы пригодны для выбора субъекта, у которого может быть диагностировано или может не быть диагностировано IBD и у которого может наблюдаться терапевтический ответ на TNFSF15 (TL1A)-нацеленное терапевтическое средство (например, нейтрализующее антитело к TL1A).

Пример 2. Расчет PRS для TNFSF15

[0467] Рассчитывали уровень полигенного риска (PRS) на основе полиморфизмов в пределах нескольких представляющих интерес генов (например, вовлеченных в TL1A-опосредованные воспалительные пути) и их ассоциированные весовые показатели в каждой соответствующей эталонной популяции. PRS в настоящем документе упоминается как «PRS для TNFSF15». Полиморфизмы были выбраны из нескольких GWAS на основе определенных расстояний от сайта инициации транскрипции и стоп-сайтов для представляющего(представляющих) интерес гена(генов) (например, 250 тысяч пар нуклеотидов выше и ниже). Каждый GWAS проводился для определения отдельных весовых показателей в отношении вклада полиморфизма в общий уровень. Применяемый GWAS включает без ограничения Jostins et *al.*, 2012. Nature. 491:119-124, Liu et *al.*, 2015. Nat Genet. 47:979-986, Ellinghaus et *al.*, 2016. Nat Genet. 48:510-518, Huang et *al.*, 2017. Nat Genet. 49:256-261 и de Lange et *al.*, 2017. Nat Genet. 48:256-261.

[0468] Чтобы подтвердить обоснованность включения полиморфизма в PRS для TNFSF15, полиморфизмы перекрестно проверяли по (i) данным в отношении цис-QTL, где SNP прямо ассоциирован с экспрессией целевого гена в тканях, и с помощью (ii) анализа чувствительности, где выбранные полиморфизмы убирают из PRS для TNFSF15 и проводят регрессионный анализ в отношении предрасположенности к заболеванию и субклинических фенотипов, с выделением таким образом релевантных полиморфизмов,

обуславливающих риск развития заболевания. В некоторых случаях полиморфизмы подвергали анализу чувствительности, а в других случаях такой анализ не проводили. Например, в некоторых случаях анализу чувствительности подвергают только те полиморфизмы, ассоциация которых с PRS для путей TNFSF15 находится под вопросом (например, отсутствие eQTL или более генов в пределах локусов).

[0469] Были набраны пациенты с болезнью Крона (CD). Диагноз каждого пациента основывался на стандартных эндоскопических, гистологических и рентгенологических данных. Образцы крови брали у пациентов на момент включения в исследование. Генотипирование осуществляли с применением Immunochip (ICHIP) согласно протоколу производителя в отношении всех взятых образцов.

[0470] PRS для TNFSF15 рассчитывали для пациентов-европеоидов в седарс-синайской когорте с CD из примера 1 на основе определенного набора полиморфизмов, выбранного в **примере 2**, которые представлены в **таблице 4**. Иллюстративный расчет PRS для TNFSF15 описан в Li et *al.*, 2018. Inflamm Bowel Dis. 12;24(11):2413-2422. PRS для TNFSF15 рассчитывают как взвешенную сумму числа аллелей, связанных с риском заболевания, носителем которых является каждый пациент (в седарс-синайской когорте с CD) (0, 1 или 2), в каждом локусе для генов, описанных в **примере 2**, деленную на общее число генетических вариантов, применяемых в модели. Те же расчеты осуществляли для каждого индивидуума, относящегося к эталонной группе, с получением тем самым диапазона первичных уровней (наблюдаемый диапазон). Итоговый PRS для TNFSF15 получают путем сравнения уровня для каждого пациента с наблюдаемым диапазоном, наблюдаемым в эталонной группе.

Таблица 4. Полиморфизмы в отношении уровня полигенного риска (PRS) для *TNFSF15*.

rsID	**Illumina_id**	**Минорный аллель**	**Частота встречаемости минорного аллеля**	**Основной аллель**	**Хромосома**	**Ген**	**Seq ID No.**
rs11221332	imm_11_127886184	A	0,232475	G	chr11	ETS1	41
rs7134599	imm_12_66786342	A	0,381954	G	chr12	IFNG	42
rs6062496	imm_20_61799543	G	0,406514	A	chr20	TNFRSF6B	43
rs4246905	imm_9_116593070	A	0,270925	G	chr9	TNFSF15	8
rs7468800	imm_9_116631826	A	0,124622	C	chr9	TNFSF15; TNFSF8	44
rs1569328	rs1569328	A	0,14869	G	chr14	U2;FOS	45
rs2284553	rs2284553	A	0,386244	G	chr21	IFNGR2	46
rs6062504	rs6062504	A	0,27128	G	chr20	ZGPAT	47

rs7556897	rs7556897	G	0,334936	A	chr2	SLC19A3; CCL20	48

Пример 3. Алгоритм машинного обучения XGBoost, обученный на дихотомических классификаторах на основе уровня полигенного риска для TNFSF15

[0471] Дихотомический классификатор, применяемый в платформе машинного обучения XGBoost для CD-образцов, был создан на основе распределения показателей PRS для TNFSF15 (рассчитанных в **примере 2**) для когорты с CD. В этом примере образцы от пациентов из когорты с CD были классифицированы как 0, если их PRS для TNFSF15 составлял ≤ 25-й процентиль распределения PRS для TNFSF15 в когорте с CD. Образцы от пациентов были классифицированы как 1, если PRS для TNFSF15 составлял ≥ 75-й процентиль распределения PRS для TNFSF15 в когорте с CD.

[0472] После создания первоначального классификатора SNP TNFSF15, алгоритм XGBoost был оптимизирован в отношении полиморфизмов и выполнялся с целью получения первоначального перечня полиморфизмов-кандидатов. XGBoost базирован на деревьях решений с градиентным усилением, которые, в отличие от методов лассо и гребневой регрессии, в неаддитивной форме включают сложные взаимодействия нелинейного характера в предсказательные модели. Иллюстративные процедуры оптимизации и реализации представлены в Behravan *et al.* Sci Rep. 2018;8:13149. Всего было применено десять итераций 5-кратной перекрестной проверки для получения начального списка полиморфизмов-кандидатов. Эти полиморфизмы были дополнительно отобраны/оптимизированы с использованием процедуры адаптивного итеративного поиска, как описано у Behravan *et al.*, а также с применением метода опорных векторов (SVM), что в результате привело к получению окончательного списка SNP с высокой точностью предсказания (> 90%), использованного в дихотомическом классификаторе для PRS TNFSF15.

Пример 4. Алгоритм машинного обучения XGBoost, обученный на дихотомических классификаторах на основе экспрессии белка TNFSF15

[0473] Были набраны пациенты с болезнью Крона (CD). Диагноз каждого пациента основывался на стандартных эндоскопических, гистологических и рентгенологических данных. У пациентов брали образцы крови. Все пациенты проходили генотипирование либо с помощью Illumina ImmunoArray, либо с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартных условиях гибридизации. Из образцов крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC). PMBC стимулировали *in vitro* иммунным комплексом. Супернатанты собирали из нестимулированных образцов и из стимулированных образцов

через 6, 18, 24 и 72 часа. Растворимый белок TL1A в супернатантах определяли количественно с применением ELISA в планшетах с применением моноклональных антител для всех моментов времени.

[0474] Дихотомические классификаторы, применяемые в платформе машинного обучения XGBoost для образцов, были получены с применением данных об уровнях экспрессии белка TL1A через 6 часов. Классификатор для момента времени 6 часов отображает абсолютные уровни экспрессии белка TL1A к этому моменту времени. Дополнительные дихотомические классификаторы были получены с применением результатов кластеризации образцов (группы k=2 и k=3) на основе экспрессии белка TNFSF15 для моментов времени 6, 18, 24 и 72 часа. Классификаторы в случае комбинации моментов времени (например, 6, 18, 24 и 72) отображают уровень продукции TL1A между моментами времени. Кластеризацию осуществляли с применением пакета программ TMixClust Bioconductor, как описано в Golumbeanu *et al.* ("Clustering time series gene expression data with TMixClust 2018"). Набор предсказательных SNP получали в результате каждого из трех XGBoost-анализов с тремя классификаторами. Идентифицированные в настоящем примере полиморфизмы сравнивали с перечнем полиморфизмов, полученным в **примере 3,** с целью идентификации только тех полиморфизмов, которые перекрывались между двумя анализами.

[0475] Определение перекрытий SNP осуществляли по аннотации гена (аннотация refGene) полученных SNP, а не фактическим идентификационным номерам эталонных последовательностей ICHIP или dbSNP. Сохраняли только полиморфизмы с показателями частоты встречаемости минорного аллеля (MAF) $\geq$ 0,1 и бета-коэффициентами (из прогонов метода опорных векторов (SVM)) с абсолютными значениями $\geq$ 0,1. В результате этого получали 129 полиморфизмов, которые остаются для дополнительного анализа. 9 полиморфизмов, применяемых в PRS для TNFF15 (**таблица 4**), также добавляли к этому перечню SNP, что в общей сложности давало 138 SNP.

Пример 5. Реализация анализа потребительской корзины для определения правил комбинаций нелинейных полиморфизмов, ассоциированных с CD

[0476] С целью дополнительного отсеивания SNP, не имеющих тесных ассоциаций с клиническими фенотипами, применяли подход на основе анализа потребительской корзины для определения правил комбинаций полиморфизмов, ассоциированных с клиническими фенотипами болезни Крона (CD). Иллюстративный анализ потребительской корзины описан в Breuer et *al.* Int J Bipolar Disord. 2018; 6:24. Первичный массив данных по локализации CD и характеристике CD получали для 1803 когорт с CD из Седарс-Синайского медицинского центра. Программу RUDI (Rule Discoverer) (модель

доминантных минорных), также описанную в Breuer *et al.*, прогоняли для 1803 когорт с CD с применением генотипов для ранее полученных 138 SNP (**пример 4**). В результате анализа получали 57 правил со значимыми ассоциациями с клиническими фенотипами болезни Крона. Клиническими фенотипами, применяемыми в анализе, были локализация CD (подвздошная кишка, толстая кишка и подвздошная кишка и толстая кишка), характеристика CD (отсутствие образования стриктур/отсутствие пенетрации, образование стриктур, образование стриктур и внутренняя пенетрация и изолированная внутренняя пенетрация) и наличие перианального заболевания. 57 Ассоциативных правил состояли только из 89 из 138 входных полиморфизмов из **примера 4**. Следовательно, только эти 89 полиморфизмов учитывались для дальнейшей оценки.

[0477] Наконец, анализ на основе метода опорных векторов (SVM) с использованием 3 дихотомических классификаторов, описанных в **примере 3** и **примере 4,** повторно применяли для этого перечня из 89 полиморфизмов. Сохраняли только модели XGBoost (и соответствующие полиморфизмы) с точностью предсказания $\geq 0{,}70$. И далее сохраняли только полиморфизмы из этих моделей с коэффициентом SVM $\geq 0{,}25$ или коэффициентом SVM $\leq -0{,}25$. Применяя такие фильтры, при анализе всех 3 классификаторов в общей сложности получали 41 полиморфизм. Эти полиморфизмы и эталонные аллели представлены в **таблице 1**. Последовательности нуклеиновых кислот, предусматривающие полиморфизмы, представлены в SEQ ID NO: 1-41 или 57-59, и положение полиморфизма в пределах последовательности нуклеиновой кислоты обозначено буквой, отличной от таковой для обозначения азотистых оснований (например, V, R, S и т. д.). Представленные последовательности происходят из сборки 151.

[0478] Полиморфизмы, идентифицированные в анализе, представленном в примерах выше, можно применять для предсказания положительного терапевтического ответа у субъекта или пациента на ингибитор активности или экспрессии TL1A (например, антитело к TL1A), либо отдельно, либо в комбинациях (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и так далее). Описанные в настоящем документе полиморфизмы можно применять в диагностическом или прогностическом тесте для идентификации субъекта, подходящего для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, для лечения у субъекта заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях диагностический тест представляет собой сопутствующий диагностический тест, такой как, например, сопутствующий диагностический тест на TL1A («TL1A CDx»).

[0479] Согласно неограничивающему примеру любую комбинацию из трех полиморфизмов, каждый из которых выбран из **таблицы 1**, можно применять для предсказания положительного терапевтического ответа на ингибитор активности или

экспрессии TL1A. Иллюстративные комбинации трех полиморфизмов включают: imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs1892231; imm_9_116608587, imm_11_127948309 и rs9806914; imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44478192; imm_9_116608587, imm_11_127948309 и imm_21_44479552; imm_9_116608587, rs1892231 и rs9806914; imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44478192; imm_9_116608587, rs1892231 и imm_21_44479552; imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44478192; imm_9_116608587, rs9806914 и imm_21_44479552; imm_9_116608587, imm_21_44478192 и imm_21_44479552; imm_11_127948309, rs1892231 и rs9806914; imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44478192; imm_11_127948309, rs1892231 и imm_21_44479552; imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44478192; imm_11_127948309, rs9806914 и imm_21_44479552; imm_11_127948309, imm_21_44478192 и imm_21_44479552; rs1892231, rs9806914 и imm_21_44478192; rs1892231, rs9806914 и imm_21_44479552; rs1892231, imm_21_44478192 и imm_21_44479552; и rs9806914, imm_21_44478192 и imm_21_44479552.

[0480] Таблица 5 представляет собой таблицу с положением каждого полиморфизма, представленного в таблице 1, в геноме человека в соответствии с основной сборкой GRCh38.p13. Последовательность нуклеиновой кислоты, фланкирующая каждый полиморфизм, идентифицирована релевантной SEQ ID NO.

Таблица 5. Положения полиморфизмов в основной сборке GRCh38.p13.

dbSNP	**SEQ ID NO:**	**SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка**
rs11897732	60	>NC_000002.12:43313747-43314246 Homo sapiens хромосома 2 SEQ=[G/A] >NC_000002.12:43314248-43314747 Homo sapiens хромосома 2
rs6740739	61	>NC_000002.12:43628004-43628503 Homo sapiens хромосома 2 SEQ=[G/A] >NC_000002.12:43628505-43629004 Homo sapiens

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		хромосома 2
rs17796285	62	>NC_000008.11:11266446-11266945 Homo sapiens хромосома 8 SEQ=[G/A/ >NC_000008.11:11266947-11267446 Homo sapiens хромосома 8
rs7935393	63	>NC_000011.10:128572704-128573203 Homo sapiens хромосома 11 SEQ=[A/C] >NC_000011.10:128573205-128573704 Homo sapiens хромосома 11
rs12934476	64	>NC_000016.10:11237152-11237651 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[A/G] >NC_000016.10:11237653-11238152 Homo sapiens хромосома 16
rs12457255	65	>NC_000018.10:12759477-12759976 Homo sapiens хромосома 18 SEQ=[C/A] >NC_000018.10:12759978-12760477 Homo sapiens хромосома 18
rs2070557	66	>NC_000021.9:44234741-44235240 Homo sapiens хромосома 21

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		SEQ=[A/T] >NC_000021.9:44235242-44235741 Homo sapiens хромосома 21
rs4246905	67	>NC_000009.12:114790469-114790968 Homo sapiens хромосома 9 SEQ=[T/A/ >NC_000009.12:114790970-114791469 Homo sapiens хромосома 9
rs10974900	68	>NC_000009.12:4987458-4987957 Homo sapiens хромосома 9 SEQ=[C/T] >NC_000009.12:4987959-4988458 Homo sapiens хромосома 9
rs12434976	69	>NC_000014.9:98185370-98185869 Homo sapiens хромосома 14 SEQ=[A/C] >NC_000014.9:98185871-98186370 Homo sapiens хромосома 14
rs16901748	70	>NC_000005.10:11561609-11562108 Homo sapiens хромосома 5 SEQ=[G/T] >NC_000005.10:11562110-11562609 Homo sapiens

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		хромосома 5
rs2815844	71	>NC_000001.11:241083704-241084203 Homo sapiens хромосома 1 SEQ=[C/T] >NC_000001.11:241084205-241084704 Homo sapiens хромосома 1
rs889702	72	>NC_000016.10:6088639-6089138 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[G/A] >NC_000016.10:6089140-6089639 Homo sapiens хромосома 16
rs2409750	73	>NC_000008.11:11229685-11230184 Homo sapiens хромосома 8 SEQ=[A/C] >NC_000008.11:11230186-11230685 Homo sapiens хромосома 8
rs1541020	74	>NC_000010.11:6122567-6123066 Homo sapiens хромосома 10 SEQ=[C/T] >NC_000010.11:6123068-6123567 Homo sapiens хромосома 10
rs4942248	75	>NC_000013.11:43832169-43832668 Homo sapiens хромосома 13

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		SEQ=[T/A] >NC_000013.11:43832670-43833169 Homo sapiens хромосома 13
rs12934476	76	>NC_000016.10:11237152-11237651 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[A/G] >NC_000016.10:11237653-11238152 Homo sapiens хромосома 16
rs12457255	77	>NC_000018.10:12759477-12759976 Homo sapiens хромосома 18 SEQ=[C/A] >NC_000018.10:12759978-12760477 Homo sapiens хромосома 18
rs2297437	78	>NC_000020.11:63673421-63673920 Homo sapiens хромосома 20 SEQ=[G/A] >NC_000020.11:63673922-63674421 Homo sapiens хромосома 20
rs41309367	79	>NC_000020.11:63677701-63678200 Homo sapiens хромосома 20 SEQ=[C/T] >NC_000020.11:63678202-63678701 Homo sapiens

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		хромосома 20
rs10733509	80	>NC_000009.12:4307550-4308049 Homo sapiens хромосома 9 SEQ=[A/G] >NC_000009.12:4308051-4308550 Homo sapiens хромосома 9
rs10750376	81	>NC_000011.10:127867534-127868033 Homo sapiens хромосома 11 SEQ=[C/T] >NC_000011.10:127868035-127868534 Homo sapiens хромосома 11
rs10932456	82	>NC_000002.12:212988031-212988530 Homo sapiens хромосома 2 SEQ=[A/G] >NC_000002.12:212988532-212989031 Homo sapiens хромосома 2
rs1326860	83	>NC_000001.11:193834579-193835078 Homo sapiens хромосома 1 SEQ=[A/G] >NC_000001.11:193835080-193835579 Homo sapiens хромосома 1
rs1528663	84	>NC_000011.10:13945175-13945674 Homo sapiens хромосома 11

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		SEQ=[G/A] >NC_000011.10:13945676-13946175 Homo sapiens хромосома 11
rs1892231	85	>NC_000014.9:98267730-98268229 Homo sapiens хромосома 14 SEQ=[A/C] >NC_000014.9:98268231-98268730 Homo sapiens хромосома 14
rs951279	86	>NC_000001.11:208593050-208593549 Homo sapiens хромосома 1 SEQ=[A/G] >NC_000001.11:208593551-208594050 Homo sapiens хромосома 1
rs9806914	87	>NC_000016.10:6097144-6097643 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[A/C/ >NC_000016.10:6097645-6098144 Homo sapiens хромосома 16
rs7935393	88	>NC_000011.10:128572704-128573203 Homo sapiens хромосома 11 SEQ=[A/C] >NC_000011.10:128573205-128573704 Homo sapiens

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		хромосома 11
rs1690492	89	>NC_000016.10:11224459-11224958 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[G/C] >NC_000016.10:11224960-11225459 Homo sapiens хромосома 16
rs420726	90	>NC_000021.9:44239062-44239561 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[T/C] >NC_000021.9:44239563-44240062 Homo sapiens хромосома 21
rs7759385	91	>NC_000006.12:106140395-106140894 Homo sapiens хромосома 6 SEQ=[T/A] >NC_000006.12:106140896-106141395 Homo sapiens хромосома 6
rs10974900	92	>NC_000009.12:4987458-4987957 Homo sapiens хромосома 9 SEQ=[C/T] >NC_000009.12:4987959-4988458 Homo sapiens хромосома 9
rs1326860	93	>NC_000001.11:193834579-193835078 Homo sapiens хромосома 1

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		SEQ=[A/G] >NC_000001.11:193835080-193835579 Homo sapiens хромосома 1
rs2548147	94	>NC_000005.10:40151459-40151958 Homo sapiens хромосома 5 SEQ=[G/C] >NC_000005.10:40151960-40152459 Homo sapiens хромосома 5
rs2815844	95	>NC_000001.11:241083704-241084203 Homo sapiens хромосома 1 SEQ=[C/T] >NC_000001.11:241084205-241084704 Homo sapiens хромосома 1
rs889702	96	>NC_000016.10:6088639-6089138 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[G/A] >NC_000016.10:6089140-6089639 Homo sapiens хромосома 16
rs9806914	97	>NC_000016.10:6097144-6097643 Homo sapiens хромосома 16 SEQ=[A/C/

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		>NC_000016.10:6097645-6098144 Homo sapiens хромосома 16
rs6478109	98	>NC_000009.12:114805986-114806485 Homo sapiens хромосома 9 SEQ=[A/G] >NC_000009.12:114806487-114806986 Homo sapiens хромосома 9
rs7278257	99	>NC_000021.9:44233381-44233880 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[G/C] >NC_000021.9:44233882-44234381 Homo sapiens хромосома 21
rs11221332	100	>NC_000011.10:128510579-128511078 Homo sapiens хромосома 11 SEQ=[C/A/ >NC_000011.10:128511080-128511579 Homo sapiens хромосома 11
rs56124762	101	>NC_000021.9:44238091-44238590 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[A/G] >NC_000021.9:44238592-44239091 Homo sapiens хромосома 21

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
rs2070558	102	>NC_000021.9:44235275-44235774 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[G/A] >NC_000021.9:44235776-44236275 Homo sapiens хромосома 21
rs2070561	103	>NC_000021.9:44237587-44238086 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[T/C] >NC_000021.9:44238088-44238587 Homo sapiens хромосома 21
rs7134599	104	>NC_000012.12:68105795-68106294 Homo sapiens хромосома 12 SEQ=[G/A] >NC_000012.12:68106296-68106795 Homo sapiens хромосома 12
rs6062496	105	>NC_000020.11:63697246-63697745 Homo sapiens хромосома 20 SEQ=[G/A] >NC_000020.11:63697747-63698246 Homo sapiens хромосома 20
rs7468800	106	>NC_000009.12:114829225-114829724 Homo sapiens хромосома 9

dbSNP	SEQ ID NO:	SNP_SEQ_GRCh38.p13, основная сборка
		SEQ=[C/A] >NC_000009.12:114829726-114830225 Homo sapiens хромосома 9
rs1569328	107	>NC_000014.9:75274548-75275047 Homo sapiens хромосома 14 SEQ=[C/T] >NC_000014.9:75275049-75275548 Homo sapiens хромосома 14
rs2284553	108	>NC_000021.9:33403889-33404388 Homo sapiens хромосома 21 SEQ=[A/G] >NC_000021.9:33404390-33404889 Homo sapiens хромосома 21
rs6062504	364141	>NC_000020.11:63717055-63717554 Homo sapiens хромосома 20 SEQ=[A/G/ >NC_000020.11:63717556-63718055 Homo sapiens хромосома 20
rs7556897	364142	>NC_000002.12:227794896-227795395 Homo sapiens хромосома 2 SEQ=[C/G/ >NC_000002.12:227795397-227795896 Homo sapiens хромосома 2

Пример 6. Валидация 3-SNP моделей для сопутствующей диагностики в отношении TL1A

[0481] Рабочий процесс машинного обучения позволил идентифицировать несколько моделей комбинаций SNP для разработки сопутствующей диагностики в отношении TL1A (TL1A CDx). В предыдущих анализах были идентифицированы модели комбинаций 3-SNP, состоящие из вариантов, ассоциированных с генами *TNFSF15 (rs6478109), ICOSLG (rs7278257, rs2070557), ETS1 (rs7935393)* и *RBFOX1 (rs9806914)*, а также варианта *rs1892231*. Эти модели SNP были идентифицированы в седарс-синайской когорте с болезнью Крона. С целью валидации данных, идентификацию и генотипирование проводили для внешней когорты пациентов с болезнью Крона. Данные по генотипу и уровню экспрессии белка TL1A были получены от когорты, отличной от седарс-синайской, с целью валидации 3-SNP моделей. В общей сложности 712 индивидуума с болезнью Крона проходили генотипирование, при этом подсовокупность 114 из 712 образцов применяли для получения данных об экспрессии белка TL1A посредством анализов с использованием PBMC.

Генотипирование и подстановка данных для когорты

[0482] Изначальный интеллектуальный анализ данных осуществляли в седарс-синайской когорте с применением генотипов из платформы ICHIP (Immunochip) Illumina. Когорта для валидации проходила генотипирование с применением платформы Illumina GSA (24v2.0), которая характеризуется существенными улучшениями в сравнении с платформой Immunochip. Большинство из SNP, идентифицированных в моделях, отсутствовали в случае применения платформы GSA. Следовательно, с целью получения большей панели генотипированных SNP инициировали подстановку GSA-данных о генотипе, чтобы SNP-модели могли быть валидированы. Подстановка данных о генотипе относится к предсказанию генотипов, которые не поддаются прямому анализу на данной платформе. Для реализации подстановки данных о генотипе были разработаны разные методологии и значительные улучшения алгоритмов. Качество подстановки данных о генотипе было валидировано с помощью выбора случайного образца у 120 пациентов из когорты для валидации, которая должна пройти генотипирование, для небольшого набора подлежащих подстановке SNP. Общую согласованность между данными о генотипе, подлежащими подстановке, и данными о генотипах из анализа оценивали с применением коэффициента каппа Коэна.

[0483] Результаты генотипирования когорты для валидации загружали из Illumina и переводили в формат PED (с помощью рабочей среды GenomeStudio Illumina), чтобы их дополнительно можно было обработать с применением программного обеспечения PLINK

(v1.9). Полученные в результате генотипирования данные проходили через процесс QC-проверки по таким факторам, как гетерозиготность, пропуски SNP, показатели распределения MAF и соотнесенность образцов для подготовки данных о генотипе для определения родства. После того, как полученные в результате генотипирования данные прошли QC, графики admixture и PCA родства применяли для определения того, какие образцы были европейского (EUR) происхождения, чтобы продолжить подстановку. С целью осуществления подстановки нужно учитывать родство, поскольку в алгоритмах подстановки применяются эталонные панели генотипов на основе родства. В данном случае для подстановки в качестве эталонной панели была выбрана Европейская эталонная панель: hrc.r1.1. Все прошедшие qc образцы, генотипированные в отношении EUR-происхождения, были отправлены на мичиганский сервер подстановки данных (Michigan Imputation Server) для подстановки данных о генотипе. Полученные в результате подставленные генотипы были загружены и дополнительно обработаны для валидации модели.

[0484] Чтобы продолжить анализ подставленных генотипов для валидации 3-SNP модели, произвольную выборку из 120 образцов из исходных 470 образцов отправляли в Illumina для генотипирования с целью сравнения подставленного генотипа с фактическими лабораторными результатами в отношении генотипа. Подставленные генотипы оценивали путем рассмотрения уровня согласованности для следующих SNP: rs6478109, rs2070557, rs1892231, rs7935393.

[0485] SNP rs6478109 уже находился на платформе GSA, и его применяли в качестве «контроля» для определения того, что метод анализа действительно работает надлежащим образом. Уровни согласованности (на основе коэффициента каппа Коэна) были высокими (согласно таблице ниже), и поэтому было решено продолжить применение подставленных данных о генотипе для дальнейшего анализа.

Таблица 7. Уровни согласованности на основе коэффициента каппа Коэна.

SNP	**Rsq**	**Коэффициент каппа Коэна**
rs6478109	0,998	1,00
rs2070557	0,978	0,98
rs1892231	0,989	1,00
rs7935393	0,980	1,00

Оценка и валидация 3-SNP моделей

[0486] Далее, исходные 3-SNP модели оценивали в когорте для валидации. Аналогично анализу данных об экспрессии белка TL1A в седарс-синайской когорте, данные

об экспрессии TL1A (на основе анализа с использованием PBMC) из когорты для валидации подвергали кластеризации с применением измерений TL1A в моменты времени 0, 3, 6, 24 и 72 часа. С помощью кластеризации в массиве данных было идентифицировано 3 кластера, которые представлены на фиг. 5A-5C. На фиг. 5A показан кластер 1, на фиг. 5B показан кластер 2 и на фиг. 5C показан кластер 3.

[0487] 3 кластера были сокращены до 2 кластеров (кластеры с высоким уровнем экспрессии и кластеры с низким уровнем экспрессии), которые показаны на фиг. 6. Вышеупомянутые кластеры были сокращены до двух кластеров из-за того, что имело место существенное перекрытие между вышеупомянутым кластером 3 (фиг. 5C) и кластером 1 (фиг. 6, слева). Такой же уровень перекрытия наблюдали для кластеров 1 (фиг. 5A) и 2 (фиг. 5B) (на основе 3 кластеров) и кластера 2 (фиг. 6, справа).

[0488] Подставленные данные о генотипе были интегрированы из когорты для валидации с данными об экспрессии белка TL1A с целью определения того, какие модели прошли валидацию в когорте внешней валидации. Это выполняли путем изучения результатов TL1A CDx 3-SNP модели. 3-SNP модели оценивали в контексте когорты для валидации и кластеров данных об экспрессии TL1A. «Положительные» совпадения по генотипу определяли исходя из связи конкретного генотипа с его возможностью быть ассоциированным с кластером более высокого уровня экспрессии TL1A. Не вдаваясь в конкретную теорию, полагают, что кластеры высокого уровня экспрессии TL1A (например, высокий уровень экспрессии TL1A у пациентов с CD относительно исходного уровня экспрессии TL1A у здоровых индивидуумов) напрямую коррелирует с положительным терапевтическим ответом на ингибитор активности или экспрессии TL1A; тогда как кластеры низкого уровня экспрессии TL1A (например, низкий уровень экспрессии TL1A у пациентов с CD относительно исходного уровня экспрессии TL1A у здоровых индивидуумов) напрямую коррелирует с отсутствием ответа на ингибитор активности или экспрессии TL1A.

[0489] Расчеты предсказательной ценности положительного результата (PPV) и специфичности проводили для 3-SNP моделей. Каждая модель состоит из 3 уникальных SNP на основе идентифицированных SNP в когортном анализе с использованием обученного алгоритма (гены *TNFSF15 (rs6478109), ICOSLG (rs7278257, rs2070557), ETS1 (rs7935393)* и *RBFOX1 (rs9806914),* а также вариант *rs1892231).* PPV и специфичность для моделей A-C представлены в таблице 8. Как показано в таблице 8, модель A можно применять для предсказания положительного терапевтического ответа на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A с PPV по меньшей мере или около 0,797 и специфичностью по меньшей мере или около 0816 (при рассмотрении объединенных

данных для когорты с использованием обученного алгоритма и когорты для валидации). Модель A дополнительно изучали в виду ее лучших показателей в сравнении с моделями B и C (при рассмотрении объединенных данных для когорты с использованием обученного алгоритма и когорты для валидации).

Таблица 8. Иллюстративные 3-SNP модели A-C

Модель	**Когорта с использованием обученного алгоритма**		**Когорта для валидации**		**Объединенные данные**		**CD FREQ**
	PPV	**SPEC**	**PPV**	**SPEC**	**PPV**	**SPEC**	
A	0,902	0,867	0,643	0,783	0,797	0,816	38,7
B	0,806	0,767	0,682	0,848	0,759	0,816	26,3
C	0,838	0,800	0,576	0,696	0,714	0,737	36,7

[0490] Другие идентифицированные ранее 3-SNP модели дополнительно оценивали из-за того, что только модель A показала сильное соответствие положительных совпадений по генотипу в когорте с использованием обученного алгоритма и когорте для валидации. Такие дополнительные SNP модели (модели D-K) состояли из 3-SNP комбинаций следующих SNP: *rs6478109, rs7935393, rs9806914, rs16901748, rs2070557, rs7278257, rs2297437, rs1892231*, как показано в таблице 9.

Таблица 9. 3-SNP модели D-K

Модель	**Когорта 1**		**Когорта 2**		**Объединенные данные**		**CD FREQ**
	PPV	**SPEC**	**PPV**	**SPEC**	**PPV**	**SPEC**	
D	0,815	0,833	0,750	0,848	0,782	0,842	18,6
E	0,848	0,833	0,606	0,717	0,727	0,763	31,2
F	0,909	0,933	0,667	0,870	0,800	0,895	18,3
G	0,917	0,933	0,609	0,804	0,766	0,855	22,6
H	0,923	0,967	0,727	0,935	0,833	0,947	12,9
I	0,941	0,967	0,733	0,913	0,844	0,934	17,2
J	0,923	0,967	0,727	0,935	0,833	0,947	12,9
K	0,844	0,833	0,731	0,848	0,793	0,842	23,9

[0491] Как и ранее, PPV и специфичность для каждой модели оценивали в контексте положительных и отрицательных совпадений и их ассоциации с кластерами высокого и

низкого уровня экспрессии TL1A. После оценки моделей в когорте с использованием обученного алгоритма и когорте для валидации, оценивали дополнительную модель (модель K), которая содержала SNP, rs16901748 (CTNND2), который был использован в предыдущих моделях авторов настоящего изобретения (на основе исходной когорты с использованием обученного алгоритма).

Выбор замещающего SNP ICOSLG

[0492] Было определено, что один из SNP ICOSLG (rs7278257) создает сложности в отношении генотипа с учетом местоположения SNP в пределах генома. Следовательно, идентифицировали замещающие SNP-кандидаты для rs7278257. Замещающие SNP идентифицировали посредством LDLink. Перечень потенциальных замещающих SNP для rs7278257 показан ниже в таблице 10.

Таблица 10. Замещающие SNP, используемые для валидации.

RS_номер	Координаты	Аллели	MAF	Расстояние	Dprime	R2
rs7278257	chr21:45653764	(G/C)	0,2833	0	1	1
rs56124762	chr21:45658474	(A/G)	0,2763	4710	0,9849	0,9372
rs11558819	chr21:45656774	(C/T)	0,2873	3010	0,9705	0,9236
rs2070557	chr21:45655124	(A/T)	0,2972	1360	0,9651	0,8705
rs2070558	chr21:45655658	(G/A)	0,2952	1894	0,9602	0,87
rs2329718	chr21:45656199	(T/C)	0,2952	2435	0,9602	0,87
rs2070559	chr21:45657700	(C/G)	0,2982	3936	0,96	0,8573
rs2070560	chr21:45657848	(C/G)	0,2972	4084	0,9551	0,8526
rs2070561	chr21:45657970	(T/C)	0,2972	4206	0,9551	0,8526

[0493] Далее SNP, представленные в таблице 10, анализировали в отношении релевантных клинических ассоциаций, связанных с воспалительным заболеванием кишечника, в базе данных Cedars R/Shiny. Из вышеприведенных SNP, следующие SNP характеризовались релевантными клиническими ассоциациями (примеры включают ключевые фенотипы: CD в сравнении с контролем, IBD в сравнении с контролем, L1 B2a+B2b в сравнении с B1): rs2070561, rs56124762, rs2070558, rs11558819. CD в сравнении с контролем относится к случаям болезни Крона в сравнении с контрольными случаями (индивидуумы без болезни Крона); IBD в сравнении с контролем относится к случаям воспалительного заболевания кишечника в сравнении с контрольными случаями (индивидуумы без IBD); L1 относится к подвздошной кишке; B2a+B2b относится к стриктурирующему и пенетрирующему заболеванию; B1 относится к нестриктурирующему и непенетрирующему заболеванию.

Пример 7. Валидация в японской когорте

[0494] Внешняя когорта пациентов с болезнью Крона японского происхождения проходит идентификацию и генотипирование. Данные по генотипу и уровню экспрессии белка TL1A получают из второй японской когорты с целью валидации 3-SNP моделей. В общей сложности 800 индивидуумов с болезнью Крона проходят генотипирование, при этом подсовокупность 100 из 800 образцов применяют для получения данных об экспрессии белка TL1A посредством анализов с использованием PBMC.

[0495] Исходные 3-SNP модели оценивают в японской когорте для валидации. Аналогично анализу в когорте для валидации в примере 6, данные об экспрессии TL1A (на основе анализа с использованием PBMC) из когорты для валидации подвергают кластеризации с применением измерений TL1A в моменты времени 0, 3, 6, 24 и 72 часа. С помощью кластеризации в массиве данных идентифицируют по меньшей мере 2 кластера: (i) кластеры с высоким уровнем экспрессии и (ii) кластеры с низким уровнем экспрессии.

[0496] Подставленные данные о генотипе интегрируют из японской когорты для валидации с данными об экспрессии белка TL1A с целью определения того, какие модели прошли валидацию в японской когорте для валидации. Это выполняют путем изучения результатов TL1A CDx 3-SNP модели. 3-SNP модели оценивают в контексте японской когорты для валидации и кластеров данных об экспрессии TL1A. «Положительные» совпадения по генотипу определяют исходя из связи конкретного генотипа с его возможностью быть ассоциированным с кластером более высокого уровня экспрессии TL1A. Расчеты PPV и специфичности проводят для 3-SNP моделей. Каждая модель состоит из 3 уникальных SNP на основе идентифицированных SNP в когортном анализе с использованием обученного алгоритма (гены *TNFSF15 (rs6478109), ICOSLG(rs7278257, rs2070557), ETS1 (rs7935393)* и *RBFOX1 (rs9806914),* а также вариант *rs1892231)*. В этом процессе валидации изучают 3-SNP модели, показанные в таблице 8 и таблице 9. Ожидаемые значения PPV и SPEC в японской когорте для валидации в случае моделей A-K являются такими же, как указанные в таблицах 8 и 9. Не вдаваясь в конкретную теорию, ожидается, что валидацию 3-SNP моделей в отношении TL1A CDx пройдут все анцестральные популяции.

[0497] Замещающие SNP-кандидаты могут быть идентифицированы для любого из SNP, представленных в таблице 8 или таблице 9. Замещающие SNP идентифицируют посредством LDLink с применением эталонной популяции японского происхождения. Замещающие SNP дополнительно анализируют в отношении релевантных клинических ассоциаций, связанных с воспалительным заболеванием кишечника, в базе данных Cedars R/Shiny в японских когортах, как, например, CD в сравнении с контролем, IBD в сравнении

с контролем, L1 B2a+B2b в сравнении с B1).

Пример 8. Клиническое испытание фазы I

[0498] Клиническое испытание фазы I проводят для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики антитела к TL1A у субъектов с болезнью Крона (CD).

[0499] Группы однократного введения в возрастающих дозах (SAD): субъекты в каждой группе (субъекты разделены по группам исходя из наличия генотипа, предусматривающего по меньшей мере один, и предпочтительно три полиморфизма, выбранных из **таблицы 1,** и отсутствия такого генотипа) получают либо однократную дозу антитела, либо плацебо. Иллюстративные дозы составляют 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 и 800 мг антитела. Мониторинг безопасности и оценка PK выполняются в течение заранее определенного времени. На основе оценки PK-данных, и если считается, что антитело хорошо переносится, переходят к повышению дозы, либо в тех же группах, либо в дополнительной группе здоровых субъектов. Повышение дозы продолжается до тех пор, пока не будет достигнута максимальная доза, если не будет достигнута заранее определенная максимальная экспозиция или не станут очевидными непереносимые побочные эффекты.

[0500] Группы многократного введения в возрастающих дозах (MAD): Субъекты в каждой группе (субъекты разделены по группам согласно тем же критериям, которые приведены выше) получают многократные дозы антитела или плацебо. Выбирают такие уровни дозы и интервалы между введениями доз препарата, которые, как предполагается, с учетом SAD-данных, являются безопасными. Выбирают такие уровни дозы и частоту дозирования, при которых в системном кровотоке достигаются уровни лекарственного средства, которые поддерживаются в равновесном состоянии в течение нескольких суток, с обеспечением отслеживания соответствующих параметров безопасности. Берут образцы и анализируют их для определения PK-профилей.

[0501] Критерии включения: Здоровые субъекты, не способные к деторождению, в возрасте от 18 до 55 лет. «Здоровым» считается субъект, у которого не наблюдаются клинически значимые отклонения, идентифицированные с помощью подробного медицинского анамнеза, физикального обследования всего организма, включая измерение артериального давления и частоты пульса, ECG в 12 отведениях и клинико-лабораторные исследования. Субъекты женского пола, не способные к деторождению, должны соответствовать по меньшей мере одному из следующих критериев: (1) достигли периода постменопаузы, определяемого следующим: прекращение регулярных менструаций в течение по меньшей мере 12 месяцев подряд без альтернативной патологической или

физиологической причины; и наблюдается уровень фолликулостимулирующего гормона (FSH) в сыворотке крови в пределах диапазона нормы лаборатории для лиц женского пола в периоде постменопаузы; (2) проходили задокументированную гистерэктомию и/или двустороннюю овариэктомию; (3) наблюдается медицински подтвержденная недостаточность функции яичников. Все другие субъекты женского пола (включая женщин с перевязкой маточных труб и женщин, которые НЕ проходили задокументированную гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию и/или у которых не наблюдается недостаточность функции яичников) будут считаться способными к деторождению. Индекс массы тела (BMI) от 17,5 до 30,5 кг/м^2; и общая масса тела >50 кг (110 фунтов). Свидетельство наличия лично подписанного и датированного информированного согласия, указывающего на то, что субъект (или законный представитель) был проинформирован обо всех соответствующих аспектах исследования.

[0502] Выбирают две группы пациентов с CD: пациенты с описанным в настоящем документе генотипом и пациенты без такого генотипа. Например, генотип может предусматривать rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557.

[0503] Критерии невключения: Свидетельства или наличие в анамнезе клинически значимого заболевания крови, почек, эндокринной системы, легких, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, психического, неврологического или аллергического заболевания (включая формы аллергии на лекарственные средства, но исключая нелеченую, бессимптомную, сезонную аллергию на момент введения дозы). Субъекты с наличием в анамнезе или имеющимися на момент исследования положительными результатами любого из следующих серологических анализов: поверхностный антиген вируса гепатита B (HBsAg), антитело к коровому

антигену вируса гепатита B (HBcAb), антитело к вирусу гепатита C (HCV Ab) или вирус иммунодефицита человека (HIV). Субъекты с наличием в анамнезе аллергической или анафилактической реакции на лекарственное средство. Лечение экспериментальным лекарственным средством в пределах 30 суток (или как определено местными требованиями, в зависимости от того, что дольше) или 5 значений времени полужизни или 180 суток для биологических препаратов, предшествующих первой дозе исследуемого лекарственного препарата. Беременные женщины; кормящие грудью женщины; и женщины, способные к деторождению.

[0504] Первичные критерии эффективности: Частота случаев дозолимитирующих или непереносимых связанных с лечением нежелательные явлений (AE) [временной интервал: 12 недель]. Частота случаев, тяжесть возникших после начала лечения AE (TEAE) и причинно-следственная связь для них и случаи прекращения приема лекарственного средства из-за возникших после начала лечения нежелательных явлений [временной интервал: 12 недель]. Частота случаев и значительность отклоняющихся от нормы данных лабораторного исследования [временной интервал: 12 недель]. Отклоняющиеся от нормы и клинически значимые изменения основных физиологических показателей, артериальное давление (BP) и параметры электрокардиограммы (ECG) [временной интервал: 12 недель].

[0505] Вторичные критерии эффективности: Однократное введение в возрастающих дозах: Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (Cmax) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови (Tmax) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до 14 суток (AUC14 суток) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, экстраполированная от ноля до бесконечности (AUCinf) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до последней измеряемой концентрации (AUClast) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе максимальная концентрация в плазме крови (Cmax[dn]) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, экстраполированная от ноля до бесконечности (AUCinf[dn]) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Нормализованная по

дозе площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до последней измеряемой концентрации (AUClast[dn]) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Время полужизни в плазме крови (t1/2) [временной интервал: 12 недель]. Время полужизни в плазме крови представляет собой время, за которое концентрация в плазме крови снижается вполовину. Однократное введение в возрастающих дозах: Среднее время удержания препарата (MRT) [временной интервал: 12 недель]. Однократное введение в возрастающих дозах: Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) [временной интервал: 6 недель]. Объем распределения определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения требуемой концентрации лекарственного средства в крови. Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) представляет собой кажущийся объем распределения в равновесном состоянии. Однократное введение в возрастающих дозах: Системный клиренс (CL) [временной интервал: 6]. CL является количественным показателем скорости, с которой лекарственная субстанция удаляется из организма.

[0506] Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (Cmax) [временной интервал: 12 недель]. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови (Tmax) [временной интервал: 12 недель]. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до момента времени τ, интервал между введениями доз, где τ=2 недели (AUCτ) [временной интервал: 12 недель]. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе максимальная концентрация в плазме крови (Cmax[dn]) [временной интервал: 12 недель]. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до момента времени τ, интервал между введениями доз, где τ=2 недели (AUCτ [dn]) [временной интервал: 12 недель]. Время полужизни в плазме крови (t1/2) [временной интервал: 12 недель]. Время полужизни в плазме крови представляет собой время, за которое концентрация в плазме крови снижается вполовину. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Среднее время удержания препарата (MRT) [временной интервал: 12 недель]. Кажущийся объем распределения (Vz/F) [временной интервал: 12 недель]. Объем распределения определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения требуемой концентрации лекарственного

средства в плазме крови. Кажущийся объем распределения после пероральной дозы (Vz/F) зависит от доли абсорбированной дозы. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) [временной интервал: 12 недель]. Объем распределения определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения требуемой концентрации лекарственного средства в крови. Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) представляет собой кажущийся объем распределения в равновесном состоянии. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Кажущийся клиренс при приеме пероральной дозы (CL/F) [временной интервал: 12 недель]. Клиренс лекарственного средства является мерой скорости, с которой лекарственное средство метаболизируется или выводится в результате нормальных биологических процессов. Клиренс, полученный после пероральной дозы (кажущийся клиренс при приеме пероральной дозы) зависит от доли абсорбированной дозы. Клиренс оценивают на основе популяционного фармакокинетического (PK) моделирования. Клиренс лекарственного средства является количественным показателем скорости, с которой лекарственная субстанция удаляется из крови. Первая доза в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Системный клиренс (CL) [временной интервал: 12 недель]. CL является количественным показателем скорости, с которой лекарственная субстанция удаляется из организма.

[0507] Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме крови (Cmax) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови (Tmax) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до момента времени τ, интервал между введениями доз, где τ=2 недели (AUCτ) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе максимальная концентрация в плазме крови (Cmax[dn]) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Нормализованная по дозе площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени от ноля до момента времени τ, интервал между введениями доз, где τ=2 недели (AUCτ [dn]) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Время полужизни в плазме крови (t1/2) [временной интервал: 12 недель]. Время полужизни в плазме крови представляет собой время, за

которое концентрация в плазме крови снижается вполовину. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Кажущийся объем распределения (Vz/F) [временной интервал: 12 недель]. Объем распределения определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения требуемой концентрации лекарственного средства в плазме крови. Кажущийся объем распределения после пероральной дозы (Vz/F) зависит от доли абсорбированной дозы. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) [временной интервал: 12 недель]. Объем распределения определяется как теоретический объем, в котором общее количество лекарственного средства должно быть равномерно распределено для получения требуемой концентрации лекарственного средства в крови. Объем распределения в равновесном состоянии (Vss) представляет собой кажущийся объем распределения в равновесном состоянии.

[0508] Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Кажущийся клиренс при приеме пероральной дозы (CL/F) [временной интервал: 12 недель]. Клиренс лекарственного средства является мерой скорости, с которой лекарственное средство метаболизируется или выводится в результате нормальных биологических процессов. Клиренс, полученный после пероральной дозы (кажущийся клиренс при приеме пероральной дозы) зависит от доли абсорбированной дозы. Клиренс оценивали на основе популяционного фармакокинетического (PK) моделирования. Клиренс лекарственного средства является количественным показателем скорости, с которой лекарственная субстанция удаляется из крови. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Системный клиренс (CL) [временной интервал: 12 недель]. CL является количественным показателем скорости, с которой лекарственная субстанция удаляется из организма. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Минимальная наблюдаемая остаточная концентрация в плазме крови (Cmin) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Средняя концентрация в равновесном состоянии (Cav) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Наблюдаемый коэффициент накопления (Rac) [временной интервал: 12 недель]. Многократные дозы в рамках многократного введения в возрастающих дозах: Колебания между максимальной и минимальной концентрациями в равновесном состоянии (PTF) [временной интервал: 12 недель]. Дополнительный параметр для многократного введения в возрастающих дозах: оценка биодоступности (F) для подкожного введения при

соответствующей внутривенной дозе [временной интервал: 12 недель]. Иммуногенность как для однократного введения в возрастающих дозах, так и для многократного введения в возрастающих дозах: Выработка антител к лекарственному средству (ADA) [временной интервал: 12 недель].

Пример 9. Клиническое испытание фазы 1B

[0509] Открытое клиническое испытание фазы 1B осуществляют для оценки эффективности антитела к TL1A у субъектов с CD.

[0510] Группы: 10 пациентам, положительным по генотипам, предусматривающим по меньшей мере один, а предпочтительно три полиморфизма, представленных в **таблице 1,** вводят антитело. Антитело вводят 10 пациентам, отрицательным по указанному генотипу. За пациентами наблюдают в режиме реального времени. Оценку проводят специалисты централизованного учреждения по оценке результатов эндоскопии и биопсии, при этом указанные специалисты не имеют доступа к данным о моментах времени лечения и конечных точках.

[0511] Например, генотипы могут предусматривать rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557.

[0512] Критерии включения: Выбирают две группы пациентов: субъекты с описанным в настоящем документе генотипом и пациенты без такого генотипа.

[0513] Первичные критерии эффективности: Простой эндоскопический индекс для болезни Крона (SESCD), индекс активности болезни Крона (CDAI) и результат лечения по оценке пациента (PRO). Если риск любой из положительных групп показывает снижение на 50% по сравнению с исходным уровнем, проводят клиническое испытание фазы 2a.

[0514] Критерии включения: PRO-критерии включения в исследование: Балл для

боли в животе 2 или более и/или балл для частоты стула 4 или более. Первичным исходом будет балл для боли 0 или 1 и балл для частоты стула 3 или менее без ухудшения относительно исходного уровня. Критерии включения в исследование для эндоскопии: Включение в исследование в случае балла SESCD 4 при вовлечении только подвздошной кишки и 6 при вовлечении толстой кишки. Первичным исходом для эндоскопии является 40-50% дельта от среднего SESCD.

Пример 10. Клиническое испытание фазы 2A

[0515] Клиническое испытание фазы 2A осуществляют для оценки эффективности антитела к TL1A у пациентов с CD. Необязательно, пациенты являются положительными по генотипу, предусматривающему по меньшей мере один, а предпочтительно три полиморфизма, представленных в **таблице 1**.

[0516] Группы: 40 пациентов на группу (группы антитела и плацебо) получают лечение антителом или плацебо в течение 12 недель. Промежуточный анализ осуществляют после того, как 20 пациентов из каждой группы получат самую высокую дозу, чтобы выявить 40-50% дельту между плацебо и группой лечения в отношении первичного исхода (снижение на 50% относительно исходного уровня в отношении SESCD, CDAI и PRO).

[0517] Первичные критерии эффективности: Простой эндоскопический индекс для болезни Крона (SESCD), индекс активности болезни Крона (CDAI) и результат лечения по оценке пациента (PRO).

[0518] Критерии включения: PRO-критерии включения в исследование: Балл для боли в животе 2 или более и/или балл для частоты стула 4 или более. Первичным исходом будет балл для боли 0 или 1 и балл для частоты стула 3 или менее без ухудшения относительно исходного уровня. Критерии включения в исследование для эндоскопии: Включение в исследование в случае балла SESCD 4 при вовлечении только подвздошной кишки и 6 при вовлечении толстой кишки. Первичным исходом для эндоскопии является 40-50% дельта от среднего SESCD.

Пример 11. Лечение болезни Крона (CD) у субъекта

[0001] CD лечат у субъекта, сперва определяя генотипы субъекта. Необязательно, у субъекта не наблюдается, или предполагается, что не будет наблюдаться ответ на индукцию определенных видов терапии, таких как антитела к TNF, стероиды или иммуномодуляторы, или у него наблюдается потеря ответа на такие виды терапии по истечении некоторого периода времени. У субъекта берут образец цельной крови. Анализ осуществляют на полученном у субъекта образце для выявления наличия генотипа, предусматривающего по меньшей мере один, а предпочтительно три или четыре полиморфизма, представленных в **таблице 1.**

[0002] Три полиморфизма, включающие rs6478109, rs56124762 и rs1892231; rs6478109, rs56124762 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs56124762, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070558 и rs1892231; rs6478109, rs2070558 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070558, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs2070561 и rs1892231; rs6478109, rs2070561 и rs16901748; rs6478109, rs1892231 и rs16901748; rs2070561, rs1892231 и rs16901748; rs6478109, rs7935393 и rs1892231; rs6478109, rs7935393 и rs9806914; rs6478109, rs7935393 и rs7278257; rs6478109, rs7935393 и rs2070557; rs6478109, rs1892231 и rs9806914; rs6478109, rs1892231 и rs7278257; rs6478109, rs1892231 и rs2070557; rs6478109, rs9806914 и rs7278257; rs6478109, rs9806914 и rs2070557; rs6478109, rs7278257 и rs2070557; rs7935393, rs1892231 и rs9806914; rs7935393, rs1892231 и rs7278257; rs7935393, rs1892231 и rs2070557; rs7935393, rs9806914 и rs7278257; rs7935393, rs9806914 и rs2070557; rs7935393, rs7278257 и rs2070557; rs1892231, rs9806914 и rs7278257; rs1892231, rs9806914 и rs2070557; rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или rs9806914, rs7278257 и rs2070557, или любую из вышеприведенных комбинаций, в которых полиморфизм заменен замещающим полиморфизмом, выявляют в образце с помощью Illumina ImmunoArray или полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартных условиях гибридизации. Замещающие полиморфизмы идентифицируют с применением неравновесного сцепления со значением D'1 по меньшей мере 0,8 или значением r^2 по меньшей мере 0,85. В некоторых случаях замещающий полиморфизм дополнительно выбирается исходя из независимой ассоциации между полиморфизмом и релевантным клиническим фенотипом CD (например, стриктурирующее и пенетрирующее заболевание). В этом примере применяют одну или более пар праймеров, описанных в настоящем документе, и/или зонды на основе нуклеиновых кислот, содержащие последовательности нуклеиновых кислот, способные к гибридизации с последовательностями нуклеиновых кислот, или обратно комплементарными им последовательностями, представленными в SEQ ID NO: 1-41 или 57-59.

[0519] Получают профиль TNFSF15, в котором установлена корреляция наличия или отсутствия генотипов с положительным, отрицательным или неопределенным результатом для терапевтического ответа на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата и специфичностью по меньшей мере или около 70%.

[0520] Профиль TNFSF15 субъекта является положительным. Исходя из профиля TNFSF15 пациента с CD, врач определяет, что субъект подходит для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A. Субъекту с положительным профилем TNFSF15 вводят терапевтически эффективное количество ингибитора активности или экспрессии TL1A.

Ингибитор активности или экспрессии TL1A может предусматривать антитело к TL1A. Антитело к TL1A может представлять собой нейтрализующее антитело к TL1A.

[0521] Хотя в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, для специалистов в данной области будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены будут приходить на ум специалистам в данной области без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при применении настоящего изобретения на практике можно использовать различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Подразумевается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что способы и структуры в пределах объема этой формулы изобретения и их эквиваленты также охватываются ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (TL1A), при условии, что в полученном у субъекта образце выявлены по меньшей мере три полиморфизма, включающие rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

2. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере три полиморфизма предсказывают положительный терапевтический ответ у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%.

3. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере три полиморфизма предсказывают положительный терапевтический ответ у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%.

4. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере три полиморфизма предусматривают:

(a) rs6478109, rs56124762 и rs1892231;

(b) rs6478109, rs56124762 и rs16901748;

(c) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(d) rs56124762, rs1892231 и rs16901748;

(e) rs6478109, rs2070558 и rs1892231;

(f) rs6478109, rs2070558 и rs16901748;

(g) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(h) rs2070558, rs1892231 и rs16901748;

(i) rs6478109, rs2070561 и rs1892231;

(j) rs6478109, rs2070561 и rs16901748;

(k) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(l) rs2070561, rs1892231 и rs16901748;

(m) rs6478109, rs7935393 и rs1892231;

(n) rs6478109, rs7935393 и rs9806914;

(o) rs6478109, rs7935393 и rs7278257;

(p) rs6478109, rs7935393 и rs2070557;

(q) rs6478109, rs1892231 и rs9806914;

(r) rs6478109, rs1892231 и rs7278257;

(s) rs6478109, rs1892231 и rs2070557;

(t) rs6478109, rs9806914 и rs7278257;

(u) rs6478109, rs9806914 и rs2070557;

(v) rs6478109, rs7278257 и rs2070557;

(w) rs7935393, rs1892231 и rs9806914;

(x) rs7935393, rs1892231 и rs7278257;

(y) rs7935393, rs1892231 и rs2070557;

(z) rs7935393, rs9806914 и rs7278257;

(aa) rs7935393, rs9806914 и rs2070557;

(bb) rs7935393, rs7278257 и rs2070557;

(cc) rs1892231, rs9806914 и rs7278257;

(dd) rs1892231, rs9806914 и rs2070557;

(ee) rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или

(ff) rs9806914, rs7278257 и rs2070557.

5. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере три полиморфизма дополнительно включают четвертый полиморфизм, включающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

6. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере три полиморфизма выявляют в образце

путем подвергания образца анализу, сконфигурированному для выявления наличия по меньшей мере трех нуклеотидов, соответствующих положению 501 в нуклеиновой кислоте в пределах по меньшей мере трех из SEQ ID NO: 1-41 или 57-59.

7. Способ по п. 1, в котором воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит.

8. Способ по п. 7, в котором болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

9. Способ по п. 1, в котором у субъекта не наблюдается ответ или наблюдается потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию, или он подвержен риску указанного.

10. Способ по п. 1, в котором ингибитор TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент.

11. Способ лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает:

(a) определение того, подходит ли субъект с воспалительным, фиброзирующим или фибростенотическим заболеванием или состоянием для лечения ингибитором активности или экспрессии TL1A, с помощью следующего:

(i) получение образца у субъекта или обеспечение полученного у субъекта образца; и

(ii) подвергание образца анализу, адаптированному для выявления по меньшей мере трех полиморфизмов, включающих rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs16901748, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914,

rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914, rs7278257, rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию; и

(b) лечение субъекта путем введения терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A субъекту.

12. Способ по п. 11, в котором по меньшей мере три полиморфизма предсказывают положительный терапевтический ответ у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, с предсказательной ценностью положительного результата по меньшей мере около 70%.

13. Способ по п. 11, в котором по меньшей мере три полиморфизма предсказывают положительный терапевтический ответ у субъекта на лечение ингибитором активности или экспрессии TL1A, со специфичностью по меньшей мере около 70%.

14. Способ по п. 11, в котором воспалительное, фиброзирующее или фибростенотическое заболевание или состояние предусматривает воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, обструктивную болезнь Крона, язвенный колит, кишечный фиброз, кишечный фибростеноз, ревматоидный артрит или первичный склерозирующий холангит.

15. Способ по п. 14, в котором болезнь Крона представляет собой болезнь Крона с поражением подвздошной кишки, подвздошной и толстой кишки или толстой кишки.

16. Способ по п. 11, в котором ингибитор активности или экспрессии TL1A представляет собой антитело к TL1A или антигенсвязывающий фрагмент.

17. Способ по п. 11, в котором по меньшей мере три полиморфизма включают:

(a) rs6478109, rs56124762 и rs1892231;

(b) rs6478109, rs56124762 и rs16901748;

(c) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(d) rs56124762, rs1892231 и rs16901748;

(e) rs6478109, rs2070558 и rs1892231;

(f) rs6478109, rs2070558 и rs16901748;

(g) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(h) rs2070558, rs1892231 и rs16901748;

(i) rs6478109, rs2070561 и rs1892231;

(j) rs6478109, rs2070561 и rs16901748;

(k) rs6478109, rs1892231 и rs16901748;

(l) rs2070561, rs1892231 и rs16901748;

(m) rs6478109, rs7935393 и rs1892231;

(n) rs6478109, rs7935393 и rs9806914;

(o) rs6478109, rs7935393 и rs7278257;

(p) rs6478109, rs7935393 и rs2070557;

(q) rs6478109, rs1892231 и rs9806914;

(r) rs6478109, rs1892231 и rs7278257;

(s) rs6478109, rs1892231 и rs2070557;

(t) rs6478109, rs9806914 и rs7278257;

(u) rs6478109, rs9806914 и rs2070557;

(v) rs6478109, rs7278257 и rs2070557;

(w) rs7935393, rs1892231 и rs9806914;

(x) rs7935393, rs1892231 и rs7278257;

(y) rs7935393, rs1892231 и rs2070557;

(z) rs7935393, rs9806914 и rs7278257;

(aa) rs7935393, rs9806914 и rs2070557;

(bb) rs7935393, rs7278257 и rs2070557;

(cc) rs1892231, rs9806914 и rs7278257;

(dd) rs1892231, rs9806914 и rs2070557;

(ee) rs1892231, rs7278257 и rs2070557; или

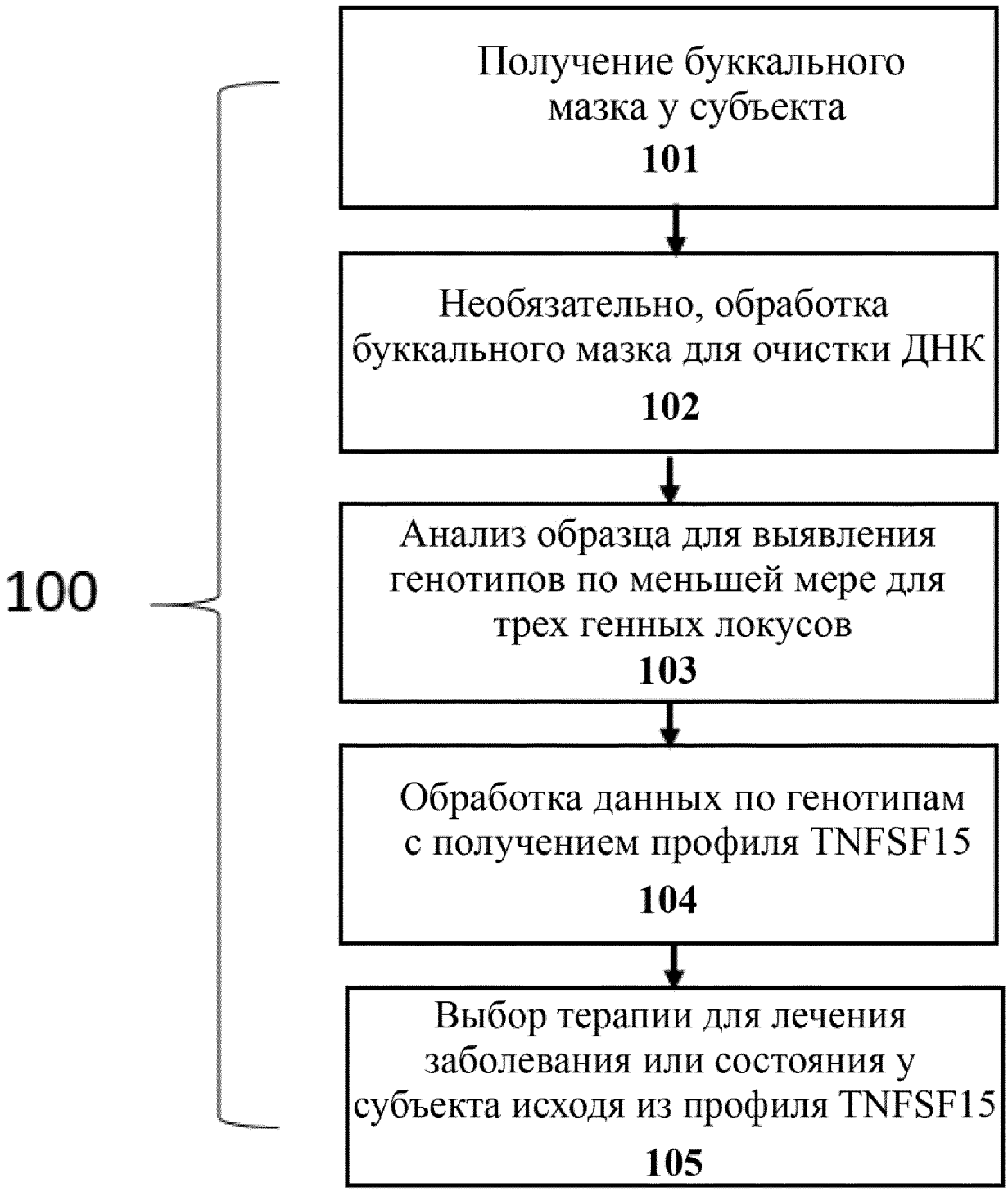
(ff) rs9806914, rs7278257 и rs2070557.

18. Способ по п. 11, в котором по меньшей мере три полиморфизма дополнительно включают четвертый полиморфизм, включающий rs16901748, rs1892231, rs56124762, rs6478109, rs2070558, rs2070561, rs11897732, rs6740739, rs17796285, rs7935393, rs12934476, rs12457255, rs2070557, rs4246905, rs10974900, rs12434976, rs2815844, rs889702, rs2409750, rs1541020, rs4942248, rs12934476, rs12457255, rs2297437, rs41309367, rs10733509, rs10750376, rs10932456, rs1326860, rs1528663, rs951279, rs9806914, rs7935393, rs1690492, rs420726, rs7759385, rs10974900, rs1326860, rs2548147, rs2815844, rs889702, rs9806914,

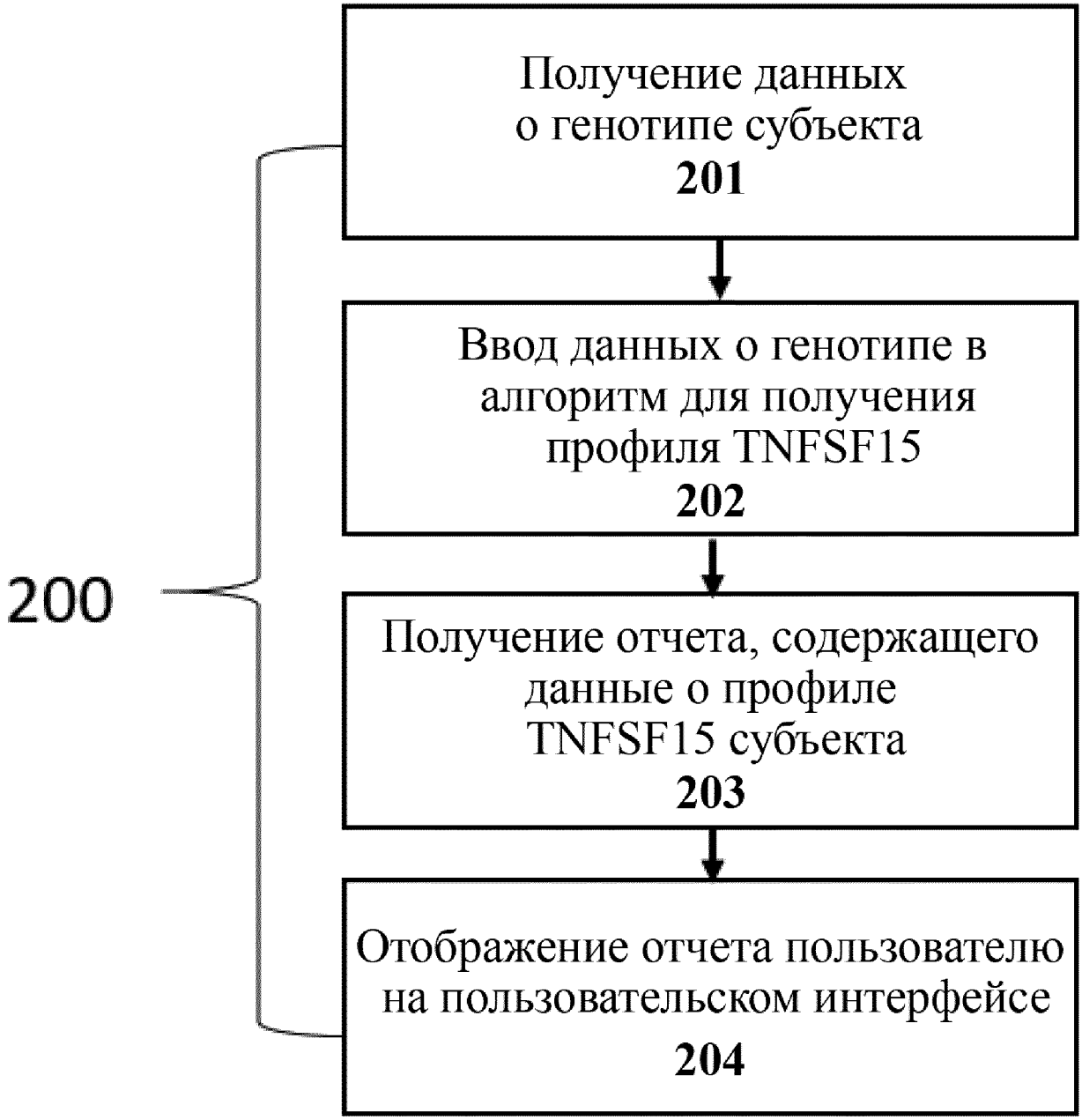
rs7278257 или rs11221332, или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85, или их комбинацию.

19. Способ по п. 11, в котором субъект подвержен риску того, что у него не будет наблюдаться ответ или будет наблюдаться потеря ответа на стандартную терапию, предусматривающую глюкокортикостероиды, терапию антителами к TNF, терапию антителами к a4-b7, терапию антителами к IL12p40 или их комбинацию.

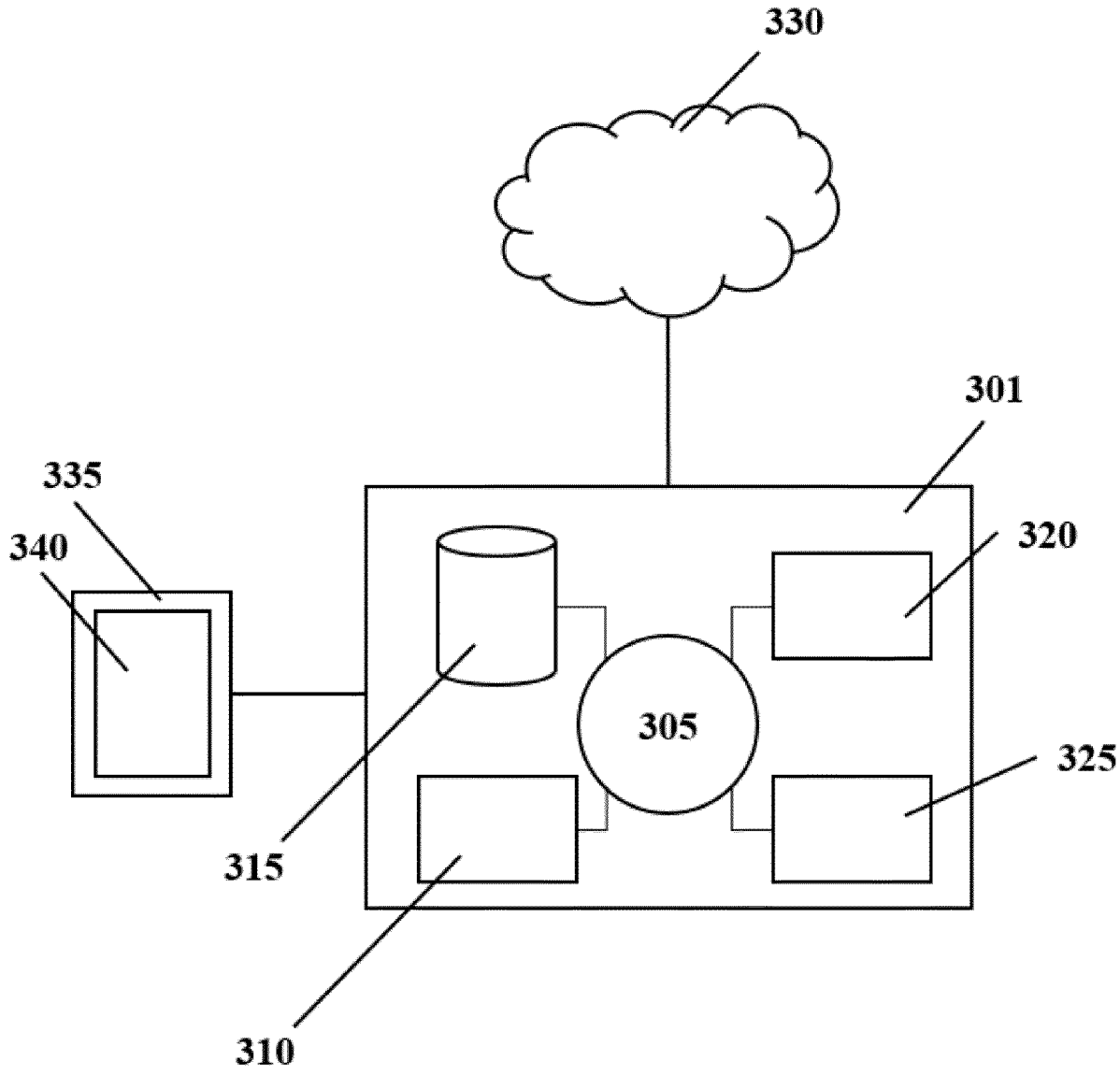
20. Способ лечения воспалительного, фиброзирующего или фибростенотического заболевания или состояния у субъекта, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора активности или экспрессии TL1A, причем у субъекта экспрессируются по меньшей мере три полиморфизма, включающие rs16901748, rs6478109, rs56124762 или замещающий полиморфизм в неравновесном сцеплении с ними, как определено R^2, составляющим по меньшей мере 0,85.


Получение буккального мазка у субъекта
101
Необязательно, обработка буккального мазка для очистки ДНК
102
Анализ образца для выявления генотипов по меньшей мере для трех генных локусов
103
Обработка данных по генотипам с получением профиля TNFSF15
104
Выбор терапии для лечения заболевания или состояния у субъекта исходя из профиля TNFSF15
105
100

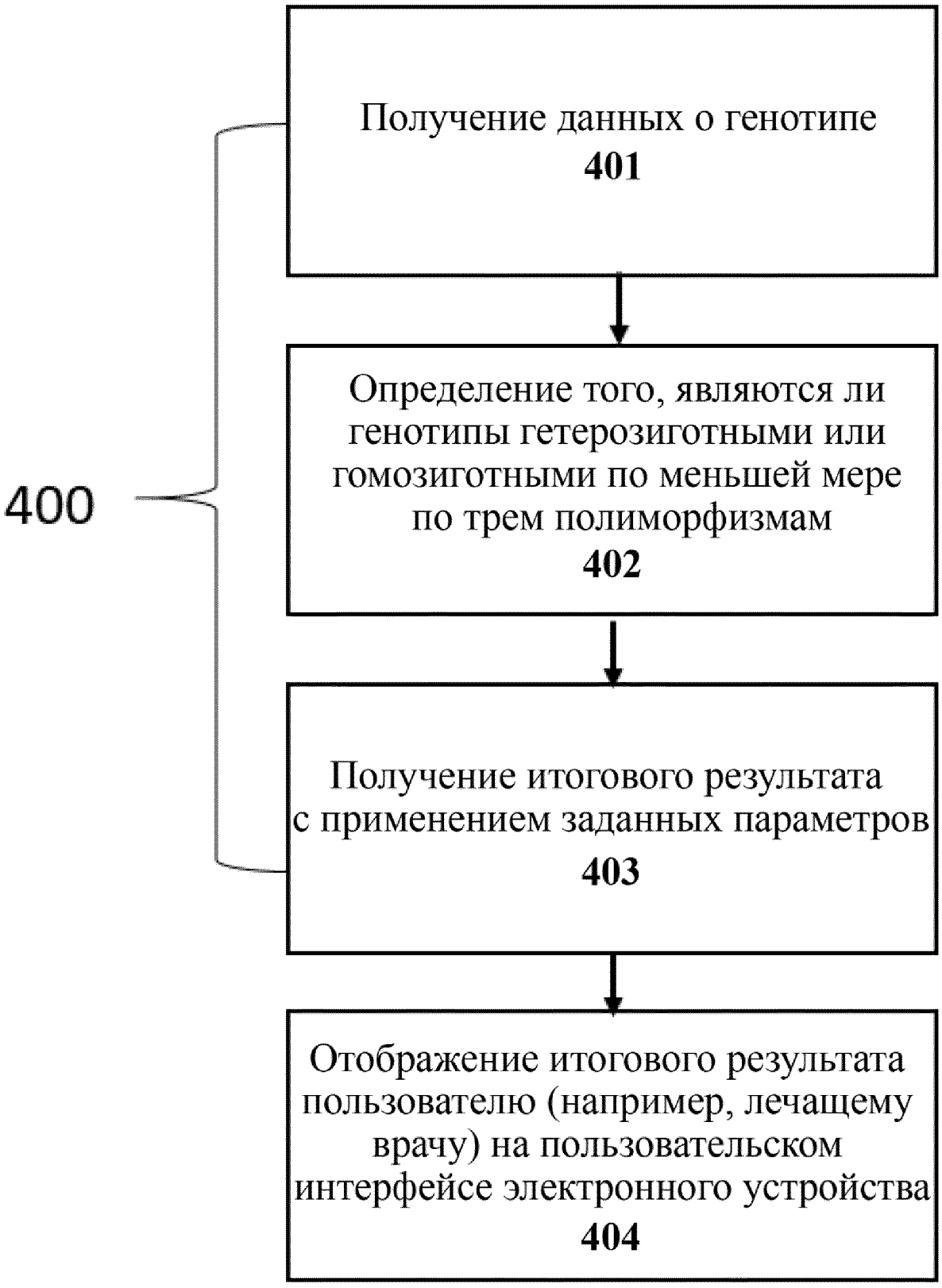
Фиг. 1


200
Получение данных о генотипе субъекта
201
Ввод данных о генотипе в алгоритм для получения профиля TNFSF15
202
Получение отчета, содержащего данные о профиле TNFSF15 субъекта
203
Отображение отчета пользователю на пользовательском интерфейсе
204

Фиг. 2

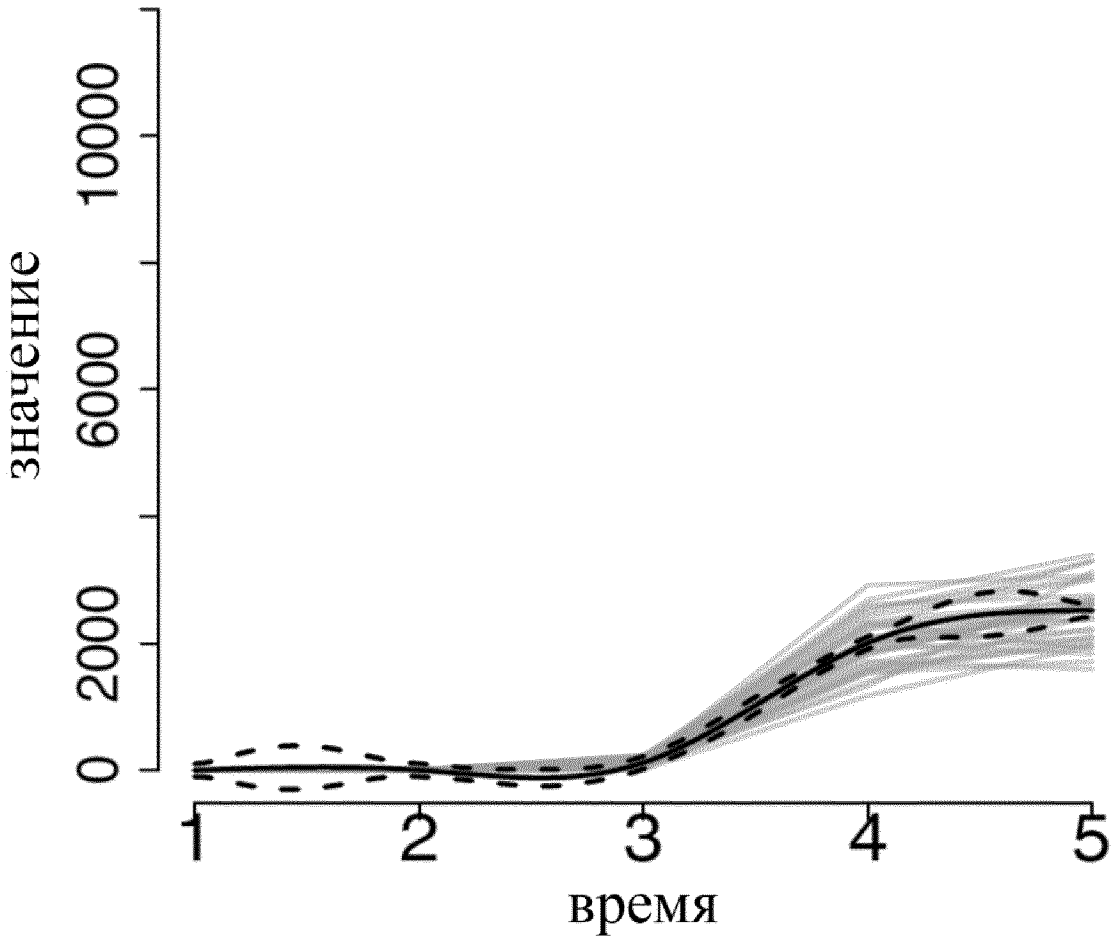


Фиг. 3


400
Получение данных о генотипе
401
Определение того, являются ли генотипы гетерозиготными или гомозиготными по меньшей мере по трем полиморфизмам
402
Получение итогового результата с применением заданных параметров
403
Отображение итогового результата пользователю (например, лечащему врачу) на пользовательском интерфейсе электронного устройства
404

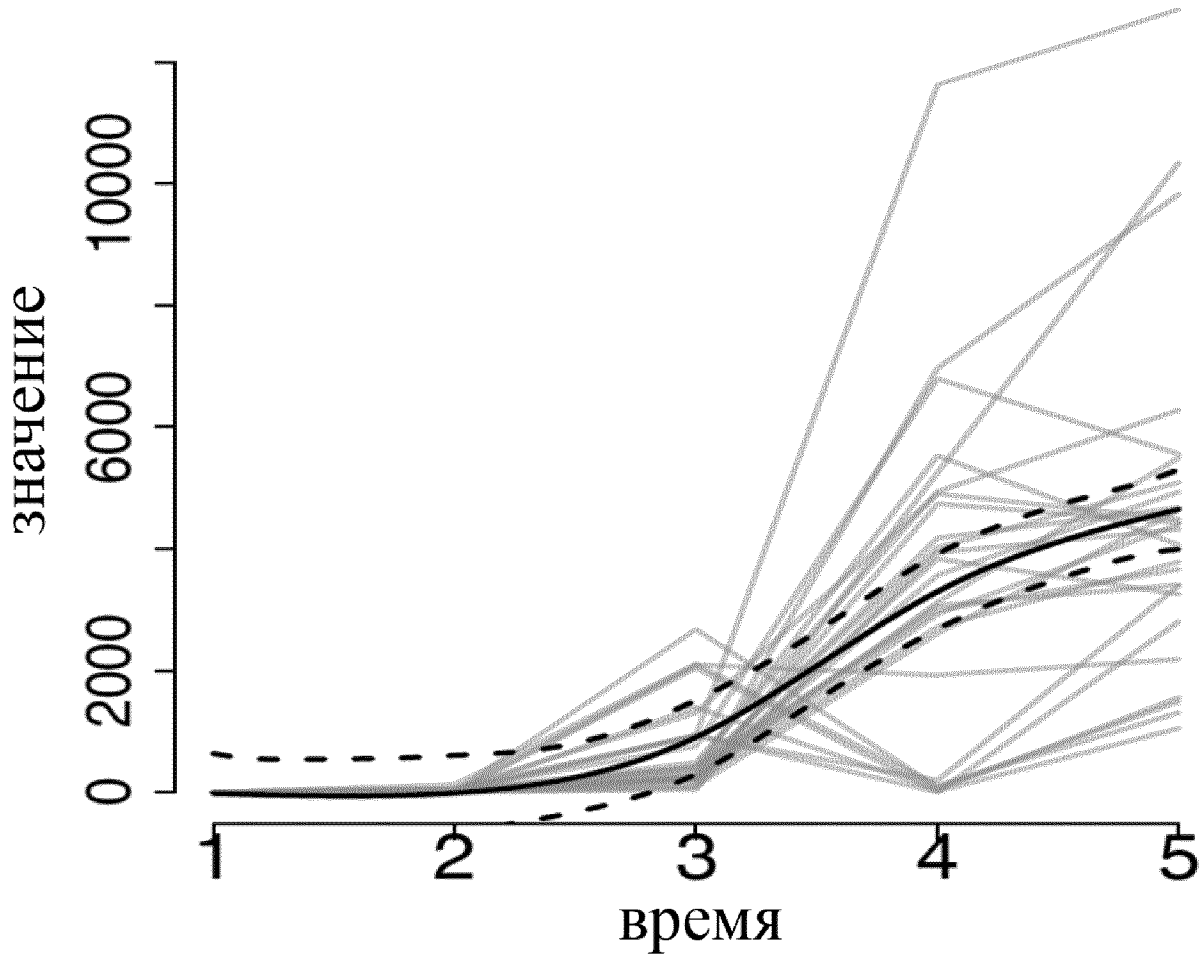
Фиг. 4

кластер 1



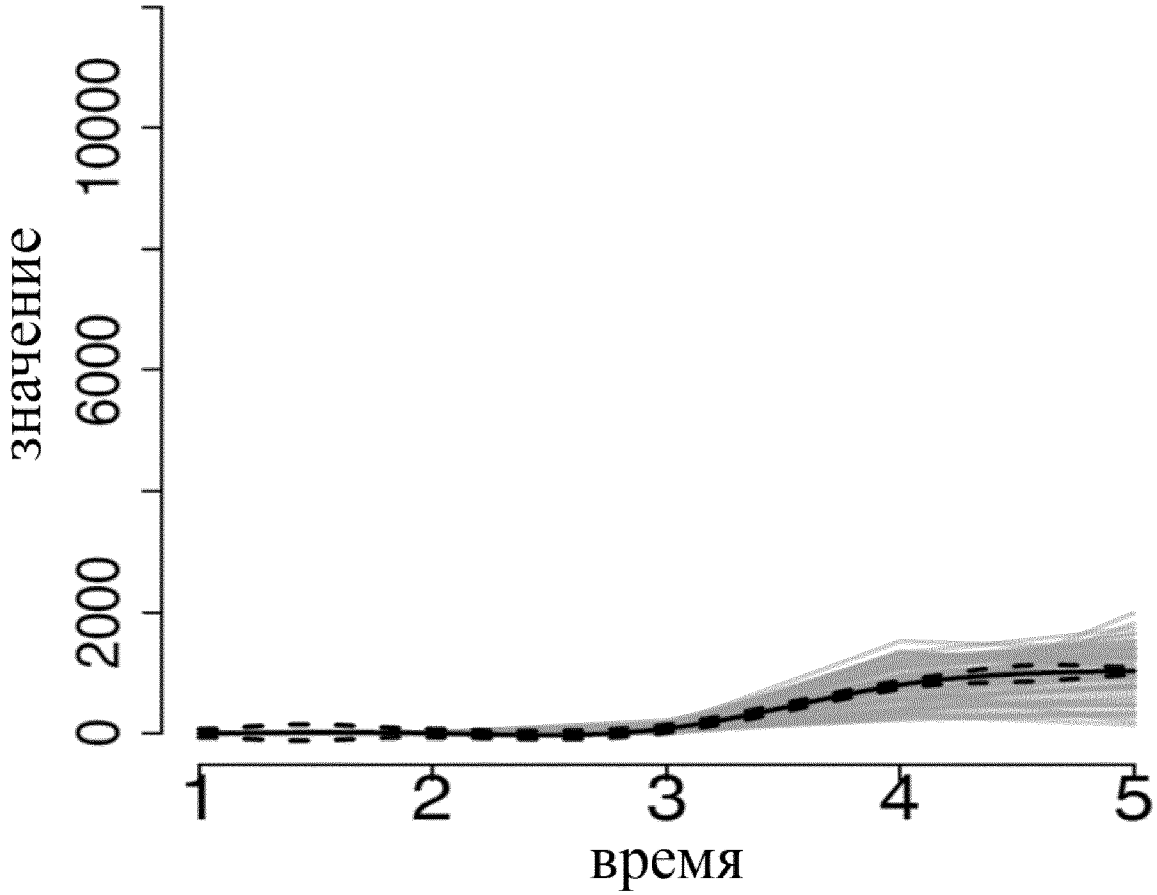
Фиг. 5А

кластер 2

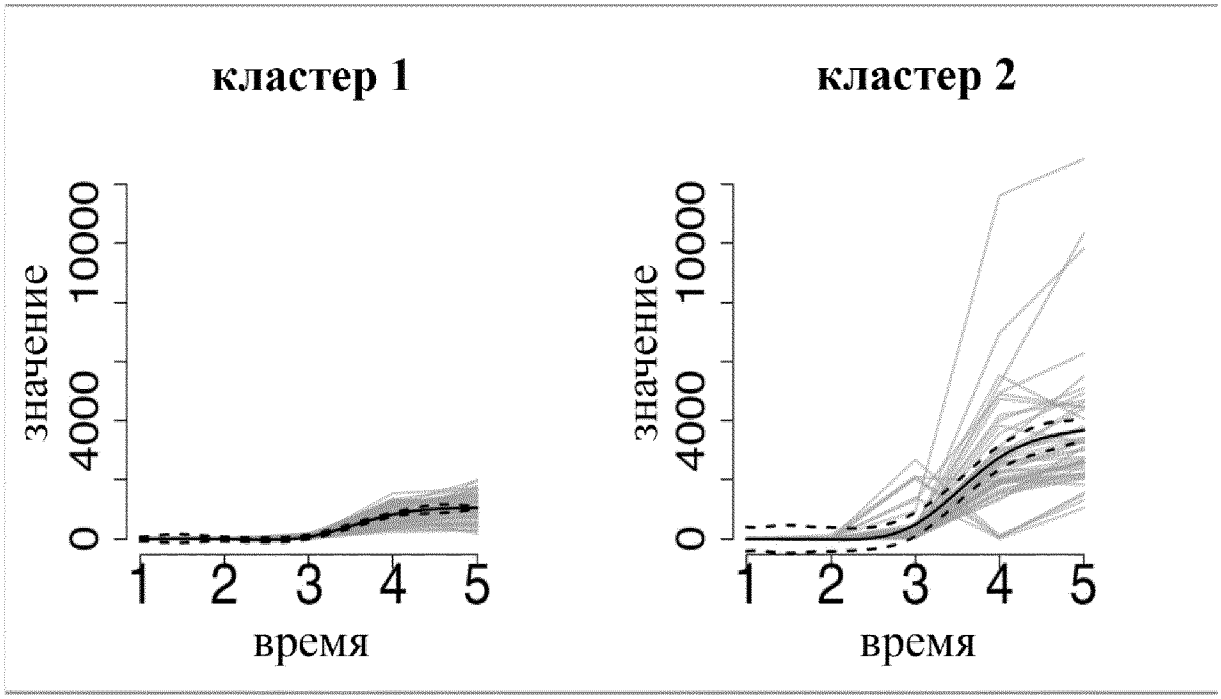


Фиг. 5B

кластер 3



Фиг. 5C



Фиг. 6