

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392516** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07

(51) Int. Cl. *G01N 33/68* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C12Q 1/6883 (2018.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.10

(54) СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

(31) 63/160,199

(32) 2021.03.12

(33) US

(86) PCT/IB2022/052166

(87) WO 2022/190036 2022.09.15

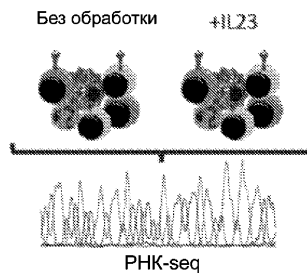
(88) 2022.10.20

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Ли Хилинь, Ян Фэйфэй (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Описаны биомаркеры, которые можно применять для обнаружения или диагностики болезненных состояний, предпочтительно состояний воспалительного заболевания кишечника, определения схемы лечения воспалительного заболевания кишечника и/или для указания чувствительности к схеме лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта. Также описаны зонды, способные обнаруживать биомаркеры, а также связанные с ними способы и наборы для определения состояний воспалительного заболевания кишечника и/или определения схем лечения болезненных состояний воспалительного заболевания кишечника.



A1

202392516

202392516

A1

СПОСОБЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

5

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ, ПОДАННЫЙ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ

[0001] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который представлен в электронном виде посредством EFS-Web как перечень последовательностей в формате ASCII с именем файла «JBI6452WOPCT1SEQLIST.txt», с датой создания 10 февраля 2022 г. и размером 24 Кб. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью описания и полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к обнаружению или диагностике болезненных состояний, предпочтительно состояний воспалительного заболевания кишечника, определению схемы лечения для воспалительного заболевания кишечника и/или указанию чувствительности к схеме лечения для воспалительного заболевания кишечника у субъекта и предлагает способы, реагенты и наборы, используемые для этой цели. В настоящем документе представлена панель биомаркеров, которые являются указывающими, диагностическими и/или используемыми для определения схемы лечения и/или указания чувствительности к схеме лечения для состояний воспалительного заболевания кишечника, включая язвенный колит, зонды, способные обнаруживать панель биомаркеров и связанные с ними способы и наборы.

25

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Язвенный колит (ЯК) является наиболее распространенной формой воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Это неизлечимое хроническое иммунноопосредованное заболевание, которое избирательно влияет на толстый кишечник и ассоциировано с существенными осложнениями, включая рак (1, 2). Долгосрочная ремиссия с помощью агентов первой линии, таких как аминосалицилаты или тиопурины, для большинства пациентов маловероятна (3, 4), что привело к появлению биологической терапии, нацеленной на провоспалительные молекулы или клетки (5–10). Даже в этом случае большинству пациентов не удастся достичь

устойчивой ремиссии, особенно если для измерения ответа используются надежные показатели результатов, такие как заживление слизистой оболочки. Для улучшения результатов существует острая потребность в обеспечении новых механистических подходов к иммунопатологии ЯК для оживления разработки эффективных адресных способов лечения.

[0004] Неуправляемые иммунные ответы слизистой оболочки находятся в центре патогенеза ЯК, с локальным накоплением иммунных клеток, главным образом мононуклеарных клеток и нейтрофилов, которые ассоциированы с архитектурной деформацией ткани, разрушением крипт и возникновением абсцесса крипт. Цитокины являются главными регуляторами повреждения тканей, контролирующими активацию иммунных и неиммунных клеток, продукцию/амплификацию других медиаторов воспаления и индукцию продукции металлопротеиназы и образования свободных радикалов, которые непосредственно повреждают ткань хозяина. Цитокины также регулируют фагоцитоз, механизмы внутриклеточного киллинга, апоптоз, пролиферацию клеток и организуют хоминг иммунных клеток в очаги воспаления посредством контроля экспрессии молекул адгезии и хемокинов. Соответственно, нацеливание на отдельные цитокины или клетки, которые их продуцируют, является наиболее эффективной терапевтической стратегией при ЯК. Самая последняя одобренная биологическая терапия для ЯК — это устекинумаб, моноклональное антитело (мАТ), нацеленное на субъединицу p40, общую как для интерлейкина (IL) 12, так и для IL23. Селективное нацеливание на IL23 является другим концептуально привлекательным подходом, поскольку IL23 активно участвует в иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях (IMID) кожи (11), головного мозга (12), суставов (13) и кишечника (14, 15). У трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих IL23, проявляется мультисистемное воспалительное заболевание, включая тяжелое нейтрофильное воспаление в кишечнике (16). В доклинических моделях ЯК генетическая делеция или терапевтическая нейтрализация конкретной субъединицы p19 IL23 значительно ослабляет колит (17, 18). IL23 активизирует эффекторную функцию лимфоцитов, отвечающих за врожденный и приобретенный иммунитет, запуская выработку IL17A, IL17F, интерферона γ (IFN γ) и GM-CSF, хотя его роль в заболевании человека менее четко определена (19). В настоящее время проводят множество клинических испытаний, оценивающих эффективность селективной блокады IL23 по меньшей мере 4 разными моноклональными антителами к субъединице IL23p19 в расширенной клинической

разработке. Однако существуют опасения, связанные с нацеливанием на IL23, поскольку нисходящие пути, которые он регулирует, также вовлечены в восстановление ткани. Например, IL22 является одним из ключевых цитокинов, регулируемых IL23, и ряд доказательств указывает на то, что IL22 играет важную защитную роль в кишечнике. IL22 индуцирует продукцию антимикробных пептидов и участвует в восстановлении эпителиального барьера кишечника после острого повреждения посредством стимулирования пролиферации эпителиальных стволовых клеток кишечника LGR5⁺ (20). Эти данные стимулировали интерес к возможности использования IL22 для ускорения восстановления повреждения эпителия, возникающего при ВЗК, и недавно начали раннюю фазу клинических испытаний, оценивающих введение рекомбинантного IL22 (NCT02749630). Неожиданно было показано, что в нескольких хронических моделях ВЗК IL22 является патогенным (21).

[0005] Соответственно, теперь необходимы новые подходы в отношении биологии оси IL23/IL22, особенно в случае болезни человека, чтобы помочь согласовать эти расхождения. Понимание клинической и функциональной значимости восприимчивых к IL23 и IL22 транскрипционных модулей и причинно-следственных связей в пораженной ткани у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) и, в частности, язвенным колитом (ЯК) и во множестве моделей колита может привести к лучшему прогнозированию в отношении результата для схемы лечения и/или лучшей схемы лечения язвенного колита.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В одном общем аспекте изобретение относится к отдельному набору зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащих по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2

(DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетратрикопептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-ТРНК-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (СПТА), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIa (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44

(IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3),
 5 связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный
 10 убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой
 15 мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомен 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки PNC 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий
 20 домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1
 25 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1,
 30 экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза

опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с

5 клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин М (OSM), содержащий домен фактора А фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2),

10 рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственный frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2),

15 антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX11B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с

20 Cbp/p300 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин

25 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор

30 типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог А

unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0007] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров включает по меньшей мере шесть биомаркеров, по меньшей мере семь биомаркеров, по меньшей мере восемь биомаркеров, по меньшей мере девять биомаркеров, по меньшей мере десять биомаркеров, по меньшей мере одиннадцать биомаркеров, по меньшей мере двенадцать биомаркеров, по меньшей мере тринадцать биомаркеров, по меньшей мере четырнадцать биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства A серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2

(DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетрапептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-ТРНК-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (СПТА), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIA (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44

(IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3),
 5 связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный
 10 убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой
 15 мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки PNC 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий
 20 домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1
 25 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1,
 30 экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза

опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с

5 клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин М (OSM), содержащий домен фактора А фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2),

10 рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственный frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2),

15 антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX115B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с

20 Cbp/p300 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин

25 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор

30 типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог А

unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрина белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0008] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из альфа-субъединицы 2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матриксной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедина 4 (OLFM4), рецептора онкостатина M (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка 1 (PDZK1IP1), группы IIА фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плекстрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 prune с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства A (SERPINA1), члена-3 серпинового семейства A (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных веществ 9 (SLC9B2), супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3),

металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0009] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров дополнительно содержит по меньшей мере один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), CCM2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства A семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6), докинг-белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2), растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG), интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114, LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена К семейства антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотioneина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства А семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов СсЕе резус-группы крови (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля P0 (RPLP0P2), кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства В (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых повторов 1 (SHANK1), члена 3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3),

члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа (TAS2R31), T-box 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

5 [0010] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит биомаркеры трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина А1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъективности альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

15 [0011] Зонд, например, может быть выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

[0012] Также предложены способы прогнозирования ответа на схему лечения для воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом. Способы включают (а) получение пробы от субъекта; (b) приведение пробы в контакт с отдельным набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров в пробе; и 20 (с) анализ паттерна панели биомаркеров для определения оценки обогащения для пробы, причем оценка обогащения меньше нуля указывает на то, что у субъекта с большей вероятностью будет отмечаться ответ на схему лечения, чем у субъекта с оценкой обогащения больше нуля. Воспалительное заболевание кишечника может быть выбрано, например, из язвенного колита или болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит. Проба может представлять собой, например, пробу ткани или пробу крови.

25 [0013] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит биомаркеры трансглутаминазы 2, TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом, карбоангидразы 4, 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2, фактора роста фибробластов 17, триптофанил-тРНК-синтетазы, молекулы CD274, синаптического везикулярного гликопротеина-2В, дефензина бета-1, аннексина А1, белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44, субъективности альфа-2 рецептора интерлейкина 13, убиквитина D и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR.

[0014] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтического агента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания кишечника. Терапевтический агент может представлять собой антитело к IL12/23p40, вводимое субъекту внутривенно (в/в) и/или подкожно (п/к), причем антитело содержит тяжелую цепь и легкую цепь. В одном варианте осуществления переменная область тяжелой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области тяжелой цепи 1 (CDRH1) с SEQ ID NO: 1; аминокислотную последовательность CDRH2 SEQ ID NO: 2; и аминокислотную последовательность CDRH3 SEQ ID NO: 3; и переменная область легкой цепи содержит: аминокислотную последовательность определяющей комплементарности области легкой цепи 1 (CDRL1) с SEQ ID NO: 4; Аминокислотную последовательность CDRL2 SEQ ID NO: 5; и аминокислотную последовательность CDRL3 SEQ ID NO: 6. В другом варианте осуществления аминокислотная последовательность переменного домена тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и аминокислотная последовательность переменного домена легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В альтернативном варианте осуществления аминокислотная последовательность тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 10, и аминокислотная последовательность легкой цепи содержит SEQ ID NO: 11. В предпочтительном варианте осуществления терапевтический агент может, например, представлять собой антитело устекинумаб.

[0015] Также предложены наборы для прогнозирования у субъекта ответа на схему лечения для воспалительного заболевания кишечника. Наборы могут, например, содержать (а) отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере пять, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2

(DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетраатрикопептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-ТРНК-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (СПТА), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIA (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTV), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44

(IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3),

5 связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретлируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный

10 убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой

15 мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки PNC 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий

20 домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1

25 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1,

30 экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза

опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2В (SV2В), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор А5 (LILRA5), хромогранин А (CHGA), белок 2В с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2В), муцин 16, ассоциированный с

5 клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин М (OSM), содержащий домен фактора А фон Виллебранда белок 5В2 (VWA5В2),

10 рецептор мелатонина 1А (MTNR1А), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин С (FLNC), секретируемый, родственный frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2),

15 антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX11B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1В (SH2D1B), взаимодействующий с

20 Cbp/p300 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6А (KRT6А), интерлейкин

25 17С (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3А 5-гидрокситриптамина (HTR3А), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор

30 типа NMDA, субъединица 3 А (GRIN3А), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 А3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог А

unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрина белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3; и (b) инструкции по применению.

[0016] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из альфа-субъединицы 2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матричной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедина 4 (OLFM4), рецептора онкостатина М (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка-1 (PDZK1IP1), группы IIА фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плекстрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства A (SERPINA1), члена-3 серпинового семейства A (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных веществ 9 (SLC9B2),

супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных

5 каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0017] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK

10 (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), CCM2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства A семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6), стыковочного белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17

15 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2), растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG), интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего

20 субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114,

25 LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена K семейства антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотионеина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства A семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов CcEe резус-группы крови

30 (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля P0 (RPLP0P2), кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства B (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых повторов 1 (SHANK1), члена

3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3), члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа (TAS2R31), T-box 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

[0018] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит биомаркеры трансглутаминазы 2, TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом, карбоангидразы 4, 2'-5'-олигоденилатсинтазы 2, фактора роста фибробластов 17, триптофанил-тРНК-синтазы, молекулы CD274, синаптического везикулярного гликопротеина-2В, дефензина бета-1, аннексина А1, белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44, субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13, убиквитина D и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR.

[0019] В определенных вариантах осуществления воспалительное заболевание кишечника может быть выбрано, например, из язвенного колита или болезни Крона.

[0020] Дополнительные аспекты, признаки и преимущества настоящего изобретения будут более понятны после прочтения представленного ниже подробного описания изобретения и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0021] Приведенное выше краткое описание, а также приведенное ниже подробное описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения будут более понятны при изучении вместе с приложенными графическими материалами.

Однако необходимо понимать, что применение не ограничено точными вариантами осуществления, показанными на графических материалах.

[0022] ФИГ. 1А–1Б. Изучение транскрипционного ландшафта, возникающего в ответ на IL23 и IL22. ФИГ. 1А. Экспериментальная схема стимуляции cLPMC с помощью IL23. ФИГ. 1Б. Вулканная диаграмма, демонстрирующая кратное изменение и р-значение дифференциально экспрессируемых генов (DEG) в человеческих cLPMC, выделенных у пациентов с ЯК (n = 5), пролеченных рекомбинантным IL23.

[0023] На ФИГ. 2 показано, что IL23 индуцирует экспрессию IL22 мононуклеарными клетками собственной пластинки, выделенными у пациентов с язвенным колитом. Эксперимент с ПЦР в реальном времени, подтверждающий данные РНК-

секвенирования в моноклеарных клетках собственной пластинки (LPMC), обработанных IL23. Можно наблюдать повышенную экспрессию транскрипта IL22 в LPMC, обработанных IL23, у пациентов с ЯК, $n = 7$.

[0024] На ФИГ. 3А–3Е показана клиническая значимость возникающих в ответ на

IL23 и IL22 транскрипционных сетей при язвенном колите. ФИГ. 3А, 3Б. Оценки обогащения IL23 и IL22 соответственно в биоптатах толстой кишки, взятых у пациентов с ЯК и здоровых субъектов контрольной группы. $*p < 0,0001$. ФИГ. 3В. Корреляция между оценками обогащения IL22 и IL23 в биоптатах толстой кишки, взятых у пациентов с ЯК. ФИГ. 3Г, 3Д, 3Е) Клиническая ремиссия (определяемая как общая оценка по шкале Мейо ≤ 2 и отсутствие оценки по подшкале > 1) и глубокая ремиссия [которая требует как гистологического улучшения (определяемого как инфильтрация нейтрофилами $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт и отсутствие эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани), так и эндоскопического улучшения] на 8-й неделе у пациентов с ЯК, включенных в программу клинического исследования UNIFI и стратифицированных по оценке обогащения IL22 в исходном биоптате, полученном непосредственно перед началом введения устекинумаба или плацебо. На ФИГ. 3Д и 3Е крайний левый столбик на графиках отображает частоту ответа у пациентов с ЯК, получавших плацебо.

[0025] На ФИГ. 4А–4Б показано, что образующиеся в качестве ответа на IL22 транскрипты имеют повышенное содержание во всех биоптатах, полученных у пациентов с ЯК, и позволяют различать активное и неактивное заболевание. ФИГ. 4А. Оценки обогащения IL22 (полученные методом GSVA) у здоровых субъектов в контрольной группе (НС) и у пациентов с активным и неактивным ЯК (сохраненные наборы данных GSE50971 и GSE16879, критерий Манна — Уитни, $*p < 0,0001$).

ФИГ. 4Б. Анализ главных компонент с использованием первых 50 активированных IL22 транскриптов в сохраненных наборах данных GSE50971.

[0026] На ФИГ. 5А–5Г показано, что экспрессия модулей транскрипции IL23/IL22 в биоптатах толстой кишки позволяет прогнозировать ответ на устекинумаб при язвенном колите. Клиническая ремиссия (определяемая как общая оценка по шкале Мейо ≤ 2 и отсутствие оценки по подшкале > 1) и глубокая ремиссия [которая требует как гистологического улучшения (определяемого как инфильтрация нейтрофилами $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт и отсутствие эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани так и эндоскопического улучшения] на 8-й неделе у пациентов с ЯК, включенных в программу клинического исследования UNIFI и

стратифицированных по оценке обогащения IL22 в исходном биоптате, полученном непосредственно перед началом введения устекинумаба или плацебо. На ФИГ. 5А–Г крайний левый столбик на графиках отображает частоту ответа у пациентов с ЯК, получавших плацебо (когорта UNIFI, n = 550).

5 [0027] На ФИГ. 6А–6В показаны биологические пути, регулируемые осью IL23/IL22. ФИГ. 6А. Анализ регуляторов на более ранних этапах пути определяет потенциальные драйверы наблюдаемых изменений транскрипции. ФИГ. 6Б. Конвергенция к факторам транскрипции ключевых регуляторов на более ранних этапах пути: *NF-κB*, *RELA* и *JUN*. ФИГ. 6В. Нормализованная интенсивность экспрессии известных регуляторов IL22, стратифицированных по обогащению транскрипционной программы IL22.

[0028] На ФИГ. 7А–7З показан сетевой анализ причинно-следственных связей, который определяет индукцию хемокинов, активных в отношении нейтрофилов, как важнейшую биологическую активность IL22 в эпителии толстой кишки. ФИГ. 7А. Анализ влияния сигнальных путей на транскрипционные изменения, регулируемые IL22, в колоноидах человека. ФИГ. 7Б. На графике Circos показано, что различными цитокинами регулируются общие дифференциально экспрессируемые транскрипты. ФИГ. 7В. Диаграммы Венна канонических путей, общих для IL22 и других провоспалительных цитокинов. ФИГ. 7Г. Регуляция транскриптов, кодирующих хемокины, с помощью IL22 и других провоспалительных цитокинов в колоноидах человека. ФИГ. 7Д. Кумулятивный эффект совместного введения IL22 и IL17А в отношении экспрессии хемокинов, привлекающих нейтрофилы. ФИГ. 7Е.

Относительная экспрессия хемокинов, привлекающих нейтрофилы, в биоптатах сигмовидной кишки, взятых у пациентов с ЯК, участвующих в исследовании UNIFI (n = 550), и у субъектов контрольной группы, не имеющих ВЗК (n = 18). ФИГ. 7Ж. Относительная экспрессия хемокинов, привлекающих нейтрофилы, в слизистой оболочке толстой кишки здоровых субъектов контрольной группы (НС), пациентов с ЯК с неактивным и активным заболеванием (GSE50971). ФИГ. 7З. Непараметрическая корреляция (корреляция Спирмена) между оценкой обогащения для транскрипционной программы IL22 и для набора генов хемокина (CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8).

[0029] На ФИГ. 8А–8Б показано, что транскрипционная сигнатура IL22, полученная в человеческих колоноидах, обеспечивает возможность прогнозирования ответа на устекинумаб. На ФИГ. 8А показан график,

представляющий собой кривую ROC с площадью под кривой 82%. На ФИГ. 8Б представлен график уровня активации транскрипционной сигнатуры IL22 в биоптатах, взятых у пациентов с ВЗК перед началом введения устекинумаба согласно назначенному им лечению (Ust — устекинумаб, Pbo — плацебо) и результаты их

5 лечения на 8-й неделе (заживление слизистой оболочки).

[0030] На ФИГ. 9 представлен график для избранных транскриптов, членов транскрипционной сигнатуры IL22, которые были идентифицированы с помощью подхода AI для прогнозирования результатов у пациентов с ВЗК, получавших устекинумаб.

10

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0031] В разделе «Предпосылки создания изобретения» и в тексте настоящей заявки приведены цитаты или описания различных публикаций, статей и патентов; каждая из этих ссылок полностью включена в настоящее описание путем ссылки. Описание

15 документов, актов, материалов, устройств, изделий и т. п., которые были включены в настоящее описание, приведено в качестве контекста для изобретения. Такое описание не является допущением того, что любой из таких источников или все такие источники являются частью предшествующего уровня техники в отношении каких-либо описываемых или заявленных изобретений.

20 [0032] Если не указано иное, все технические и научные термины в настоящем документе имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. В ином случае определенные термины в настоящем документе имеют значения, установленные в описании.

[0033] Необходимо отметить, что в настоящем документе и в приложенной формуле

25 изобретения форма единственного числа включает в себя объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

[0034] Если не указано иное, любые числовые значения, такие как концентрация или диапазон концентраций, описанные в настоящем документе, следует понимать как модифицированные во всех случаях термином «около». Таким образом, числовое

30 значение, как правило, включает $\pm 10\%$ от указанного значения. Например, концентрация 1 мг/мл включает от 0,9 мг/мл до 1,1 мг/мл. Аналогичным образом диапазон концентраций от 1% до 10% (масс./об.) включает от 0,9% (масс./об.) до 11% (масс./об.). В настоящем документе применение числового диапазона явным образом включает все возможные поддиапазоны, все отдельные числовые значения в пределах

этого диапазона, включая целые числа в пределах таких диапазонов и дробные значения, если из контекста явно не следует иное.

[0035] Если не указано иное, термин «по меньшей мере», предшествующий ряду элементов, следует понимать как относящийся к каждому элементу в этом ряду.

- 5 Специалисты в данной области смогут определять или с помощью лишь стандартных экспериментов смогут устанавливать множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления изобретения, описанного в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты включены в изобретение.

- [0036] В настоящем документе термины «содержит», «содержащий», «включает», «включающий», «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий» или любая другая их вариация подразумевают включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение из него какого-либо другого целого числа или группы целых чисел, и они являются неисключающими или неограничивающими. Например, композиция, смесь, процесс, способ, изделие или устройство, которое содержит
- 15 перечень элементов, не обязательно ограничивается только этими элементами, но может включать другие элементы, не перечисленные прямо или присущие такой композиции, смеси, процессу, способу, изделию или устройству. Кроме того, если в явной форме не указано иное, союз «или» относится к включающему «или», а не к исключающему «или». Например, условие А или В удовлетворяется любым из
- 20 следующих условий: А истинно (или присутствует), и В ложно (или отсутствует), А ложно (или отсутствует), и В истинно (или присутствует), и оба А и В являются истинными (или присутствуют).

- [0037] В настоящем документе соединительный термин «и/или» между множеством перечисляемых элементов следует понимать как включающий в себя как отдельные, так и комбинированные варианты. Например, если два элемента соединены «и/или»,
- 25 первый вариант относится к возможности применения первого элемента без второго. Второй вариант относится к возможности применения второго элемента без первого. Третий вариант относится к возможности одновременного применения первого и второго элементов. Подразумевается, что любой из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или» в контексте
- 30 настоящего документа. Кроме того, подразумевается, что одновременное применение более одного из этих вариантов соответствует значению и, соответственно, удовлетворяет требованию термина «и/или».

[0038] В настоящем документе термин «состоять из» или его варианты, такие как «состоит из» или «состоящий из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, но при этом никакое дополнительное целое число или группа целых чисел не могут быть добавлены к указанному способу, структуре или композиции.

[0039] В настоящем документе термин «состоять по существу из» или варианты, такие как «состоит по существу из» или «состоящий по существу из», используемые в описании и формуле изобретения, указывают на включение любого указанного целого числа или группы целых чисел, а также на необязательное включение любого перечисленного целого числа или группы целых чисел, которые существенно не изменяют основные или новые свойства указанного способа, структуры или композиции. См. М.Р.Е.Р. § 2111.03.

[0040] Следует также понимать, что термины «около», «приблизительно», «по существу», «главным образом» и подобные термины, используемые в настоящем документе при упоминании размера или характеристики компонента предпочтительного изобретения, указывают на то, что описанные размер/характеристика не являются строгой границей или параметром и не исключают незначительных отклонений от них, которые функционально одинаковы или сходны, как будет понятно обычному специалисту в данной области. Как минимум такие ссылки, которые включают числовой параметр, будут включать отклонения, которые при использовании математических и промышленных принципов, принятых в данной области (например, округление, измерение или другие систематические ошибки, производственные допуски и т. д.), не изменят наименьшую значащую цифру.

[0041] Используемый в данном документе термин «биомаркер» относится к гену или белку, уровень экспрессии или концентрации которого в пробе изменен по сравнению с уровнем экспрессии или концентрации в пробе нормального или здорового субъекта или указывает на состояние. Биомаркеры, описанные в настоящем документе, представляют собой гены и/или белки, уровень экспрессии или концентрация, или время экспрессии или изменения концентрации которых коррелируют с возможностью определения того, является ли субъект восприимчивым к биологической терапии воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) (например, язвенного колита или болезни Крона).

[0042] Используемый в настоящем документе термин «зонд» относится к любой молекуле или агенту, который способен избирательно связываться с предполагаемой

биомолекулой-мишенью. Молекула-мишень может представлять собой биомаркер, например, нуклеотидный транскрипт или белок, кодируемый биомаркером или соответствующий ему. С учетом настоящего описания зонды могут быть синтезированы специалистом в данной области или получены из соответствующих биологических препаратов. Зонды могут быть специально разработаны для маркировки. Примеры молекул, которые можно использовать в качестве зондов, включают в себя, без ограничений, РНК, ДНК, белки, пептиды, антитела, аптамеры, аффитела и органические молекулы.

[0043] В настоящем документе термин «субъект» означает любое животное, предпочтительно млекопитающее, наиболее предпочтительно человека. В настоящем документе термин «млекопитающее» охватывает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, без ограничений, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. п. и более предпочтительно человека.

[0044] Используемый в настоящем документе термин «пробу» включает в себя любое получение выборки клеток, тканей или жидкостей организма, в которых может быть обнаружена экспрессия биомаркера. Примеры таких проб включают в себя, без ограничений, биоптаты, мазки, кровь, лимфу, мочу, слюну или любую другую секрецию или производное организма. Кровь может, например, включать цельную кровь, плазму, сыворотку или любое производное крови. Пробы могут быть получены от субъекта с помощью разнообразных методик, известных специалистам в данной области.

[0045] Термин «введение» применительно к способам изобретения означает способ терапевтического или профилактического предотвращения, лечения или облегчения синдрома, расстройства или заболевания, (например, воспалительного заболевания кишечника (ВЗК)), как описано в настоящем документе. Такие способы включают введение эффективного количества указанного терапевтического агента (например, терапевтического агента, действующего на IL23/IL22 (например, устекинумаба)) в разное время в течение курса лечения или одновременно в комбинированной форме. Способы изобретения следует понимать как включающие все известные терапевтические схемы лечения.

[0046] Термин «эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ системы тканей, животного или человека, к которому стремится

исследователь, ветеринар, врач или иной клинический специалист и который включает в себя предотвращение, лечение или облегчение синдрома, расстройства или заболевания, на которые направлено лечение, или симптомов синдрома, расстройства или заболевания, на которые направлено лечение (например, ВЗК).

5 **Панель биомаркеров и зонды для обнаружения биомаркеров**

[0047] Настоящее изобретение относится по существу к прогнозированию чувствительности к схеме лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК, например, язвенного колита или болезни Крона) у субъекта и предлагает способы, реагенты и наборы, пригодные для этой цели. В настоящем документе представлены биомаркеры, которые обеспечивают возможность прогнозирования чувствительности к 10 схеме лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена панель биомаркеров (например, экспрессируемые гены или белки у субъекта в определенный момент времени), которые могут применяться для определения схемы лечения или для 15 определения чувствительности к схеме лечения для ВЗК.

[0048] В объем настоящего изобретения входят любые способы обнаружения экспрессии биомаркеров, доступные в данной области. Экспрессию, наличие или количество биомаркера по изобретению можно обнаружить на уровне нуклеиновой кислоты (например, в виде РНК-транскрипта) или на уровне белка. Под «обнаружением 20 или определением экспрессии биомаркера» подразумевают определение количества или наличия белка или его РНК-транскрипта для описанных в настоящем документе биомаркеров. Таким образом, «обнаружение экспрессии» охватывает случаи, когда биомаркер определяют как экспрессируемый, не экспрессируемый на низком уровне, экспрессируемый на нормальном уровне или сверхэкспрессируемый.

25 [0049] В определенных вариантах осуществления в настоящем документе предложены способы диагностики на основе ДНК-, РНК- и белков, которые прямо или косвенно обнаруживают описанные в настоящем документе биомаркеры. В настоящем изобретении также предложены композиции, реагенты и наборы для таких диагностических целей. Диагностические способы, описанные в настоящем документе, 30 могут быть качественными или количественными. Количественные диагностические способы могут быть использованы, например, для сравнения обнаруженного уровня биомаркера с предельным или пороговым уровнем. Там, где это применимо, качественные или количественные диагностические способы также могут включать амплификацию мишени, сигнала или посредника.

[0050] В определенных вариантах осуществления при применении количественного диагностического способа рассчитывают оценку обогащения. Оценка обогащения может быть рассчитана с использованием анализа вариабельности набора генов (GSVA). GSVA представляет собой непараметрический неконтролируемый способ

оценки вариабельности обогащения набора генов в пробах из набора данных по экспрессии генов. Оценка обогащения по GSVA представляет собой либо разность между двумя суммами, либо максимальное отклонение от нуля. Положительная оценка по GSVA указывает на то, что гены в интересующем наборе генов имеют положительное обогащение по сравнению со всеми другими генами в геноме.

Отрицательная оценка по GSVA означает, что гены в интересующем наборе генов имеют отрицательное обогащение по сравнению с генами, не присутствующими в наборе генов.

[0051] В определенных вариантах осуществления биомаркеры обнаруживаются на уровне нуклеиновой кислоты (например, РНК). Например, количество РНК биомаркера (например, мРНК), присутствующее в пробе, определяется (например, чтобы определить уровень экспрессии биомаркера). Нуклеиновая кислота-биомаркер (например, РНК, амплифицированная кДНК и т. д.) может быть

обнаружена/количественно определена с применением разнообразных способов анализа нуклеиновых кислот, известных рядовым специалистам в данной области, включая, без ограничений, гибридизацию нуклеиновых кислот и амплификацию нуклеиновых кислот.

[0052] В определенных вариантах осуществления микроматрицу применяют для обнаружения биомаркера. Микроматрицы могут, например, включать в себя микроматрицы ДНК; микроматрицы белков; микроматрицы тканей; микроматрицы клеток; микроматрицы химических соединений; и микроматрицы антител. Для одновременного отслеживания уровней экспрессии тысяч генов можно использовать микроматрицу ДНК, которую обычно называют генным чипом. Микроматрицы можно использовать для выявления генов заболеваний путем сравнения экспрессии в патологических состояниях с нормальными состояниями. Для диагностических целей также можно применять микроматрицы, т. е. профили уровней экспрессии генов могут быть изучены в пробах до постановки диагноза заболевания или после постановки диагноза заболевания (например, воспалительного заболевания кишечника (ВЗК)), и эти профили можно впоследствии применять для прогнозирования схемы лечения заболевания у субъекта, подверженного риску заболевания или имеющего

диагностированное заболевание, или для прогнозирования чувствительности к конкретной схеме лечения заболевания у субъекта, подверженного риску заболевания или имеющего диагностированное заболевание.

[0053] В определенных вариантах осуществления продукты экспрессии представляют собой белки, соответствующие биомаркерам панели. В определенных вариантах осуществления обнаружение уровней продуктов экспрессии включает воздействие на пробу антител к белкам, соответствующим биомаркерам панели. В определенных вариантах осуществления антитела ковалентно связаны с твердой поверхностью. В определенных вариантах осуществления определение уровней продуктов экспрессии включает воздействие на пробу методом масс-спектрометрии (например, масс-спектрометрия).

[0054] В определенных вариантах осуществления предложены реагенты для обнаружения и/или количественного определения белков биомаркеров. Реагенты могут включать, без ограничений, первичные антитела, которые связываются с белковыми биомаркерами, вторичные антитела, которые связываются с первичными антителами, аффитела, которые связываются с белковыми биомаркерами, аптамеры (например, SOMA-меры), которые связываются с белковыми биомаркерами или биомаркерами-нуклеиновыми кислотами (например, РНК или ДНК), и/или нуклеиновые кислоты, которые связываются с биомаркерами-нуклеиновыми кислотами (например, РНК или ДНК). Реагенты для обнаружения могут быть мечеными (например, флуоресцентно) или немечеными. Кроме того, реагенты для обнаружения могут находиться в свободной форме в растворе или быть иммобилизованными.

[0055] В определенных вариантах осуществления при количественном определении уровня биомаркера(-ов), присутствующего(-их) в пробе, уровень может быть определен на абсолютной или относительной основе. При определении на относительной основе можно провести сравнение с контролями, которые могут включать в себя, без ограничений, исторические пробы того же пациента (например, серия проб за определенный период времени), уровень(уровни), обнаруженный(-ые) у субъекта или популяции субъектов без заболевания или расстройства (например, ВЗК), пороговое значение и приемлемый диапазон.

[0056] Таким образом, в настоящем документе предложены отдельные наборы зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, которые указывают на чувствительность к терапевтическому режиму субъекта с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК). В некоторых вариантах осуществления предложен отдельный набор зондов,

способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2 (DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетрапептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-ТРНК-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (СИТА), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1

(APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIА (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов А (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор М онкостатина (OSMR),

5 трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146а (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1),

10 рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44 (IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена,

15 урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3), связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-

20 сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина

25 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомен 1 (PITX1), длинная

30 межгенная не кодирующая белки РНК 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий

домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин M (OSM), содержащий домен фактора A фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2), рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственник frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2), антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства A серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип B (ALOX115B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с Cbp/p300 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4,

подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог A unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0057] В определенных вариантах осуществления отдельный набор зондов способен обнаруживать панель биомаркеров, содержащую 5 или более, 6 или более, 7 или более, 8 или более, 9 или более, 10 или более, 11 или более, 12 или более, 13 или более, 14 или

более, 15 или более, 20 или более, 25 или более, 30 или более, 40 или более, 50 или более, 75 или более, 100 или более, 150 или более или 200 или более биомаркеров.

[0058] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров включает по меньшей мере шесть биомаркеров, по меньшей мере семь биомаркеров, по меньшей мере восемь биомаркеров, по меньшей мере девять биомаркеров, по меньшей мере десять биомаркеров, по меньшей мере одиннадцать биомаркеров, по меньшей мере двенадцать биомаркеров, по меньшей мере тринадцать биомаркеров, по меньшей мере четырнадцать биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6

(FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в

злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2 (DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с

тетратрикопептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансклутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с

радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-тРНК-синтетаза (WARS),

трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (CITA), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1),

сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5

(MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами

лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIА (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор М онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44 (IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3), связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул

эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомен 1 (PITX1), длинная
 межгенная не кодирующая белки РНК 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий
 домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2
 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1,
 5 псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная
 металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий
 домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1
 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий
 гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров
 10 растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист
 связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный
 плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1,
 экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A),
 взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом
 15 рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5),
 хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG),
 энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза
 опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3
 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный
 20 рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом,
 прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с
 клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI
 белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539),
 тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин M
 25 (OSM), содержащий домен фактора A фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2),
 рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM
 гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC),
 секретируемый, родственник frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-
 белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19
 30 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ
 (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2),
 антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25),
 матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства A
 серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип B (ALOX115B), содержащий

домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с Cbp/p300 трансактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров

5 растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-

10 гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1),

15 кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог A unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал,

20 подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1),

25 семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа

30 рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A,

LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0059] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матричной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедина 4 (OLFM4), рецептора онкостатина M (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка 1 (PDZK1IP1), группы IIА фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 prune с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства A (SERPINA1), члена-3 серпинового семейства A (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных веществ 9 (SLC9B2), супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансклутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0060] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров дополнительно содержит по меньшей мере один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), ССМ2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства A семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6), докинг-белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2), растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG),

интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114, LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена К семейства антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотиионеина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства А семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов СсЕе резус-группы крови (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля Р0 (RPLP0P2), кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства В (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых повторов 1 (SHANK1), члена 3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3), члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа (TAS2R31), T-box 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

[0061] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит биомаркеры трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2B (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина A1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

[0062] Зондом может быть любая молекула или агент, которые специфически обнаруживают биомаркер. В определенных вариантах осуществления зонд выбран из группы, состоящей из аптамера (такого как модифицированный аптамер с низкой скоростью диссоциации (SOMA-мер)), антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой

кислоты (такой как олигонуклеотид, гибридизующийся с геном или мРНК биомаркера).

Аптамер представляет собой олигонуклеотид или пептид, который специфически связывается с молекулой-мишенью. Аптамер обычно создают путем отбора из большого пула случайных последовательностей. Примеры аптамеров, пригодных для данного изобретения, включают в себя олигонуклеотиды, такие как ДНК, РНК или аналоги нуклеиновых кислот, или пептиды, которые связываются с биомаркером по данному изобретению. В одном варианте осуществления аптамеры представляют собой аффинные связывающие белок реагенты на основе одноцепочечных ДНК, такие как SOMA-меры, разработанные компанией SomaLogic, Inc. (Boulder, штат Колорадо, США). В нормальных условиях (например, в физиологических условиях в сыворотке) SOMA-меры сворачиваются, принимая определенные формы, которые связываются с целевыми белками с высокой аффинностью (с K_d в субнанолярном диапазоне), но когда SOMA-меры денатурированы, их можно обнаружить и количественно определить путем гибридизации со стандартной ДНК-микроматрицей. Эта двойная природа SOMA-меров способствует обнаружению биомаркеров, с которыми специфически связываются SOMA-меры.

Способы применения

[0063] Предложены способы прогнозирования ответа на схему лечения для воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у субъекта, нуждающегося в этом.

Способы включают (a) получение пробы от субъекта; (b) приведение пробы в контакт с отдельным набором зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров в пробе; и (c) анализ паттерна панели биомаркеров для определения оценки обогащения для пробы, причем оценка обогащения меньше нуля указывает на то, что у субъекта с большей вероятностью будет отмечаться ответ на схему лечения, чем у субъекта с оценкой обогащения больше нуля.

[0064] Воспалительное заболевание кишечника может быть выбрано, например, из язвенного колита или болезни Крона. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

[0065] Проба может представлять собой, например, пробу ткани или пробу крови.

Предпочтительно, проба представляет собой пробу сыворотки субъекта.

[0066] В некоторых вариантах осуществления панель биомаркеров содержит биомаркеры трансглутаминазы 2, TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом, карбоангидразы 4, 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2, фактора роста фибробластов 17, триптофанил-тРНК-синтетазы, молекулы CD274,

синаптического везикулярного гликопротеина-2В, дефензина бета-1, аннексина А1, белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44, субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13, убиквитина D и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR.

[0067] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтического агента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания кишечника. Терапевтический агент может, например, представлять собой устекинумаб.

Наборы

[0068] Также предложены наборы для прогнозирования у субъекта ответа на схему лечения для воспалительного заболевания кишечника. Наборы могут, например, содержать (а) отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере пять, например 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2 (DUOX2), аполипопротеин А1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетрапептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), транскрутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство В, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство А, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-тРНК-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (CITA), член 5А семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1),

сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый
 лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с
 PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5
 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс
 5 гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами
 лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1
 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной
 адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с
 Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс
 10 гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173
 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1
 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1),
 цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIА
 (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов А (SERPINA3), главный комплекс
 15 гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор М онкостатина (OSMR),
 трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1),
 ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргуне с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с
 мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146а
 (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий
 20 Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1),
 рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин
 бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44
 (IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-
 фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A),
 25 содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена,
 урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3),
 связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и
 трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6
 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2),
 30 содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-
 сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный
 убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH
 белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3
 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-

зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1),

5 хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1,

10 псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров

15 растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом

20 рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный

25 рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин M (OSM), содержащий домен фактора A фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2),

30 рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственник frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19

(PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2), антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А

5 серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX115B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с Cbr/p300 трансактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров

10 растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-

15 гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1),

20 кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог A unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал,

25 подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлинённый синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1),

30 семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа

рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства В серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства В серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3; и (b) инструкции по применению.

[0069] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матриксной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедин 4 (OLFM4), рецептора онкостатина М (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка-1 (PDZK1IP1), группы IIA фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 группе с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства А (SERPINA1), члена-3 серпинового семейства А (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных веществ 9 (SLC9B2), супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0070] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), CCM2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства А семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6),

докинг-белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2),

5 растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG), интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не

10 кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114, LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена К семейства

15 антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотиионеина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства А семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов СсЕе резус-группы крови (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля Р0 (RPLP0P2),

20 кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства В (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых повторов 1 (SHANK1), члена 3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3), члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа

25 (TAS2R31), Т-бокс 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

[0071] В некоторых вариантах осуществления отдельный набор зондов, способный обнаруживать панель биомаркеров, содержит биомаркеры трансглутаминазы 2 (TGM2),

30 TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоденилатсинтазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина A1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному

белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

[0072] Композиции для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, зонды, антитела, аффитела, нуклеиновые кислоты и/или аптамеры. Предпочтительные композиции могут обнаруживать уровень экспрессии (например, на уровне мРНК или белка) панели биомаркеров в биологическом образце.

[0073] Любая из композиций может быть предложена в форме набора или смеси реагентов. В качестве примера, меченые зонды могут быть предложены в наборе для обнаружения панели биомаркеров. Наборы могут включать все компоненты, необходимые или достаточные для анализов, которые могут включать, без ограничений, реагенты для обнаружения (например, зонды), буферы, контрольные реагенты (например, положительные и отрицательные контроли), реагенты для амплификации, твердые подложки, метки, руководства по инструкциям и т. п. В определенных вариантах осуществления набор содержит набор зондов для панели биомаркеров и твердую подложку для иммобилизации набора зондов. В определенных вариантах осуществления набор содержит набор зондов для панели биомаркеров, твердую подложку и реагенты для обработки тестируемой пробы (например, реагенты для выделения белка или нуклеиновых кислот из пробы).

Антитела

[0074] В одном варианте осуществления антитело к IL12/23p40, используемое в изобретении, представляет собой моноклональное антитело, предпочтительно человеческое мАТ, содержащее определяющие комплементарность области (CDR) тяжелой цепи HCDR1, HCDR2 и HCDR3 с SEQ ID NO: 1, 2 и 3 соответственно; и CDR легкой цепи LCDR1, LCDR2 и LCDR3 SEQ ID NO: 4, 5 и 6 соответственно.

[0075] Специфичное антитело к IL12/23p40 может содержать по меньшей мере одну из переменных областей тяжелой или легкой цепи, имеющую определенную аминокислотную последовательность. Например, в предпочтительном варианте осуществления антитело к IL12/23p40 содержит антитело к IL12/23p40, имеющее переменную область тяжелой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 7, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на

95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 8.

[0076] Специфическое антитело к IL12/23p40 может также содержать по меньшей мере одну из тяжелой или легкой цепи, имеющей определенную аминокислотную последовательность. В другом варианте осуществления антитело к IL12/23p40 содержит тяжелую цепь, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95%, и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 10, и вариабельную область легкой цепи, аминокислотная последовательность которой по меньшей мере на 85%, предпочтительно по меньшей мере на 90%, более предпочтительно по меньшей мере на 95% и наиболее предпочтительно на 100% идентична последовательности SEQ ID NO: 11.

[0077] Предпочтительно антитело к IL12/23p40 представляет собой устекинумаб (Stelara®), содержащий тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0078] В изобретении также предложены следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления.

[0079] Вариант осуществления 1 представляет собой отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержащих по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2 (DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD),

связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с
тетратрикопептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2
(TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром
P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд
5 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс
гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с
радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы
2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7),
связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-тРНК-синтетаза (WARS),
10 трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (CITA), член 5A
семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1),
сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый
лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с
PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5
15 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс
гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами
лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1
(IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной
адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с
20 Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс
гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173
(TMEMP173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1
(APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1),
цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIa
25 (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс
гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR),
трансмембранный белок 119 (TMEMP119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1),
ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с
мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a
30 (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий
Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1),
рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин
бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44
(IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-

фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3), связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3

(DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16, ассоциированный с клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин M (OSM), содержащий домен фактора А фон Виллебранда белок 5B2 (VWA5B2), рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственник frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2), антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX115B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с Cbr/p300 трансактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A (KRT6A), интерлейкин 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог A unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD),

фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6),
 5 связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлинённый синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K),
 10 цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства В серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7
 15 семейства В серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0080] Вариант осуществления 2 представляет собой отдельный набор зондов по варианту осуществления 1, причем панель биомаркеров содержит по меньшей мере
 20 шесть биомаркеров, по меньшей мере семь биомаркеров, по меньшей мере восемь биомаркеров, по меньшей мере девять биомаркеров, по меньшей мере десять биомаркеров, по меньшей мере одиннадцать биомаркеров, по меньшей мере двенадцать биомаркеров, по меньшей мере тринадцать биомаркеров или по меньшей мере
 25 четырнадцать биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1 семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-DQA1), фактор комплемента I (CFI),
 30 член 1 семейства А серпинов (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, двойная оксидаза 2

(DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1), карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетрапептидными повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450, семейство 2, подсемейство B, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов, подсемейство A, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5), триптофанил-TPHK-синтетаза (WARS), трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II (CITA), член 5A семейства Wnt (WNT5A), белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный амилоид A2 (SAA2), сывороточный амилоид A1 (SAA1), хемокиновый лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4), взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа C (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM), транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом, ассоциированным с Forkhead (TIFA), акцессорный белок 1 хлорного канала (CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIA (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44

(IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3),

5 связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретлируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный

10 убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCCH белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой

15 мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1), хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1), длинная межгенная не кодирующая белки PNC 2099 (LINCO2099), V-образный и содержащий

20 домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A), связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10), сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1

25 (IL1RL1), активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1,

30 экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A), взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1), интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами белок (ENKUR), фактор некроза

опухоли (TNF), синаптический везикулярный гликопротеин 2В (SV2В), динамин 3 (DNM3), навигатор нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор А5 (LILRA5), хромогранин А (CHGA), белок 2В с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2В), муцин 16, ассоциированный с

5 клеточной поверхностью белок (MUC16), андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин М (OSM), содержащий домен фактора А фон Виллебранда белок 5В2 (VWA5В2),

10 рецептор мелатонина 1А (MTNR1А), небулин (NEB), содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1 (MDGA1), филамин С (FLNC), секретируемый, родственный frizzled белок 4 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2),

15 антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX11B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1В (SH2D1B), взаимодействующий с

20 Cbp/p300 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены CcEe резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6А (KRT6A), интерлейкин

25 17С (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3А 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор

30 типа NMDA, субъединица 3 А (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 А3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог А

unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлиненный синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP), трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член K семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства B серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства B серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3.

[0081] Вариант осуществления 3 представляет собой отдельный набор зондов по варианту осуществления 1 или 2, причем панель биомаркеров содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матриксной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедина 4 (OLFM4), рецептора онкостатина M (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка-1 (PDZK1IP1), группы IIA фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства A (SERPINA1), члена-3 серпинового семейства A (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных

веществ 9 (SLC9B2), супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0082] Вариант осуществления 4 представляет собой отдельный набор зондов по любому из вариантов осуществления 1–3, причем панель биомаркеров дополнительно содержит по меньшей мере один биомаркер, выбранный из группы, состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), CCM2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства A семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6), докинг-белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2), растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG), интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114, LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена K семейства антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотioneина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства A семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов СсЕе резус-группы крови (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля P0 (RPLP0P2), кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства B (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых

повторов 1 (SHANK1), члена 3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3), члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа (TAS2R31), T-box 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

[0083] Вариант осуществления 5 представляет собой отдельный набор зондов по варианту осуществления 1 или 2, причем панель биомаркеров содержит биомаркеры транслутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2B (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина A1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъективности альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

[0084] Вариант осуществления 6 представляет собой отдельный набор зондов по любому варианту осуществления 1–5, причем зонд выбран из группы, состоящей из аптамера, антитела, аффитела, пептида и нуклеиновой кислоты.

[0085] Вариант осуществления 7 представляет собой способ прогнозирования ответа на схему лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых:

- a. получают пробу от субъекта;
- b. приводят пробу в контакт с отдельным набором зондов по любому одному из вариантов осуществления 1–6 для обнаружения панели биомаркеров в данной пробе;
- c. анализируют паттерн панели биомаркеров для определения оценки обогащения для пробы, причем оценка обогащения меньше нуля указывает на то, что у субъекта с большей вероятностью будет отмечаться ответ на схему лечения, чем у субъекта с оценкой обогащения, превышающей нуль; и
- d. определяют, следует ли лечить субъекта по схеме лечения, на основе оценки обогащения, причем оценка меньше нуля указывает на лечение субъекта и оценка больше нуля указывает на отказ от лечения субъекта; и/или
- e. лечат или отказываются от лечения субъекта на основании оценки.

[0086] Вариант осуществления 8 представляет собой способ по варианту осуществления 7, причем воспалительное заболевание кишечника выбрано из язвенного колита или болезни Крона.

[0087] Вариант осуществления 9 представляет собой способ по варианту

5 осуществления 8, причем воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

[0088] Вариант осуществления 10 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 7–9, в котором панель биомаркеров содержит биомаркеры

10 транглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-

олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2B (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина A1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L),

15 субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

[0089] Вариант осуществления 11 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 7–10, в котором проба представляет собой пробу ткани или пробу крови.

20 [0090] Вариант осуществления 12 представляет собой способ по любому из вариантов осуществления 7–11, причем указанный способ дополнительно включает введение субъекту терапевтического агента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания кишечника.

[0091] Вариант осуществления 13 представляет собой способ по варианту

25 осуществления 12, причем указанный терапевтический агент представляет собой антитело к IL12/23p40 или его фрагмент, содержащие аминокислотные последовательности, описанные в настоящем документе, и при этом антитело представляет собой устекинумаб.

[0092] Вариант осуществления 14 представляет собой набор для прогнозирования
30 ответа на схему лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта, содержащий:

- а) отдельный набор зондов, способный определять панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере пять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более, биомаркеров, выбранных из группы, в которую входят член 1

семейства регенерационных белков, бета (REG1B), связывающий жирные
 кислоты белок 6 (FABP6), член 1 семейства регенерационных белков, альфа
 (REG1A), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ бета 1 (HLA-
 DQB1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DQ альфа 1 (HLA-
 DQA1), фактор комплемента I (CFI), член 1 семейства А серпинов
 (SERPINA1), индоламин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1), бета-субъединица
 эпителиального натриевого канала 1 (SCNN1B), удаленный в
 злокачественных опухолях головного мозга белок 1 (DMBT1), супрессор
 цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), связывающий гуанилат белок 4 (GBP4),
 хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X-C (CXCL1), CXCL5, CXCL9, CXCL10,
 CXCL11, двойная оксидаза 2 (DUOX2), аполипопротеин A1 (APOA1),
 карбоангидраза 4 (CA4), убиквитин D (UBD), связывающий гуанилат белок 1
 (GBP1), индуцируемый интерфероном белок с тетрапептидными
 повторами 3 (IFIT3), t-box 3 (TBX3), трансглутаминаза 2 (TGM2), ванин 1
 (VNN1), ингибитор пептидазы 3 (PI3), комплемент C3 (C3), цитохром P450,
 семейство 2, подсемейство В, член 7, псевдоген (CYP2B7P), хемокиновый
 лиганд 20 с мотивом C-C (CCL20), липокалин 2 (LCN2), главный комплекс
 гистосовместимости, класс II, DP альфа 1 (HLA-DPA1), содержащий домен с
 радикалом S-аденозилметионин белок 2 (RSAD2), фактор созревания
 двойной оксидазы 2 (DUOXA2), семейство 2 обонятельных рецепторов,
 подсемейство А, член 7 (OR2A7), связывающий гуанилат белок 5 (GBP5),
 триптофанил-тРНК-синтетаза (WARS), трансаактиватор главного комплекса
 гистосовместимости, класс II (CIITA), член 5А семейства Wnt (WNT5A),
 белок взаимодействия эпителия и стромы 1 (EPSTI1), сывороточный
 амилоид А2 (SAA2), сывороточный амилоид А1 (SAA1), хемокиновый
 лиганд 28 с мотивом C-C (CCL28), олфактомедин 4 (OLFM4),
 взаимодействующий с PDZK1 белок 1 (PDZK1P1), связанный с
 ремоделированием матрикса белок 5 (MXRA5), хемокиновый лиганд 2 с
 мотивом C-C (CCL2), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR
 альфа (HLA-DRA), член D семейства 2 с доменами лектина типа С
 (CLEC2D), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 1 (IFITM),
 транскрипционный фактор Spi-B (SPIB), CD74, молекула межклеточной
 адгезии 1 (ICAM1), взаимодействующий с TRAF белок с доменом,
 ассоциированным с Forkhead (TIFA), аксессуарный белок 1 хлорного канала

(CLCA1), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DO альфа (HLA-DOA), трансмембранный белок 173 (TMEM173), дефензин, бета 1 (DEFB1), каспаза 5 (CASP5), аполипопротеин C1 (APOC1), фактор роста фибробластов 7 (FGF7), CD274, аннексин A1 (ANXA1), цитидин/уридин-монофосфаткиназа 2 (CMPK2), фосфолипаза A2, группа IIA (PLA2G2A), член 3 семейства серпинов A (SERPINA3), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DM бета (HLA-DMB), рецептор M онкостатина (OSMR), трансмембранный белок 119 (TMEM119), супрессор цитокиновых сигналов 1 (SOCS1), ванин 2 (VNN2), гомолог 2 prune с доменом BCH (PRUNE2), хемокиновый лиганд 8 с мотивом C-X-C (CXCL8), титин (TTN), карбоксипептидаза A2 (CPA2), микроРНК 146a (MIR146A), костномозговой стромальный клеточный антиген 2 (BST2), связывающий Z-ДНК белок 1 (ZBP1), копин 5 (CPNE5), член 1 семейства G серпинов (SERPING1), рецептор интерлейкина 1, тип 1 (IL1R1), металлотионеин 1G (MT1G), лимфотоксин бета (LTB), бигликан (BGN), белок, подобный индуцируемому интерфероном белку 44 (IFI44L), главный комплекс гистосовместимости, класс II, DP бета 1 (HLA-DPB1), Fc-фрагмент рецептора IgG, Ib (FCGR1B), интерлейкин 23, субъединица альфа (IL23A), содержащий домены FYVE, RhoGEF и PH белок 5 (FGD5), активатор плазминогена, урокиназа (PLAU), индуцируемый интерфероном трансмембранный белок 3 (IFITM3), связывающий интерлейкин 18 белок (IL18BP), десмоглеин 3 (DSG3), секретируемый и трансмембранный белок 1 (SECTM1), конъюгирующий убиквитин фермент E2 L6 (UBE2L6), аннексин A6 (ANXA6), карбогидратсульфотрансфераза 2 (CHST2), содержащий домен LY6/PLAUR белок 1 (LYPD1), участвующий в развитии сердечно-сосудистой системы белок 1 с EGF-подобными доменами (HEG1), подобный убиквитину модификатор ISG15 (ISG15), содержащий цинковый палец типа CCHC белок 12A (ZC3H12A), хемокиновый лиганд 6 с мотивом C-X-C (CXCL6), статмин 3 (STMN3), содержащий цинковый палец типа CCHC белок 12C (ZC3H12C), цАМФ-зависимый ингибитор протеинкиназы, гамма (PKIG), рецептор интерлейкина 13, субъединица альфа-2 (IL13RA2), ассоциированный с лимбической системой мембранный белок (LSAMP), металлоредуктаза STEAP4 (STEAP4), подобный фоллистатину белок 1 (FSTL1), ингибитор сериновой пептидазы, тип Kazal 1 (SPINK1),

хемокиновый лиганд 22 с мотивом C-C (CCL22), транскрипт онтогенеза
 гранул эозинофилов (EGOT), подобный спаренному гомеодомену 1 (PITX1),
 длинная межгенная не кодирующая белки РНК 2099 (LINCO2099), V-
 образный и содержащий домен иммуноглобулина белок 1 (VSIG1), галектин
 2 (LGALS2), содержащий C2 кальций-зависимый домен белок 4A (C2CD4A),
 связывающий гуанилат белок 1, псевдоген 1 (GBP1P1), член 9 надсемейства
 рецепторов TNF (TNFRSF9), матриксная металлопептидаза 10 (MMP10),
 сериновая пептидаза HtrA 1 (HTRA1), содержащий домен kelch белок 7B
 (KLHDC7B), подобный рецептору интерлейкина 1 белок 1 (IL1RL1),
 активирующий Rho-ГТФазу белок 31 (ARHGAP31), связывающий
 гиалуронан и протеогликан белок 3 (HAPLN3), член B2 семейства 9
 транспортеров растворенных веществ (SLC9B2), G-белок, субъединица
 альфа 15 (GNA15), антагонист связывания с белками Disheveled бета-
 катенина 2 (DACT2), содержащий гомологичный плестрину домен и FYVE-
 домен белок 1 (PLEKHF1), триггерный рецептор 1, экспрессируемый на
 миелоидных клетках (TREM1), интерлейкин 1, альфа (IL1A),
 взаимодействующий с TNFAIP3 белок 3 (TNIP3), член 14 семейства белков с
 доменом рекрутирования каспаз (CARD14), содержащий домен LY6/PLAUR
 белок 5 (LYPD5), хемокиновый лиганд 1 с мотивом C-X3-C (CX3CL1),
 интерферон гамма (IFNG), энкурин, взаимодействующий с TRPC-каналами
 белок (ENKUR), фактор некроза опухоли (TNF), синаптический
 везикулярный гликопротеин 2B (SV2B), динамин 3 (DNM3), навигатор
 нейронов 3 (NAV3), лейкоцитарный иммуноглобулиноподобный рецептор
 A5 (LILRA5), хромогранин A (CHGA), белок 2B с бромодоменом,
 прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), муцин 16,
 ассоциированный с клеточной поверхностью белок (MUC16),
 андрогенозависимый регулирующий TFPI белок (ADTRP), длинная
 межгенная не кодирующая белки РНК 1539 (LINC01539), тяжелая цепь
 миозина 7 (MYH7), белок 183 с пальцем RING (RNF183), онкостатин M
 (OSM), содержащий домен фактора A фон Виллебранда белок 5B2
 (VWA5B2), рецептор мелатонина 1A (MTNR1A), небулин (NEB),
 содержащий домен MAM гликозилфосфатидилинозитольный якорь 1
 (MDGA1), филамин C (FLNC), секретируемый, родственник frizzled белок 4
 (SFRP4), связанный с сопряженным с G-белком рецептором сортирующий

белок 2 (GPRASP2), богатый пролином белок 19 (PRR19), синтафилин (SNPH), член 2 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A2), член 2 семейства 30 транспортеров растворенных веществ (SLC30A2), антисмысловая РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), матриксная металлопептидаза 25 (MMP25), матриксная металлопептидаза 7 (MMP7), гормон спексин (SPX), член 5 семейства А серпинов (SERPINA5), арахидонат-15-липоксигеназа, тип В (ALOX115B), содержащий домен WSC белок 2 (WSCD2), CD7, связывающий компонент 4 комплимента белок, альфа (C4BPA), содержащий домен SH2 белок 1B (SH2D1B), взаимодействующий с Cbp/p300

10 трансаактиватор с богатым Glu/Asp карбокси-концевым доменом 4 (CITED4), колониестимулирующий фактор 2 (CSF2), член 8 семейства 5 транспортеров растворенных веществ (SLC5A8), ГТФаза 1 семейства Rho (RND1), антигены СсЕе резус-фактора (RHCE), докинг-белок 5 (DOK5), цитохром P450, семейство 4, подсемейство Z, член 1 (CYP4Z1), лейилин (LAYN), кератин 6A

15 (KRT6A), интерлейкин 17C (IL17C), кальций-активируемый калиевый канал, подсемейство N, член 2 (KCNN2), трансмембранный белок 114 (TMEM114), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD11B1), гуанилатциклаза 1, растворимая субъединица бета 2 (псевдоген) (GUCY1B2), рецептор 3A 5-гидрокситриптамина (HTR3A), фактор роста фибробластов 5

20 (FGF5), глутаматный ионотропный рецептор типа NMDA, субъединица 3 A (GRIN3A), член 3 семейства 22 транспортеров растворенных веществ (SLC22A3), содержащий домен SPOC белок 1 (SPOCD1), кальций-связывающий белок S100 A3 (S100A3), подобный CCM2 каркасный белок (CCM2L), рецептор 1 натрийуретического пептида (NPR1), член

25 подсемейства 5 катионных каналов временного рецепторного потенциала, член 6 (TRPV6), гомолог A unc-13 (UNC13A), неохарактеризованный белок LOC100506071, хордин (CHRD), фактор роста фибробластов 17 (FGF17), калиевый потенциалзависимый канал, подсемейство E, регуляторная субъединица 1 (KCNE1), член A3 семейства 8 транспортеров растворенных

30 веществ (SLC8A3), paired-подобный гомеобокс 2 (PRRX2), цитохром P450, семейство 2, подсемейство A, член 6 (CYP2A6), связывающий субъединицу бета 1 интегрин белок 2 (ITGBBP2), интерлейкин 22 (IL22), удлинённый синаптотаксин 3 (ESYT3), нейронный пентраксин 1 (NPTX1), семеногелин 1 (SEMG1), основной белок предшественников тромбоцитов (PPBP),

трансмембранный нейронный белок 1 с богатыми лейцином повторами (LRRTM1), интерлейкин 36, бета (IL36B), член К семейства лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K), цитохром P450, семейство 2, подсемейство А, член 7 (CYP2A7), белок 1 с доменом SH3 и доменами с множественными анкириновыми повторами (SHANK1), тирозинкиназа рецептора ALK (ALK), сопряженный с G-белком рецептор 37 (GPR37), член 4 семейства В серпинов (SERPINB4), цитохром P450, семейство 4, подсемейство X, член 1 (CYP4X1), длинная межгенная не кодирующая белки РНК 471 (LINC00471), член 7 семейства В серпинов (SERPINB7), содержащий богатые лейцином повторы белок 63 (LRRC63), NCCRP1, HIST3H2BB, LUCAT1, LGALS17A, IL17REL, TAS2R31, MT1A, LINC01353, NCF4-AS1, LOC101930114, LOC645166, RPLP0P2, MS4A18, LOC730183, ALPPL2, DRGX, RMRP, ECEL1P2 и RARRES3; и

б) инструкции по применению.

[0093] Вариант осуществления 15 представляет собой набор по варианту осуществления 14, причем отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), рецептора 1 типа интерлейкина-1 (IL1R1), члена 2 подсемейства N кальций-активируемых калиевых каналов (KCNN2), кератина 6A (KRT6A), белка 1, содержащего домен LY6/PLAUR 1 (LYPD1), белка-5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5), матриксной металлопептидазы 10 (MMP10), навигатора нейронов 3 (NAV3), синтазы оксида азота 2 (NOS2), олфактомедина 4 (OLFM4), рецептора онкостатина М (OSMR), PDZK1-взаимодействующего белка-1 (PDZK1IP1), группы IIА фосфолипазы A2 (PLA2G2A), содержащего гомологичный плестрину домен и FYVE-домен белка 1 (PLEKHF1), гомолога 2 ргупе с доменом BCH (PRUNE2), члена 1-альфа семейства регенерационных белков (REG1A), члена 1-бета семейства регенерационных белков (REG1B), члена-1 серпинового семейства А (SERPINA1), члена 3 серпинового семейства А (SERPINA3), члена 8 семейства переносчиков растворенных веществ 5 (SLC5A8), члена-B2 семейства переносчиков растворенных веществ 9 (SLC9B2), супрессора цитокиновых сигналов 3 (SOCS3), металлоредуктазы STEAP4 (STEAP4), статмина 3 (STMN3), трансклутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), трансмембранного белка 173 (TMEM173), TNFAIP3-взаимодействующего белка 3 (TNIP3), члена 6 подсемейства 5 катионных

каналов временного рецепторного потенциала (TRPV6) и члена 5A семейства Wnt (WNT5A).

[0094] Вариант осуществления 16 представляет собой набор по варианту осуществления 14, причем отдельный набор зондов, способных обнаруживать панель биомаркеров, содержит по меньшей мере пять биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из состоящей из рецепторной тирозинкиназы ALK (ALK), аполипопротеина C1 (APOC1), белка 2B с бромодоменом, прилегающим к домену цинкового пальца (BAZ2B), бигликана (BGN), CCM2-подобного каркасного белка (CCM2L), члена 6 подсемейства A семейства 2 цитохрома P450 (CYP2A6), докинг-белка 5 (DOK5), Fc-фрагмента рецептора Ib IgG (FCGR1B), белка 5, содержащего домен FYVE RhoGEF и PH (FGD5), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), фактора роста фибробластов 5 (FGF5), фактора роста фибробластов 7 (FGF7), связанного с сопряженным с G-белком рецептором сортирующего белка 2 (GPRASP2), растворимой субъединицы бета-2 гуанилатциклазы 1 (псевдогена) (GUCY1B2), гистона H2B типа 3-B (HIST3H2BB), 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 (HSD11B1), интерферона-гамма (IFNG), интерлейкина 22 (IL22), белка 2, связывающего субъединицу бета-1 интегрина (ITGB1BP2), лейкоцитарного иммуноглобулиноподобного рецептора A5 (LILRA5), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 471 (LINC00471), LINC01353, длинной межгенной не кодирующей белок РНК 1539 (LINC01539), длинной межгенной не кодирующей белок РНК 2099 (LINC02099), неохарактеризованного LOC100506071, LOC101930114, LOC645166, LOC730183, белка 63, содержащего богатый лейцином повтор (LRRC63), мембранного белка, связанного с лимбической системой (LSAMP), члена K семейства антигенов лимфоцитов 6 (LYK6), металлотioneина 1A (MTA1), антисмысловой РНК 1 NCF4 (NCF4-AS1), члена 7 подсемейства A семейства обонятельных рецепторов 2 (OR2A7), белка 19, богатого пролином (PRR19), антигенов СсЕе резус-группы крови (RHCE), РНК-компонента митохондриальной РНК-процессирующей эндорибонуклеазы (RMRP), псевдогена 2 субъединицы рибосомного белка бокового стебля P0 (RPLP0P2), кальций-связывающего белка A3 S100 (S100A3), члена 4 серпинового семейства B (SERPINB4), секретируемого родственного frizzled белка 4 (SFRP4), белка, содержащего SH3 и домены множественных анкириновых повторов 1 (SHANK1), члена 3 семейства переносчиков растворенных веществ 22 (SLC22A3), члена A3 семейства переносчиков растворенных веществ 8 (SLC8A3), члена 31 вкусовых рецепторов 2 типа (TAS2R31), Т-бокс 3 (TBX3), трансмембранного белка 114 (TMEM114), антисмысловой РНК 1 TOB1 (TOB1-AS1), содержащего домен

фактора А фон Виллебранда белка 5B2 (VWA5B2) и белка 2, содержащего домен WSC (WSCD2).

[0095] Вариант осуществления 17 представляет собой набор по варианту осуществления 14, причем отдельный набор зондов, способных определять панель биомаркеров, содержит биомаркеры трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2B (SV2B), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина A1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

[0096] Вариант осуществления 18 представляет собой набор по варианту осуществления 14–17, причем воспалительное заболевание кишечника выбрано из язвенного колита или болезни Крона.

ПРИМЕРЫ

Материалы и методы

[0097] Выделение человеческих LPMC. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки были получены у пациентов с ЯК (n = 5) с эндоскопически активным заболеванием (балл по эндоскопической подшкале Мейо ≥ 2). LPMC выделяли с использованием ранее опубликованного метода «выхода» без ферментативного расщепления (Di Marco Barros et al., 2016, Cell 167, 203–218). Если коротко, матрицы Cellfoam 9 мм × 9 мм × 1,5 мм (Cytomatrix PTY Ltd; Victoria, Австралия) автоклавировали и инкубировали с 100 мкг/мл коллагена I крысиного хвоста (BD Biosciences; San Jose, CA, США) в PBS в течение 30 мин при 37 °C и дважды промывали в PBS. Биоптаты промывали в течение 20 мин в 5 мл промывочной среды (RPMI 1640 10% FCS, β -меркаптоэтанол, пенициллин (500 Ед/мл), стрептомицин (500 мг/мл), метронидазол (5 мг/мл), гентамицин (100 мг/мл, Sigma-Aldrich) и амфотерицин 12,5 мг/мл (Thermo Fisher Scientific; Waltham, MA)). Поверх каждой матрицы наносили один эндоскопический биоптат, затем переворачивали и прикладывали давление, чтобы вдавить биоптат в матрицу. Матрицы помещали в 24-луночный планшет (по 1 на лунку) и покрывали 2 мл RPMI 1640 (с добавлением 10% FCS, β -меркаптоэтанола, пенициллина (100 Ед/мл), стрептомицина (100 мг/мл), метронидазола (1 мг/мл),

гентамицина (20 мг/мл), амфотерицина (2,5 мг/мл) и IL-2 (100 Ед/мл, Novartis Pharmaceutical UK; Лондон, Великобритания). Собирали клетки и остаточный биоптат и пустые лунки промывали PBS с 0,02 мМ HEPES. Суспензию клеток пропускали через нейлоновое клеточное сито 70 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 5 минут.

- 5 [0098] После выделения LPMC подсчитывали количество клеток с использованием гемохроматомера и по 200 000 клеток помещали в каждую лунку 96-луночного круглодонного планшета, пока их количество не было исчерпано. Полную среду с IL23 или без него (10 нг/мл Biolegend; San Diego, CA, США) добавляли в каждую лунку до общего объема 200 мкл и инкубировали при 37 °C и 5% CO₂ в течение 4 часов. Затем
- 10 клетки из лунок, обработанных в одинаковых условиях, объединяли в пробирке Eppendorf вместимостью 1,5 мл, не содержащей РНКазу. Пробирки Eppendorf центрифугировали при 1200 g в течение 5 минут, супернатант удаляли, добавляли 800 мкл Qiazol (Qiagen, Германия) и механически гомогенизировали с использованием иглы и шприца.
- 15 [0099] Человеческие и мышинные колоноиды. Крипты толстой кишки человека выделяли из последовательных биоптатов толстой кишки (×2 восходящий отдел толстой кишки, ×2 поперечный, ×2 нисходящий, ×2 ректосигмовидный), взятых у
- 20 четырех взрослых людей (медианный возраст: 48, диапазон [33, 67], женщин: 2) без истории болезни или регулярного приема медикаментов в прошлом, обратившихся для проведения стандартной колоноскопии в связи с абдоминальными симптомами, без диагноза ВЗК и без макроскопических или микроскопических признаков воспаления. Все пациенты предоставили информированное согласие (NRES/IRAS id:15/LO/1998). Последующее формирование человеческих колоноидов проводили, как описано ранее в
- 25 публикации Sato et al (48). Крипты культивировали в среде для выращивания, содержащей расширенную среду Игла в модификации Дульбекко/F12, пенициллин/стрептомицин (100 единиц/мл), 10 мМ HEPES, 2 мМ Glutamax, добавки N2 (1×) и B27 (1×), 50 нг/мл эпидермального фактора роста мыши (все производства Life Technologies; Carlsbad, CA, США), 1 мМ N-ацетилцистеина (Sigma-Aldrich; St. Louis, MO, США), 50% (об/об) кондиционированной Wnt3a среды, 10% (об/об)
- 30 кондиционированной R-спондином-1 среды, 100 нг/мл мышинового рекомбинантного белка ноггин (Peprotech; Rocky Hill, NJ, США), 10 нМ гастрин (Sigma-Aldrich), 500 нМ A83-01 (Bio-technique; Minneapolis, MN, США), 10 мкМ SB202190 (Sigma-Aldrich) и 10 мМ никотинамида (Sigma-Aldrich). В течение первых 3 дней добавляли в культуральную среду 10 мкМ Y-27632 (Sigma-Aldrich). Среду меняли каждые 2 дня. Дифференцировка

в сторону зрелого эпителия достигалась в человеческих колоноидах при уменьшении Wnt3a до 15% (об/об) и отмене SB202190 и никотинамида в течение 5–7 дней. Во время последних 24 часов в среде для дифференцировки колоноиды человека обрабатывали человеческими рекомбинантными IL22 (10 нг/мл), IL17A (50 нг/мл), TNF α (10 нг/мл), IFN γ (20 нг/мл), IL13 (10 нг/мл) и комбинацией IL22 (10 нг/мл)/IL17A (50 нг/мл).

[00100] Мышиные колоноиды культивировали в такой же среде, что описана выше, но без гастрин SB202190, никотинамида, A83-01 и с добавлением 3 мкМ CHIR99021 (Cambridge Biosciences; Кембридж, Великобритания). Для их дифференцировки отменяли Wnt3a на 3 дня. Во время последних 24 часов в среде для дифференцировки мышиные колоноиды обрабатывали мышиными рекомбинантными IL22 (10 нг/мл) и IL17A (50 нг/мл).

Секвенирование следующего поколения и анализ

[00101] Экстракция РНК. Колоноиды и LPMC обрабатывали схожим образом. Клетки лизировали и экстрагировали РНК с использованием набора RNeasy (Qiagen; г. Хильден, Германия). Этот этап оптимизировали балансировкой эффективности устранения количественно оцениваемой ДНК (набор для анализа Qubit dsDNA HS) и количественной потери РНК (набор для анализа Qubit RNA BR). Оптимальную концентрацию ДНКазы I определили как $\times 5$ от стандартной концентрации. Затем создали 500 нг кДНК с использованием набора для синтеза кДНК Revertaid cDNA synthesis kit (ThermoFisher) и разбавили до концентрации 6,25 нг/мкл. Собранные колоноиды помещали в Qiazol и затем экстрагировали РНК набором RNeasy kit (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя. кДНК генерировали с использованием набора Revertaid cDNA synthesis kit (ThermoFisher). Анализ с помощью Bioanalyzer показал превосходное качество РНК, выделенной из обоих колоноидов и цельных биоптатов (оценка RIN > 9).

[00102] Подготовка библиотеки и секвенирование. В качестве входного материала для препаратов проб РНК использовали общее количество 3 мкг РНК на пробу. Библиотеки для секвенирования создавали с использованием набора NEBNextR UltraTM RNA Library Prep Kit для IlluminaR (NEB, Ipswich, MA, США) в соответствии с рекомендациями производителя и добавляли индексные коды для отнесения последовательностей с каждой пробе. Если коротко, мРНК очищали из общей РНК с использованием магнитных гранул с прикрепленными олигонуклеотидами поли-Т. Фрагментацию проводили с использованием двухвалентных катионов при повышенной температуре в реакционном буфере NEBNext First Strand Synthesis Reaction Buffer (5 $\times$).

Первую цепь кДНК синтезировали с использованием случайного гексамерного праймера и обратной транскриптазы М-MuLV (РНКазы Н-). Затем проводили синтез второй цепи кДНК с использованием ДНК-полимеразы I и РНКазы Н. Оставшиеся выступы превращали в тупые концы в результате экзонуклеазной/полимеразной активности. После аденилирования 3'-концов фрагментов ДНК лигировали адаптер NEBNext со структурой петли шпильки для подготовки к гибридизации. Для предпочтительного отбора фрагментов кДНК длиной 150–200 п. н. фрагменты из библиотеки очищали с помощью системы AMPure XP (Beckman Coulter, Brea, CA, США). Затем для отобранных по размеру, имеющих лигированный адаптер кДНК использовали 3 мкл фермента USER (NEB) при 37 °С в течение 15 минут и далее в течение 5 минут при 95 °С перед ПЦР. Потом проводили ПЦР с помощью высокоточной ДНК-полимеразы Phusion High-Fidelity, универсальных праймеров для ПЦР и праймера Index (X) Primer. В заключение, продукты ПЦР очищали (система AMPure XP) и оценивали качество библиотеки с помощью системы Agilent Bioanalyzer 2100. Кластеризацию кодированных индексами проб выполняли в системе генерации кластеров cBot с использованием набора HiSeq PE Cluster Kit cBot-HS (Illumina; Сан-Диего, штат Калифорния) в соответствии с инструкциями производителя. После генерации кластеров библиотеки со спаренными концами секвенировали на платформе Illumina HiSeq.

[00103] Количественная оценка экспрессии генов и анализ дифференциальной экспрессии. Файлы Fastq сначала обрабатывали с помощью собственных скриптов Perl, чтобы отбросить риды с адаптерными загрязнениями, или по меньшей мере с 10% неопределенных оснований (N), или по меньшей мере с 50% нуклеотидов с оценкой качества Phred менее 20. Пары ридов выравнивали с геномом человека (GRCh37/hg19) с использованием TopHat v2.0.12 (49). Применяли HTSeq v0.6.1 для подсчета пар ридов однозначно и согласованно картируемых на каждый ген (50). Исходную матрицу количеств подвергали скринингу на гены с низкими уровнями экспрессии во всех пробах (т. е. среднее значение количества менее 3), а затем после отфильтровывания пар ридов со средним количеством менее 3, проводили нормализацию в соответствии со стратегией, предложенной Anders et. al. (50).

[00104] Дифференциально экспрессированные гены (DEG) идентифицировали посредством подхода с иерархическим моделированием варьирующихся отрезков (51–53), реализованного в R (53) и Stan (54). Генные подсчеты моделировали в виде отрицательной биномиальной переменной, зависимой от обработки цитокинами, а

также в виде ковариат для многократных измерений от одного и того же донора и дополнительных сходств проб, обнаруженных с помощью PCA и иерархической кластеризации. Качество прогнозной статистической модели оценивали с помощью апостериорных прогностических имитаций, в которых сравнивали воспроизведенные наборы данных с фактическими данными. Выходные p-значения были скорректированы на множественные тестирования с помощью метода Бенджамини и Хохберга (55). Анализ путей для списков DEG проводили с помощью метода Ingenuity Pathway Analysis (IPA, Qiagen) (22).

[00105] Анализ вариации набора генов. Чтобы проверить активацию каждой из регулируемых цитокинами транскрипционных программ, авторы изобретения использовали анализ вариации набора генов (GSVA) (56) для зондирования целых профилей транскрипции из ранее собранных наборов данных и набора данных, сгенерированного в контексте программ исследований устекинумаба и голимумаба.

[00106] Программа исследований UNIFI. Исследование UNIFI представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование 3-й фазы для оценки эффективности и безопасности устекинумаба (NCT02407236), и по нему уже представлен отчет (43). В этом исследовании впервые представлены данные о транскрипции в биоптатах, которые были сопоставлены с клиническими, эндоскопическими и биомаркерными данными, доступными для когорты UNIFI.

Биоптаты толстой кишки брали в заданные моменты времени после начала лечения в подгруппе пациентов, немедленно помещали в RNALater (Qiagen) и хранили при -80 °C до экстракции РНК. Выполняли полногеномный анализ транскриптома на массиве Affymetrix HG U133 PM. Клинические данные регистрировали проспективно, в соответствии с протоколом исследования. Полученные результаты включают в себя: клиническую ремиссию (определяемую как общую оценку по шкале Мейо ≤ 2 и отсутствие оценок по подшкалам > 1) и глубокую ремиссию (для которой было необходимо как гистологическое улучшение (определяемое как инфильтрация нейтрофилов в $< 5\%$ крипт, отсутствие разрушения крипт и отсутствие эрозий, изъязвлений или грануляционной ткани), так и эндоскопическое улучшение) на неделе 8. Представленный анализ основан на данных всех пациентов, получавших устекинумаб, независимо от дозы (130 мг и 6 мг/кг).

[00107] Способы лечения *in vivo*. Нейтрализующее мАТ к IL-22 (клон IL22-01) и рекомбинантный IL-22 (rIL-22) были разработаны и предоставлены компанией Pfizer. 200 мкг IL22-01 (на мышь) вводили в/б каждые 3–4 дня. 100 мкг rIL-22 (на мышь)

вводили в/б в дни 0, 4, 8 и 12, и мышей отбирали на день 14. Антитело к CXCR2 (клон 242216, R&D Systems) вводили в/б в дозе 100 мкг на мышь в дни 0, 3, 7, 10 и 14, и мышей отбирали на день 15.

[00108] Выделение LP-лейкоцитов толстой кишки (cLPMC). Мышей умерщвляли либо

5 путем цервикальной дислокации, либо повышением концентрации углекислого газа, а затем вскрывали в ламинарном шкафу в асептических условиях. Толстую кишку вскрывали в продольном направлении, тщательно очищали ледяным PBS и нарезали фрагментами по 1–2 мм и промывали 10 мл 5 mM EDTA, 1 mM HEPES в HBSS (Gibco; Gaithersburg, MD, США) на водяной бане со встряхиванием (300 об/мин) при 37 °C в
10 течение 20 мин. Затем ткань встряхивали на вихревой мешалке в течение 10 секунд и пропускали через 100 мкм клеточный фильтр и собирали в пробирки C-tubes (Miltenyi; Bergisch Gladbach, Германия) в полную среду RPMI (Gibco), содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки, 0,25 мг/мл коллагеназы D (Roche; Basel, Швейцария), 1,5 мг/мл диспазы II (Roche) и 0,01 мкг/мл ДНКазы (Roche) и помещали в водяную
15 баню со встряхиванием (300 об/мин) при 37 °C на 40 минут. До и после 40-минутной инкубации пробирки C-tubes энергично встряхивали в течение 30 секунд. Затем растворы пропускали через 100 мкм клеточные фильтры и промывали ледяным PBS. Клетки ресуспендировали в 10 мл 40% фракции градиента 40 : 80 перколла (GE Healthcare; Chicago, IL, США) и осторожно помещали поверх 5 мл 80% фракции в
20 пробирках на 15 мл. Разделение в градиенте перколла проводили путем 20-минутного центрифугирования при 2600 об/мин при комнатной температуре без торможения. Клетки LP собирали из промежуточной фазы градиента и промывали ледяным PBS. Клетки ресуспендировали в 1 мл PBS, подсчитывали и немедленно использовали для дальнейших экспериментов.

25 **[00109]** Клеточные культуры. Отсортированные клетки NCR-ILC3, выделенные из толстой кишки мышей линии TRUC или TRUC Π 22^{-/-} культивировали в течение 24 часов в полной среде RPMI (Gibco), содержащей 10% FCS в присутствии или в
отсутствии 10 нг/мл IL-23 и 10 нг/мл IL-1 β , если не указано иное. Для экспериментов с совместным культивированием NCR-ILC3, выделенные из толстой кишки мышей
30 линии TRUC или TRUC Π 22^{-/-}, активировали в течение 48 ч с помощью 20 нг/мл IL-2, 50 нг/мл IL-7, 10 нг/мл IL-23 и 10 нг/мл IL-1 β , после чего культивировали совместно с колоноидами.

[00110] Анализ экспрессии генов. Фрагменты цельной ткани толстой кишки или отсортированные клетки лизировали в 1 мл TRIsure (Bioline) и хранили при -80 °C в

ожидаании дальнейшей обработки. Пробы оставляли для оттаивания при комнатной температуре и гомогенизировали встряхиванием на вихревой мешалке в течение 10 секунд. Для экстракции РНК в каждую пробу добавляли 200 мкл хлороформа, после чего встряхивали на вихревой мешалке в течение 10 секунд и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Пробы центрифугировали при максимальной скорости в течение 15 минут при 4 °С и прозрачную фазу супернатанта (содержащую РНК) переносили в новые пробирки eppendorf вместимостью 1,5 мл, а затем смешивали с равным объемом изопропанола. Пробы встряхивали на вихревой мешалке, а затем оставляли при комнатной температуре на 10 минут с последующим центрифугированием в течение 8 минут при максимальной скорости при 4 °С. Осадок РНК промывали 0,5 мл 75% EtOH и оставляли сохнуть на воздухе при комнатной температуре. В зависимости от размера осадка, РНК растворяли в 10–100 мкл не содержащей РНКаз/ДНКаз H₂O и хранили при -80 °С до дальнейшего анализа. Концентрацию РНК в каждой пробе измеряли с помощью NanoDrop. 11 мкл пробы РНК (всегда с одним и тем же количеством РНК во всех пробах одного эксперимента), которые во всех случаях содержали менее 4 мкг РНК, смешивали с 1 мкл олиго-dT и инкубировали при 65 °С в течение 5 минут. После завершения инкубации образцы РНК смешивали с 8 мкл смеси для обратной транскрипции, содержащей 4 мкл буфера 5×, 1 мкл ингибитора РНКаз (RI) с концентрацией 20 Ед/мкл, 2 мкл dNTP и 1 мкл обратной транскриптазы (RT). Затем проводили обратную транскрипцию путем инкубации проб РНК при 42 °С в течение 1 часа, а потом при 65 °С в течение 5 минут, затем при 4 °С на остальной срок. Пробы кДНК (20 мкл) хранили при -20 °С до дальнейшего использования. Количественную ПЦР проводили с использованием праймеров QuantiTect (Qiagen) и мастермикса Quantitect SybrGreen MasterMix (Qiagen) на LightCycler480 (Roche). Пробы анализировали в трех повторностях и определяли относительную экспрессию мРНК после нормализации по отношению к гену «домашнего хозяйства» бета-2-микроглобулина (B2M).

[00111] Анализ на микромассивах. РНК из отсортированных клеток или из фрагментов ткани толстой кишки (дистальная область) экстрагировали с использованием TRIsure (Bioline), как описано выше. Загрязняющую ДНК удаляли с помощью не содержащего РНКаз набора для обработки ДНКазой — RNase-Free DNase Set (Qiagen) — в соответствии с протоколом производителя. кДНК синтезировали с использованием системы Ovation PicoSL WTA System V2 в соответствии с протоколом производителя (Nugen; Redwood City, CA, США) и метили с использованием модуля Encore BiotinIL в

соответствии с протоколом производителя (Nugen). Количество и качество РНК и кДНК оценивали с использованием набора Agilent RNA 6000 Nano Kit или Agilent RNA 6000 Pico Kit (в зависимости от количества РНК) в соответствии с протоколом производителя (Agilent Technologies; Санта-Клара, штат Калифорния, США). Меченую кДНК гибридизовали на чипе MouseWG-6 v2.0 Expression BeadChip (Illumina; г. Сан-Диего, штат Калифорния).

[00112] Статистический анализ. Все графики были созданы и проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8. Данные представляют собой среднее значение или среднее значение со стандартным отклонением (SD), если не указано иное. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни или однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), если не указано иное. Статистическую значимость обозначали с использованием * для значений p менее 0,05, ** для значений p менее 0,01 и *** для значений p менее 0,001, если не указано иное.

[00113] Одобрение этического комитета. Все пациенты и здоровые добровольцы (в контрольных группах) предоставили информированное согласие до взятия проб. Одобрение этического комитета для этого исследования было предоставлено Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Research and Development и National Research Ethics Service, REC id: 15/LO/1998.

Пример 1. Возникающие в ответ на IL23 и IL22 транскрипционные сети позволяют прогнозировать ответ на устекинумаб при язвенном колите (ЯК)

[00114] Чтобы исследовать молекулярные пути, регулируемые IL23 в толстой кишке у пациентов с ЯК, мононуклеарные клетки собственной пластинки (LPMC) выделяли из толстой кишки пациентов с активным ЯК. LPMC обрабатывали рекомбинантным IL23, и возникающий в ответ на IL23 транскриптом картировали с использованием высокопроизводительного секвенирования следующего поколения для мРНК (РНК-seq) (ФИГ. 1А). Для регистрации ранних изменений транскрипции, инициированных IL23, а не последующим эффекторным ответом, LPMC собирали после всего 4 часов воздействия IL23. Учитывая относительно ограниченное время воздействия IL23, кратность изменений различий в дифференциально экспрессируемых генах (DEG) была умеренной; однако IL23 индуцировал дифференциальную экспрессию 222 транскриптов (активацию экспрессии 112 и снижение экспрессии 110, фильтрация по $p < 0,01$), кодирующих цитокины, хемокины, факторы роста, трансмембранные

рецепторы, транскрипционные факторы, ионные каналы и ферменты (ФИГ. 1Б).

Примечательно, что из всего транскриптома IL22 был среди наиболее значимо активированных генов (кратность изменения = 1,69, $p = 3 \times 10^{-12}$), и этот результат был подтвержден с помощью ПЦР в реальном времени (ФИГ. 2). Другие транскрипты со статистически значимым повышением экспрессии ($FDR < 0,01$) включали *IFNG* (кратность изменения: 1,77, $p = 4 \times 10^{-14}$) и *GZMB* (кратность изменения: 1,40, $p = 3 \times 10^{-6}$). Значимо повышена также была экспрессия транскриптов, вовлеченных в ответы Th17/ILC3, включая *IL17A* (кратность изменения: 1,24, $p = 7 \times 10^{-3}$), *IL17F* (кратность изменения: 1,70, $p = 2 \times 10^{-4}$) и *TNFRSF8* (кратность изменения: 1,41, $p = 5 \times 10^{-6}$) (ФИГ. 1Б). IL23 также регулировал экспрессию иммуномодулирующих молекул и трансмембранных рецепторов (*CTLA4*, *TNFRSF8*, *SOC33*), факторов роста (особенно членов семейства *FGF*), регуляторов транскрипции (*BATF*, *TBX3*, *HOXA5*) и ионных каналов, многие из которых демонстрировали снижение экспрессии (*CLCA4*, *TRPC3*, *CACNA1F*).

[00115] В отличие от IL23, который в основном нацелен на иммунные клетки, IL22 избирательно нацелен на эпителий кишечника. Таким образом, для изучения молекулярных путей, регулируемых IL22, была создана эпителиальная система мини-органоида из ткани толстой кишки. Органоиды из ткани толстой кишки обрабатывали в присутствии и в отсутствие рекомбинантного IL22 человека, и возникающий ответ на IL22 транскриптом картировали с использованием RNA-seq. IL22 индуцировал дифференциальную экспрессию 1251 транскрипта (активация: 579, подавление: 672, $FDR < 0,01$). Транскрипты со значимым повышением кодировали антимикробные пептиды (*REG1A*, *REG1B*), муцины (*MUC1*, *MUC4*, *MUC12*), хемокины (*CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL5*, *CXCL8*), цитокины (*TNF*, *IL1*, *IL18*, *IL33*), члены семейства каспаз (*CASP1*, *CASP4*, *CASP5*, *CASP10*), матриксные металлопротеиназы (*MMP1*, *MMP7*, *MMP10*), ферменты, участвующие в генерации активных форм кислорода (*DUOX2*, *NOS2*, *SOD2*) и иммуномодулирующие молекулы, такие как *SOC31*, *SOC32*, *SOC33* и *IDO*.

[00116] Затем определяли, были ли основные транскрипты, регулируемые осью IL23/IL22, дифференциально экспрессированы в пораженной ткани пациентов с ЯК. Анализ вариации набора генов (GSVA) представляет собой алгоритм, который проверяет обогащение всех транскрипционных программ в комплексных и гетерогенных пробах. Используя 50 дифференциально экспрессируемых генов с наиболее сильно повышенной экспрессией, индуцированной IL23 или IL22, оценивали,

обогащен ли «транскрипционный отпечаток» этих цитокинов при ЯК. Эндоскопически полученные биоптаты толстой кишки брали из сигмовидной области толстой кишки пациентов с ЯК от умеренной до тяжелой степени ($n = 550$), участвующих в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы, оценивающем эффективность устекинумаба, моноклонального антитела (мАТ), которое блокирует субъединицу p40, общую для цитокинов IL12 и IL23 человека. Анализ продемонстрировал, что транскрипционные программы, регулируемые как IL23 ($p < 0,0001$, **ФИГ. 3А**), так и IL22 ($p < 0,0001$, **ФИГ. 3Б**) обе были значимо обогащены при ЯК по сравнению с субъектами в контрольной группе без ВЗК. Эти результаты были воспроизведены в 2 дополнительных независимых когортах пациентов с ЯК, для которых в общедоступных хранилищах были доступны транскриптомные данные (GSE50971 и GSE16879, **ФИГ. 4А**). Анализ главных компонентов показал, что экспрессия возникающих в ответ на IL22 транскриптов позволяла отличать пациентов с активным ЯК от пациентов с неактивным ЯК, а также от субъектов в контрольной группе (**ФИГ. 4Б**). В согласии с тем, что IL23 является важным активатором IL22, имеется значимая корреляция между оценками обогащения для IL23 и IL22 в биоптатах толстой кишки.

[00117] Хотя отвечающие на IL23 и IL22 транскрипционные программы были обогащены у пациентов с ЯК на уровне популяции, наблюдалась значительная вариабельность величины обогащения. Поскольку маловероятно, что эта вариабельность была обусловлена различиями в степени тяжести заболевания (все пациенты в программе исследования UNIFI имели тяжесть ЯК от умеренной до тяжелой, с оценками по эндоскопической подшкале Мейо 2 или 3), изучили возможность того, что эта молекулярная гетерогенность может отражать важные различия в иммунобиологии основного заболевания. Если молекулярная стратификация пациентов с ЯК в соответствии со степенью обогащения возникающих в ответ на IL23/IL22 транскриптов является биологически и/или клинически значимой, было высказано предположение, что пациенты с ЯК с различными степенями обогащения будут иметь различные исходы и следовать различным траекториям. Для проверки этой гипотезы пациенты из программы исследования UNIFI были стратифицированы в соответствии с оценками обогащения для IL23 или IL22 (в биоптатах толстой кишки, взятых непосредственно перед началом лечения устекинумабом), и была проведена оценка того, повлияли ли эти различия в молекулярном фенотипе на ответ на лечение. Оценки обогащения в ткани толстой

кишки для обоих цитокинов позволяли отличать пациентов с ответом и пациентов без ответа на лечение индукционной терапией устекинумабом (включая пациентов с дозами 130 мг и 6 мг/кг), причем транскрипционная программа в ответ на IL22 позволяла различать пациентов особенно эффективно (ФИГ. 3Г–3Е и ФИГ. 5А–5Г).

5 Примечательно, что по сравнению с нестратифицированными пациентами частота ремиссии у пациентов с низкими оценками обогащения для IL22 ($ES < 0$) была приблизительно вдвое большей, включая клиническую ремиссию (13,4% по сравнению с 26,6% по сравнению с), заживление слизистой оболочки (15,6% по сравнению с 25,9%) и глубокую ремиссию (комбинация клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, 11,7% по сравнению с 22,7%). И наоборот, исходы у 10 пациентов с ЯК с высокими оценками обогащения для IL22 были в целом сопоставимы с пациентами, получавшими плацебо. Другими словами, стратификация пациентов с ЯК по величине обогащения возникающих в ответ на IL22 транскрипционных модулей в исходных биоптатах, взятых на исходном уровне до начала лечения, позволяет 15 прогнозировать, дадут ли они ответ или не дадут ответа на индукционную терапию устекинумабом.

Пример 2. Стратификация пациентов в соответствии с величиной обогащения возникающей в ответ на IL22 транскрипционной программы позволяет идентифицировать иммунологические механизмы резистентности к 20 лечению

[00118] Поскольку у пациентов с более высоким обогащением транскриптома, регулируемого IL22, более вероятно отсутствие ответа на устекинумаб, было высказано предположение, что иммунологические пути, отличающие этих пациентов от тех, у которых наблюдается низкое обогащение в ответ на IL22, могут предоставить новые 25 данные о механизмах резистентности к лечению. Для выявления различий в молекулярном профиле пациентов, отвечающих и не отвечающих на лечение, проанализировали изменения экспрессии транскриптов в масштабе всего генома в биоптатах, взятых у пациентов с ЯК из программы UNIFI, и провели «анализ нижележащих эффектов» (Downstream Effects Analysis) (22) (IPA, Ingenuity) для 30 прогнозирования причинно-следственных связей и биологических процессов, которые значимо активированы у пациентов с высокими оценками обогащения для IL22 ($IL22 \geq 0,25$) по сравнению с пациентами с низкими оценками обогащения для IL22 ($IL22 < 0,25$). В целом, у пациентов с высокими оценками обогащения для IL22 были значимо активированы 245 связанных с болезнью или функциональных аннотаций,

охватывающих различные биологические и воспалительные процессы. Среди них в особенности были активированы и имели наибольшее число зарегистрированных функциональных аннотаций пути, участвующие в миграции иммунных клеток. У пациентов с высокими оценками обогащения для IL22 наиболее высоко ранжированная причинно-следственная сеть, ассоциированная с клеточной миграцией, объединяла 84 узла, кодирующих транскрипты, участвующие в хемотаксисе нейтрофилов, матриксные металлопротеиназы, антимикробные пептиды, рецепторы Fc иммуноглобулинов и белки врожденного иммунного ответа, включая IL1 и IL6, а также молекулы, которые ранее связывали с резистентностью к биологической терапии, такие как TREM1 и онкостатин M.

[00119] Чтобы проверить, какие медиаторы потенциально могли приводить к изменениям транскрипции, наблюдаемым у пациентов с резистентностью к устекинумабу, выполняли «анализ вышележащих регуляторов» (Upstream Regulator Analysis) (IPA, Ingenuity). Этот алгоритм идентифицирует вышележащие медиаторы, которые по прогнозу модулируют экспрессию транскриптов в заданном пользователем наборе данных, используя крупномасштабные причинно-следственные сети. Три (3) наиболее высоко оцениваемых предсказанных вышележащих регулятора изменений экспрессии генов, наблюдаемых в биоптатах толстой кишки пациентов с высокими оценками обогащения для IL22, представляли собой липополисахарид (z-оценка = 8,2, p-значение = 1×10^{-54}), TNF α (z-оценка = 7,2, p-значение = 6×10^{-41}) и IL1 β (z-оценка = 6,9, p-значение = 5×10^{-38}) (ФИГ. 6А). Для измерения биологического влияния этих предсказанных медиаторов проводили «анализ эффектов регуляторов» (Regulator Effects analysis) (Ingenuity IPA); этот алгоритм соединяет активированные регуляторы с нижележащими дифференциально экспрессируемыми генами в наборе данных. Все три наиболее высоко оцененных прогнозируемых вышележащих регулятора имели тесно связанные, перекрывающиеся описывающие механизм действия сети, сходящиеся вокруг активации IL1 β и индукции транскрипционных факторов NFKB1, JUN и RELA (ФИГ. 6Б и ФИГ. 6В).

[00120] Эти данные также дают новые сведения о неожиданных наблюдениях в наборе данных. Первоначально предполагалось, что пациенты с наивысшими оценками обогащения возникающих в ответ на IL22 транскриптов будут благоприятно реагировать на устекинумаб, исходя из представления о том, что у этих пациентов усилена активность оси IL23/IL22 и, следовательно, они с большей вероятностью ответят на блокировку IL23. Однако IL23 является не единственным фактором

стимуляции продукции IL22; другие цитокины, такие как IL1, IL6 и TL1A, могут также инициировать продукцию IL22 (23–26). Самое важное, что хотя было мало различий в экспрессии транскриптов, кодирующих две субъединицы IL23 (IL23A и IL123B, что ожидаемо, учитывая чувствительность зондов, включенных в микромассив Affymetrix), у пациентов с высокими оценками обогащения IL22 наблюдалось значительное увеличение экспрессии других активаторов IL22, и наиболее заметно — *IL1B* (ФИГ. 6В). Одним из возможных объяснений этих наблюдений является то, что блокада IL23 устекинумабом, вероятно, будет неэффективной у пациентов с усиленной экспрессией альтернативных активаторов продукции IL22, например IL1 β , и это согласуется с возможностью того, что IL1 β является важным фактором резистентности к устекинумабу, запуская активацию регулируемых IL22 путей IL23-независимым образом.

Пример 3. IL22 регулирует провоспалительные транскрипционные модули, участвующие в рекрутинге лейкоцитов, опознавании микроорганизмов и индукции врожденного и адаптивного иммунитета

[00121] Данные подразумевают, что IL22 потенциально вовлечен в опосредование вредных транскрипционных программ в эпителиальных клетках толстой кишки, и что пациенты с наибольшей величиной экспрессии возникающих в ответ на IL22 транскриптов, вероятно, будут резистентными к терапии устекинумабом. Для дальнейшего понимания потенциальных патогенных механизмов, опосредованных IL22, был проведен более подробный анализ индуцированных IL22 транскрипционных изменений в органоидах толстой кишки как на уровне транскриптов, так и на уровне сигнальных путей. Также сравнили IL22-опосредованную регуляцию эпителия с изменениями, вызванными другими цитокинами, уровни которых повышены в слизистой оболочке при ЯК, включая интерферон- γ (IFN γ), IL17A, IL13 и TNF α . Анализ канонических путей для регулируемой IL22 транскрипционной программы подтвердил активацию сигнализации IL22, а также продемонстрировал сильную активацию других биологических путей, включая сигнализацию триггерного рецептора 1, экспрессируемого на миелоидных клетках (TREM1), ответ острой фазы, активацию инфламмасом, сигнализацию Toll-подобного рецептора, активацию пути Th17 и сигнализацию notch (ФИГ. 7А). Эти пути были в основном провоспалительными. Например, TREM1 представляет собой провоспалительный медиатор, который модулирует аутофагию и стресс эндоплазматического ретикулума (ER) и играет функционально важную роль в доклинических моделях ВЗК (27). Также

прогнозируется, что интерлейкин 22 делит регуляторный контроль ключевых транскриптов, участвующих в транскрипционных программах, с другими основными провоспалительными цитокинами, наиболее заметно с $IFN\gamma$, онкостатином М и $TNF\alpha$ (ФИГ. 7А).

5 [00122] Для дальнейшего изучения перекрестной регуляции воспалительных путей в эпителии толстой кишки оценивали изменения транскрипции, индуцированные IL22, по сравнению с транскрипционными программами, регулируемые другими связанными с болезнью цитокинами (а именно: фактором некроза опухоли альфа — $TNF\alpha$, IL13, интерфероном гамма — $IFN\gamma$ и интерлейкином 17А — IL17А). Из
10 1251 транскрипта, регулируемого IL22, 322 (26%) регулировались только IL22, тогда как 1573 (74%) дополнительно регулировались другими цитокинами. На уровне транскриптов наибольшая степень перекрывания наблюдалась между IL22 и $IFN\gamma$ (ФИГ. 7Б). Наблюдалось существенное перекрывание между транскриптами, регулируемые IL22, и транскриптами, регулируемым TNF и IL17А. И наоборот,
15 наблюдали относительно низкую корегуляцию транскриптов, индуцированных IL22 и IL13. Аналогичная картина наблюдалась на уровне биологических сигнальных путей. Большинство канонических путей, регулируемых IL22, также регулируются $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, в то время как перекрывание с путями, регулируемые IL13, невелико (ФИГ. 7В).

20 [00123] Анализ причинно-следственных сетей выявил существенную активацию сигнальных путей миграции клеток в обработанных IL22 органоидах, наиболее заметно — участвующих в рекрутировании нейтрофилов. Анализ главных молекулярных и клеточных функций, связанных с изменениями экспрессии генов, индуцированными IL22, подтвердил очень важную связь с движением клеток, которое
25 было наиболее значимо ассоциированной аннотацией. Другие аннотации включали в себя молекулярный транспорт и метаболизм липидов.

[00124] Для дополнительного анализа механизмов опосредованной цитокинами регуляции молекул клеточной миграции, вырабатываемых эпителиальными клетками толстой кишки, был проведен интегрированный анализ того, как различные значимые
30 для ВЗК цитокины влияют на экспрессию различных хемокинных модулей. Каждый исследуемый цитокин обеспечивал регуляцию уникального паттерна экспрессии хемокинов (ФИГ. 7Г). IL22 преимущественно усиливал экспрессию активного в отношении нейтрофилов семейства хемокинов CXC — *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL4*, *CXCL5*, *CXCL6* и *CXCL8*, и эта функция была тесно связана с IL17А. $IFN\gamma$ сильно

повышал экспрессию *CXCL9* и *CXCL10*, в то время как *IL13* был единственным цитокином, сильно повышающим экспрессию активных в отношении эозинофилов хемокинов *CCL24* и *CCL26*. С учетом общей для *IL22* и *IL17A* регуляции активных в отношении нейтрофилов хемокинов, дополнительно исследовали возможное

5 взаимодействие этих 2 цитокинов, оценивая изменения экспрессии генов в органоидах из ткани толстой кишки, обработанных комбинацией *IL17A* и *IL22*. Вместе *IL17A* и *IL22* проявляли синергетические эффекты индукции активных в отношении нейтрофилов хемокинов семейства СХС (ФИГ. 7Д).

[00125] Гипотезу о том, что вырабатываемые эпителиальными клетками,

10 регулируемые *IL22*, активные в отношении нейтрофилов хемокины функционально важны для патогенеза ЯК, дополнительно подтверждает наблюдавшееся значимое повышение экспрессии хемокинов семейства СХС в толстой кишке у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми субъектами в контрольных группах в 2 независимых крупных наборах данных (ФИГ. 7Е и 7Ж). Кроме того, наблюдали значимую

15 положительную корреляцию между оценкой обогащения для *IL22* и обогащением активных в отношении нейтрофилов хемокинов семейства СХС (ФИГ. 7З).

Пример 4. Опосредованная *IL22* перестройка транскриптома эпителия толстой кишки является консервативной у разных биологических видов на генном уровне и на уровне сигнальных путей

20 [00126] Далее было исследовано, была ли функционально значимой для колита опосредованная *IL22* регуляция экспрессии хемокинов, активных в отношении нейтрофилов. Сначала оценили, является ли опосредованная *IL22* регуляция функции эпителия толстой кишки у человека консервативной для разных биологических видов. Сравнение дифференциально экспрессируемых генов и биологических путей,

25 индуцированных *IL22* в человеческих и мышинных колоноидах, продемонстрировало значимую корреляцию как на уровне транскриптов ($r^2 = 0,67$, $p < 0,0001$), так и на уровне сигнальных путей ($r^2 = 0,674$ и $p < 0,0001$). В мышинных органоидах из ткани толстой кишки *IL22* селективно индуцировал экспрессию активных в отношении нейтрофилов хемокинов *Cxcl1*, *Cxcl3* и *Cxcl5*, не влияя на экспрессию других

30 хемокинов семейства СХС. В случае семейства хемокинов СС наблюдали вызванную *IL22* индукцию *Ccl7* и слабую индукцию *Ccl2*, без влияния или с незначительным влиянием на другие члены семейства СС. Эти результаты проверили с использованием ПЦР в реальном времени, которая подтвердила время- и дозозависимую индукцию транскриптов хемокинов семейства СХС. В человеческих колоноидах наблюдали, что

IL22 индуцировал экспрессию *Cxcl1* и *Cxcl5*, и его действие синергетически усиливалось IL17A. Эти наблюдения были подтверждены на уровне белка путем измерения продукции хемокинов в супернатантах мышечных органоидов из тканей толстой кишки, культивированных с рекомбинантными мышечными цитокинами.

5 [00127] Также изучили, происходит ли обогащение образующихся в ответ на IL22 транскриптов в толстой кишке, на мышечных моделях колита. Анализ GSVA продемонстрировал значимое обогащение отвечающего на мышечный IL22 транскрипционного модуля в 6 различных моделях колита. Аналогично наблюдениям, сделанным при ЯК у человека, наблюдалось значимое повышение экспрессии активных в отношении нейтрофилов хемокинов *Cxcl1*, *Cxcl2*, *Cxcl3* и *Cxcl5* во всех
10 исследованных моделях колита, и это указывает на то, что данный базовый хемокиновый модуль является консервативным при развитии колита у разных видов животных.

15 **Пример 5. IL22 является функционально важным регулятором рекрутинга нейтрофилов при хроническом колите**

[00128] Далее изучили функциональную значимость индуцированной IL22 регуляции активных в отношении нейтрофилов хемокинов *in vivo*. У мышей *Tbx21^{-/-} Rag2^{-/-}* Ulcerative Colitis (TRUC) развивается хронический зависимый от микробиоты колит с важными параллелями с человеческим ЯК. У этих мышей развивается хронический
20 дистальный колит, который зависит от IL23 и TNF (28, 29). Активные в отношении нейтрофилов хемокины были одними из имевших наиболее повышенные уровни транскриптов в толстой кишке мышей TRUC (*Cxcl5* стоял на 2-м месте, а *Cxcl1* на 11-м месте среди транскриптов с наиболее высокой экспрессией по всему геному). Чтобы проверить функциональную роль IL22 в регуляции активных в отношении
25 нейтрофилов хемокинов, у мышей TRUC нейтрализовали, генетически разрушали IL22 или вводили рекомбинантный IL22. В согласии с тем, что IL22 является важным регулятором хемотаксиса нейтрофилов в толстой кишке, введение нейтрализующего моноклонального антитела (мАТ) к IL22 или генетическая делеция IL22 приводили к значимой потере экспрессии *Cxcl1* и *Cxcl5* и значимому снижению количества
30 нейтрофилов, накапливающихся в толстой кишке. Более того, введение рекомбинантного (r)IL22 восстанавливало экспрессию *Cxcl1* и *Cxcl5* и восстанавливало повышенный рекрутинг нейтрофилов в толстой кишке мышей TRUC *Il22^{-/-}*.

Функциональное влияние этой оси также исследовали путем оценки активности заболевания. Нейтрализация IL22 или делеция *Il22* зародышевой линии

ассоциировались со значимым уменьшением признаков заболевания, включая снижение оценок колита и уменьшение массы толстой кишки, тогда как введение IL22 восстанавливало колит у мышей *TRUC IL22^{-/-}*, которые в противном случае заболевания не имели.

- 5 [00129] Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC) группы 3 являются ведущими продуцентами IL17 и IL22 при заболевании у мышей *TRUC*. Поэтому ILC группы 3 из толстой кишки мышей *TRUC* и *TRUC IL22^{-/-}* очищали и культивировали совместно с мышиными органоидами из ткани толстой кишки. В отличие от ILC3 с достаточной продукцией IL22 , которые индуцировали экспрессию *Cxcl1* и *Cxcl5* в
- 10 органоидах из ткани толстой кишки, индукция этих хемокиновых транскриптов была значимо снижена в органоидах из ткани толстой кишки, культивируемых совместно с ILC3, дефицитными по IL22 .
- [00130] Функциональную значимость рекрутирования нейтрофилов дополнительно проверяли блокированием CXCR2, общего экспрессируемого нейтрофилами рецептора
- 15 для активных в отношении нейтрофилов хемокинов семейства CXC, включая CXCL1 и CXCL5. Введение *in vivo* мАТ к CXCR2 мышам *TRUC* значимо уменьшало накопление нейтрофилов в толстой кишке и значимо ослабляло заболевание *TRUC*. В совокупности эти данные подтверждают представление о том, что опосредованная IL22 индукция активных в отношении нейтрофилов хемокинов, включая CXCL1 и CXCL5,
- 20 функционально важна при рекрутировании CXCR2⁺ нейтрофилов, и этот путь играет важную роль в патогенезе колита.

Пример 6. IL22 -опосредованная индукция активных в отношении нейтрофилов хемокинов в эпителиальных клетках толстой кишки зависит от сигнализации STAT3

- 25 [00131] Далее было решено определить сигнальные пути, необходимые для IL22 -опосредованной индукции экспрессии активных в отношении нейтрофилов хемокинов. В кишечном эпителии связывание IL22 с его специфическим рецептором запускает активацию различных сигнальных путей, включая пути STAT3, STAT1 и MAP-киназ, таких как MAP3K8 (30–33). Действительно, при анализе причинно-следственных сетей
- 30 для индуцированных IL22 изменений транскрипции в органоидах из ткани толстой кишки, в дополнение к идентификации активных в отношении нейтрофилов хемокинов, путь «рекрутирования фагоцитов» дополнительно вовлекает в сеть STAT3 и MAP3K8. Иммунологическое окрашивание подтвердило иммунореактивность в отношении IL22RA1 в эпителии толстой кишки у пациентов с активным ЯК. В

согласии с тем, что STAT3 и MAP3K8 играют важную роль в сигнализации в эпителии при ЯК, у пациентов с активным ЯК также наблюдали значимое иммуноокрашивание на pSTAT3 и MAP3K8 в эпителиальном компартменте, а также в иммунных клетках собственной пластинки.

5 [00132] Для изучения необходимости сигнальных путей STAT3 и MAP3K8 для регулируемой IL22 индукции хемокинов семейства CXС в органоидах из ткани толстой кишки получали колоноиды из мышей с эпителио-специфической делецией Stat3 (мыши *Villin-Cre* x *Stat3^{fl/fl}* — далее именуются *Stat3^{ΔIEL}*) и из мышей с делецией MAP3K8 зародышевой линии. В отличие от органоидов из ткани толстой кишки от контрольных мышей (*Stat3^{fl/fl}*), где IL22-опосредованная индукция *Cxcl5* сохранялась, в 10 органоидах из мышей *Stat3^{ΔIEL}* индукции *Cxcl5* отмечено не было. Напротив, в колоноидах *Map3k8^{-/-}* IL22-опосредованная индукция *Cxcl5* сохранялась. Аналогичные результаты наблюдали при использовании фармакологического ингибирования STAT3, которое значимо подавляло как базовую (ингибирование на 44%), так и 15 индуцированную IL22 (ингибирование на 40%) экспрессию *Cxcl1* в органоидах из ткани толстой кишки.

[00133] Чтобы дополнительно изучить зависимость индукции хемокинов семейства CXС от активации STAT3 в эпителии толстой кишки в контексте колита, были проанализированы полногеномные изменения в эпителиальном компартменте при DSS- 20 индуцированном колите с использованием данных по микромасссивам, доступных из ранее опубликованного исследования (30). В этом исследовании профилирование экспрессии генов проводили на очищенных эпителиальных клетках толстой кишки из мышей *Stat3DIL*, контрольных мышей и мышей после индукции колита.

Чувствительные к STAT3 гены определяли как транскрипты с повышенной 25 экспрессией в эпителиальных клетках контрольных мышей, экспрессия которых не повышалась в эпителии толстой кишки мышей с эпителио-специфическим генетическим разрушением STAT3. У мышей *Stat3^{ΔIEL}* наблюдалось отсутствие повышения экспрессии нескольких канонических генов, регулируемых IL22, например *Reg3b*, *Reg3g*, *Fut2* и *Socs3*, что согласуется с необходимостью STAT3 для индукции 30 этих транскриптов в эпителии. Кроме того, в согласии с наблюдениями *in vitro*, в эпителии толстой кишки мышей *Stat3^{ΔIEL}* также не повышалась экспрессия *Cxcl1* и *Cxcl5*. В совокупности эти данные указывают на то, что STAT3 необходим *in vivo* для индукции активных в отношении нейтрофилов хемокинов семейства CXС.

Пример 7. Определение транскрипционных сетей, отвечающих на цитокины тканеспецифическим образом: IL22 и колоноиды человека

[00134] Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на общую субъединицу цитокинов IL12/IL23, называемую IL12p40. Было показано, что он эффективен как при болезни Крона, так и при язвенном колите. Считается, что его эффективность опосредована блокированием эффектов IL12, IL23 и нижележащих цитокинов, а именно интерферона гамма (IFN γ), IL17A и IL22. В то время как IFN γ и IL17A представляют собой плейотропные цитокины, IL22 считается нацеленным только на эпителий в кишечнике человека.

[00135] Была выдвинута гипотеза, что ответ на устекинумаб при ВЗК может быть спрогнозирован путем измерения влияния IL22 на ткань толстой кишки человека. Для проверки этой гипотезы получали органоиды из ткани толстой кишки человека от здоровых добровольцев в контрольной группе (n = 5) в лаборатории KCL в Великобритании. Органоиды из ткани толстой кишки человека обрабатывали IL22, а затем экстрагировали из органоидов РНК. Далее проводили секвенирование всего транскриптома при помощи секвенирования следующего поколения с использованием РНК. Путем сравнения с необработанными (контрольными) органоидами, PP и NP определили транскриптомную сигнатуру IL22 в эпителиальных клетках толстой кишки человека. Исследовали прогностическое значение сигнатуры IL22 при прогнозировании ответа на устекинумаб, и было обнаружено, что когда транскрипционная сигнатура IL22 не была сильно обогащена (активирована) в ткани пациентов с ВЗК до начала введения лекарственного средства, пациенты имели гораздо более эффективный ответ на устекинумаб (**ФИГ. 8А–8Б**).

[00136] Используя алгоритм и данные клинического исследования устекинумаба, было продемонстрировано, что для прогнозирования ответа на устекинумаб достаточно 14 транскрипционных маркеров (**ФИГ. 9**).

[00137] Специалистам в данной области будет понятно, что в варианты осуществления, описанные выше, можно вносить изменения без отступления от общей концепции изобретения. Таким образом, следует понимать, что данное изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, но предполагается, что оно охватывает модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения, определяемых настоящим описанием.

[00138] Все документы, процитированные в настоящем документе, включены путем ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования ответа на схему лечения воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает в себя этапы, на которых:

- a. получают пробу от субъекта;
- b. приводят пробу в контакт с панелью биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из трансклутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2В), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина А1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5);
- c. анализируют паттерн панели биомаркеров для определения оценки обогащения для пробы, причем оценка обогащения меньше нуля указывает на то, что у субъекта с большей вероятностью будет отмечаться ответ на схему лечения, чем у субъекта с оценкой обогащения, превышающей нуль;
- d. определяют, следует ли лечить субъекта по схеме лечения, на основе оценки обогащения, при этом оценка меньше нуля указывает на лечение субъекта и оценка больше нуля указывает на отказ от лечения субъекта; и
- e. лечат или отказываются лечить субъекта на основании оценки.

2. Способ по п. 1, причем воспалительное заболевание кишечника выбрано из язвенного колита или болезни Крона.

3. Способ по п. 2, причем воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.

4. Способ по п. 1, причем стадия приведения в контакт включает в себя приведение проб в контакт с отдельным набором зондов, соответствующих панели биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из трансклутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274

(CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2В), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина А1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).

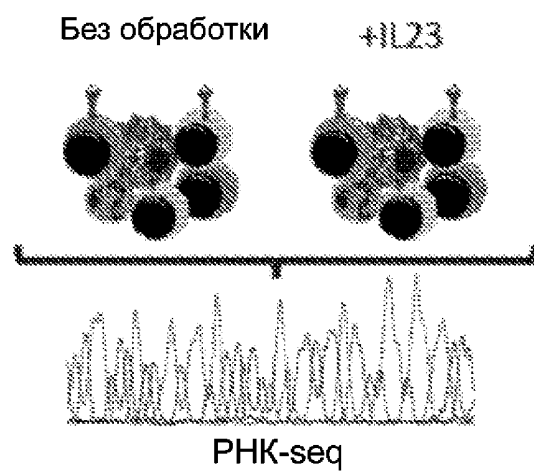
- 5 5. Способ по п. 1, причем панель биомаркеров содержит биомаркеры трансклутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофан-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2В), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина А1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5).
- 10 6. Способ по п. 5, причем проба представляет собой пробу ткани или пробу крови.
- 15 7. Способ по п. 6, дополнительно включающий введение субъекту терапевтического агента для лечения или предотвращения воспалительного заболевания кишечника.
8. Способ по п. 7, причем терапевтический агент представляет собой антитело к IL12/23p40 или его фрагмент, выбранные из группы, состоящей из: (а) антитела,
 - 20 содержащего переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, причем переменная область тяжелой цепи содержит определяющую комплементарность область тяжелой цепи 1 (CDRH1) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1; CDRH2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2 и CDRH3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, при
 - 25 этом переменная область легкой цепи содержит определяющую комплементарность область легкой цепи 1 (CDRL1) с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, CDRL2 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 5 и CDRL3 с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 6; (b) антитела, содержащего аминокислотную последовательность переменного домена тяжелой цепи SEQ ID NO:
 - 30 7 и аминокислотную последовательность переменного домена легкой цепи SEQ ID NO: 8; и (c) антитела, содержащего аминокислотную последовательность тяжелой цепи SEQ ID NO: 10 и аминокислотную последовательность легкой цепи SEQ ID NO: 11.
 9. Способ по п. 8, причем антитело к IL12/23p40 представляет собой устекинумаб.

10. Набор для прогнозирования ответа на схему лечения воспалительного заболевания кишечника у субъекта, содержащий:

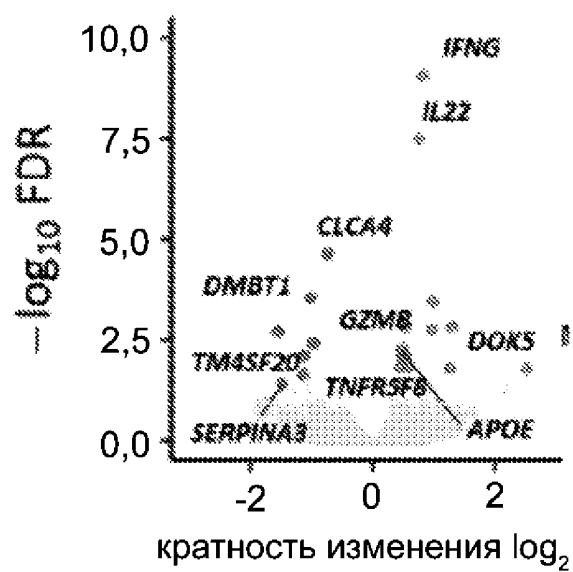
- а) отдельный набор зондов, способный обнаруживать панель биомаркеров, содержащую по меньшей мере пять, например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из трансглутаминазы 2 (TGM2), TRAF-взаимодействующего белка с forkhead-ассоциированным доменом (TIFA), карбоангидразы 4 (CA4), 2'-5'-олигоаденилатсинтетазы 2 (OAS2), фактора роста фибробластов 17 (FGF17), триптофанил-тРНК-синтетазы (WARS), молекулы CD274 (CD274), синаптического везикулярного гликопротеина-2В (SV2В), дефензина бета-1 (DEFB1), аннексина А1 (ANXA1), белка, подобного интерферон-индуцированному белку 44 (IFI44L), субъединицы альфа-2 рецептора интерлейкина 13 (IL13RA2), убиквитина D (UBD) и белка 5, содержащего домен LY6/PLAUR (LYPD5); и
- б) инструкции по применению.

11. Набор по п. 10, причем воспалительное заболевание кишечника выбрано из язвенного колита или болезни Крона.

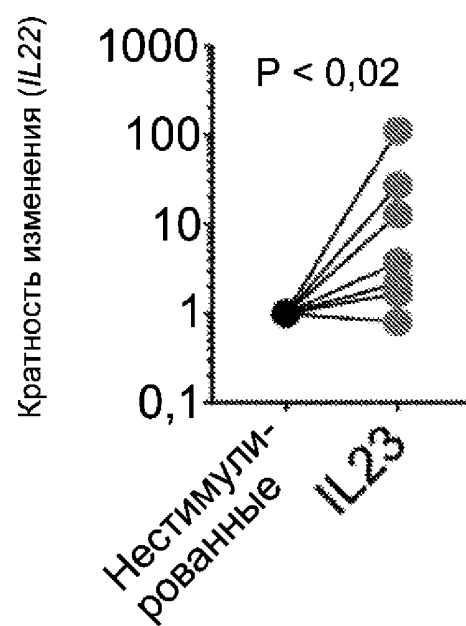
12. Набор по п. 11, причем воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит.



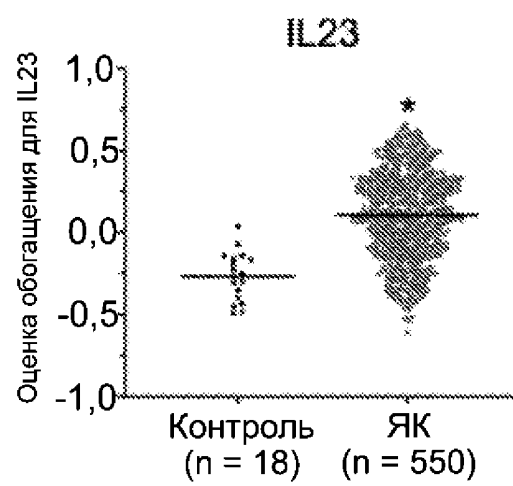
ФИГ. 1А



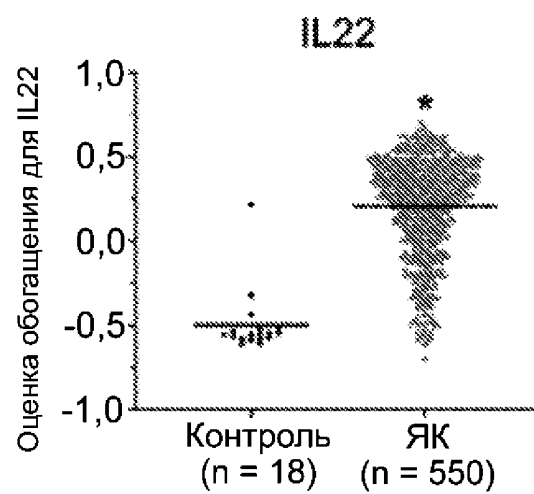
ФИГ. 1Б



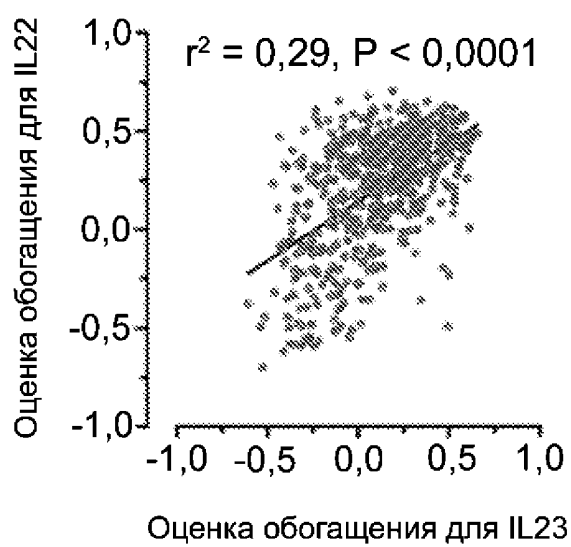
ФИГ. 2



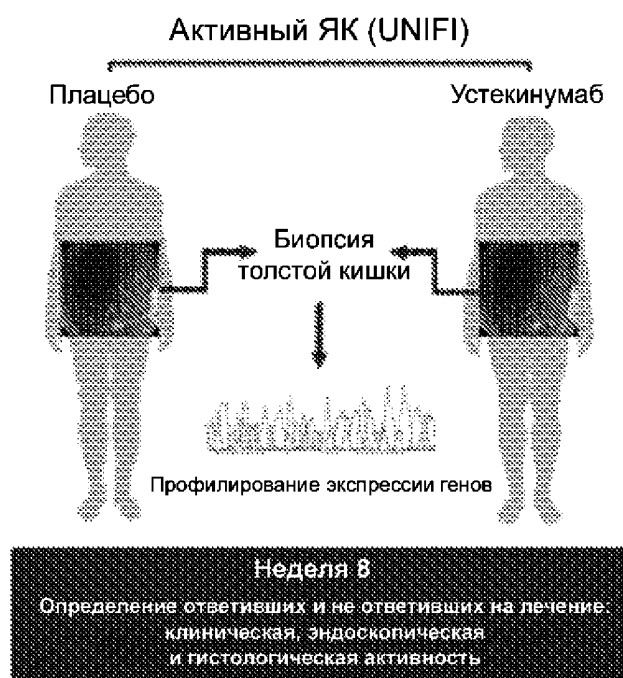
ФИГ. 3А



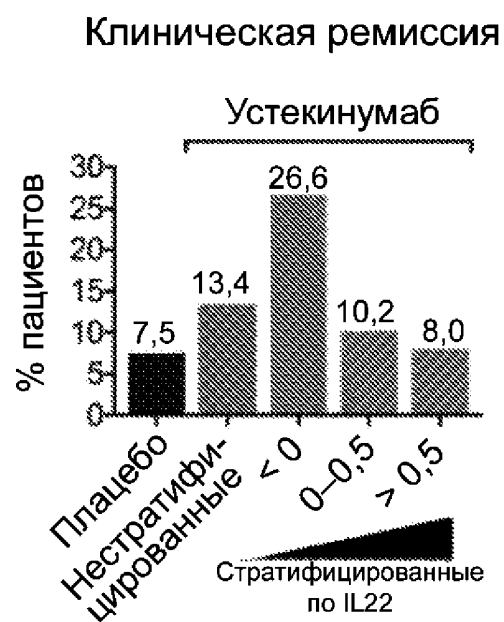
ФИГ. 3Б



ФИГ. 3В

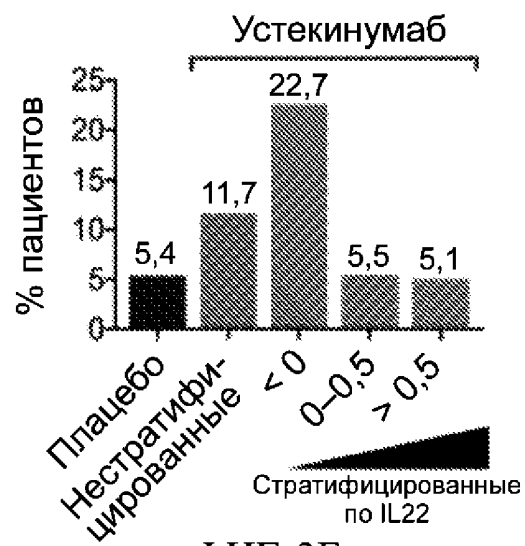


ФИГ. 3Г

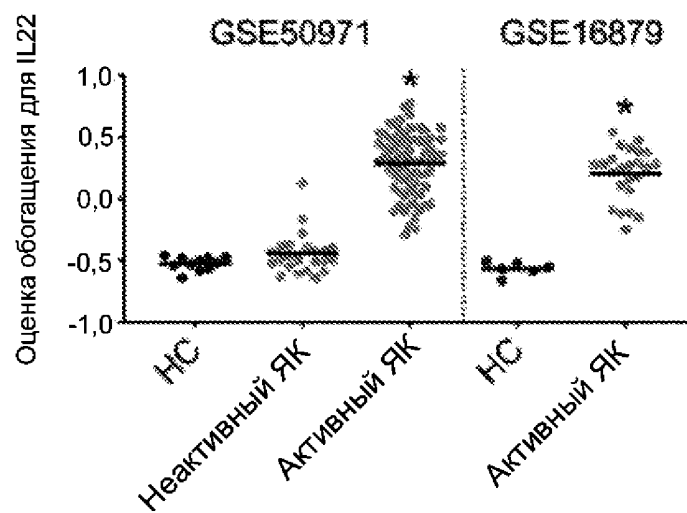


ФИГ. 3Д

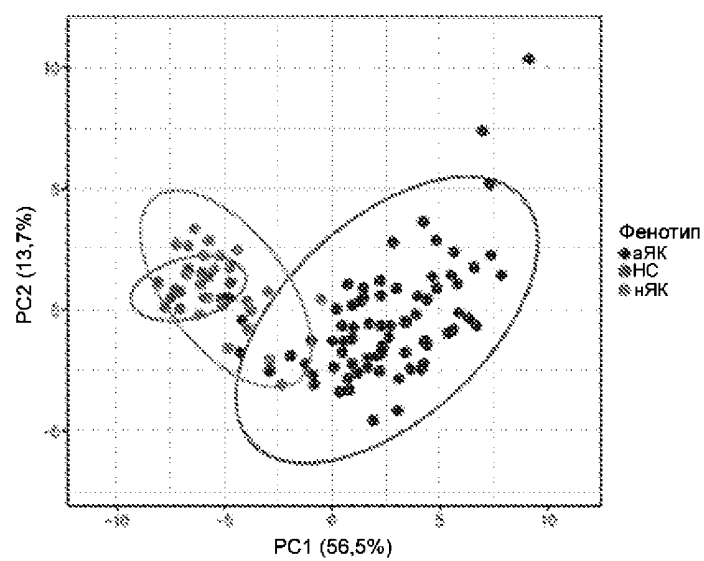
Глубокая ремиссия



ФИГ. 3Е

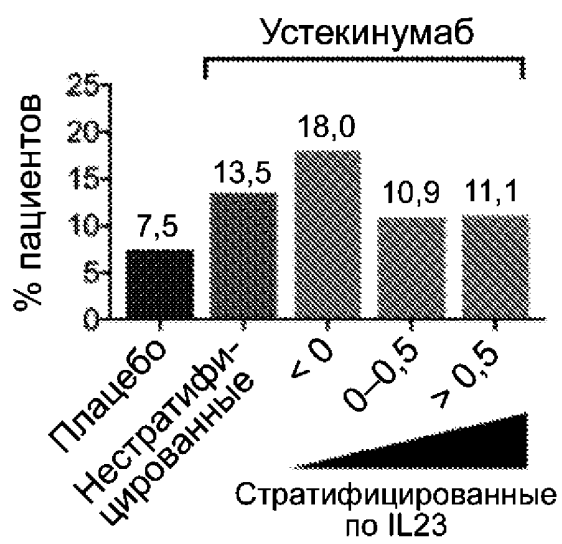


ФИГ. 4А

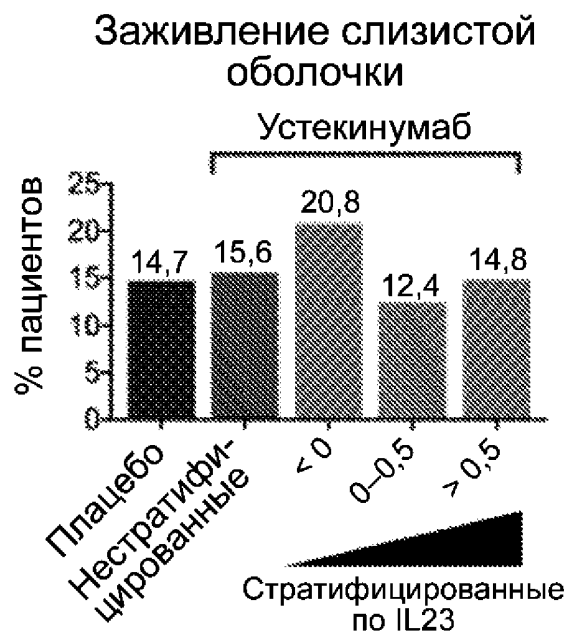


ФИГ. 4Б

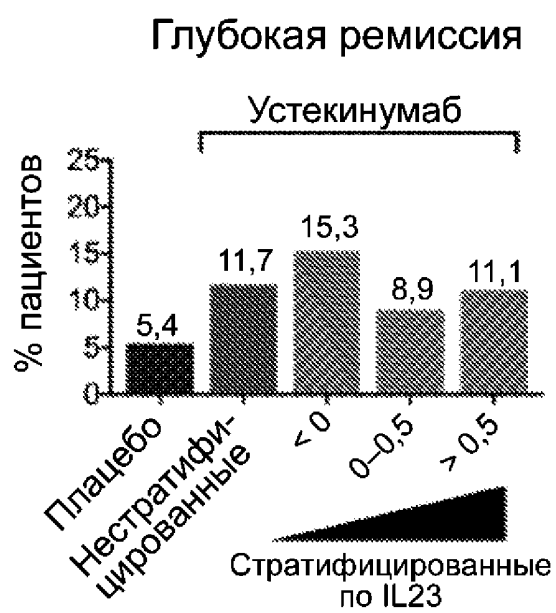
Клиническая ремиссия



ФИГ. 5А

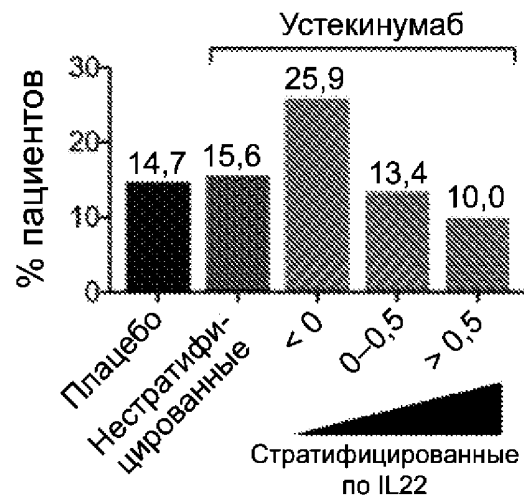


ФИГ. 5Б

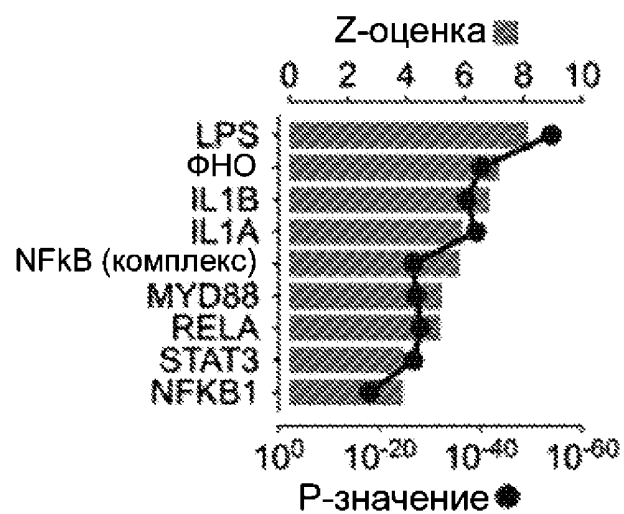


ФИГ. 5В

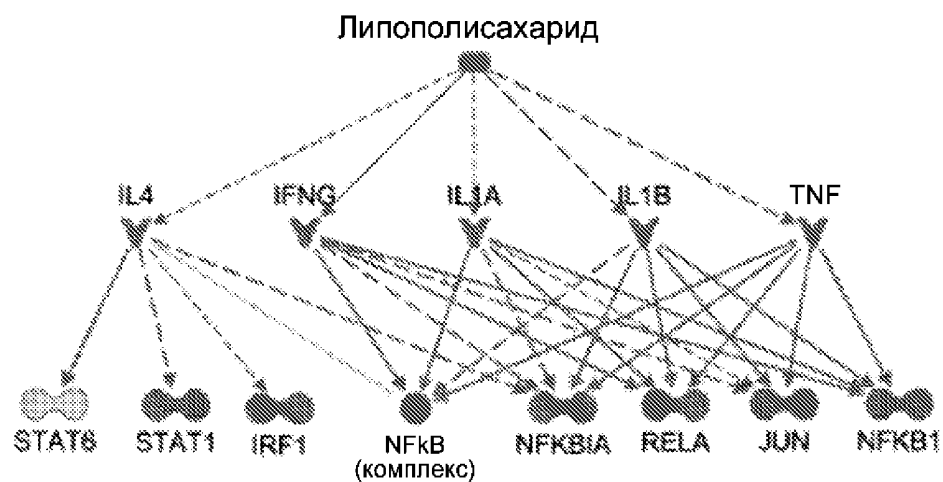
Заживление слизистой оболочки



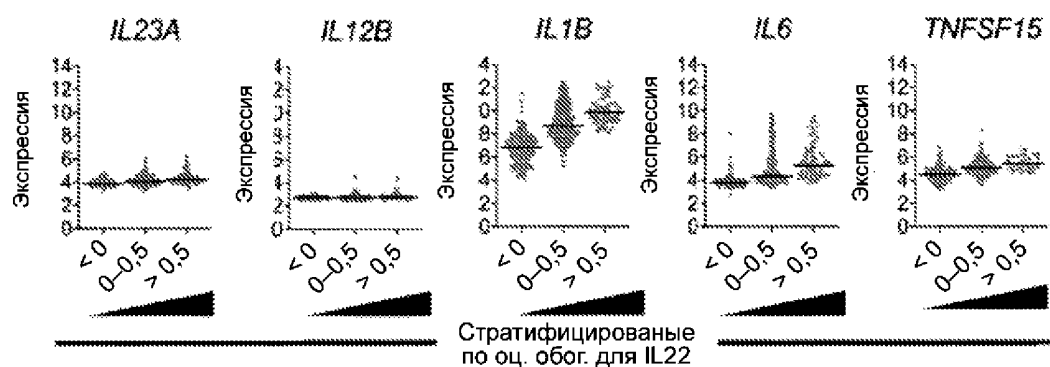
ФИГ. 5Г



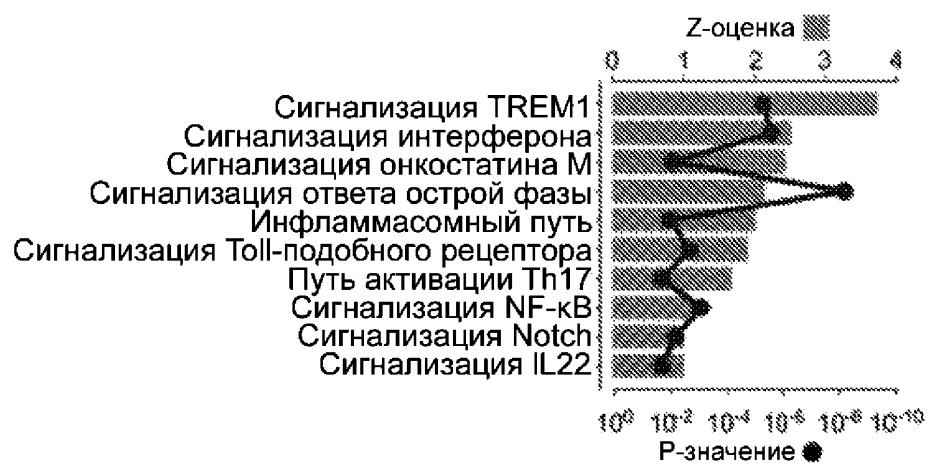
ФИГ. 6А



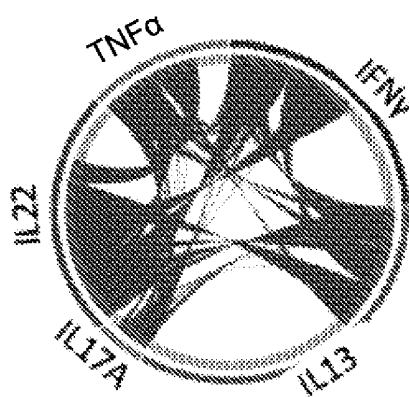
ФИГ. 6Б



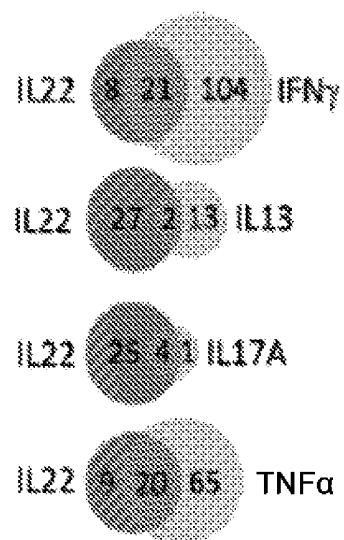
ФИГ. 6В



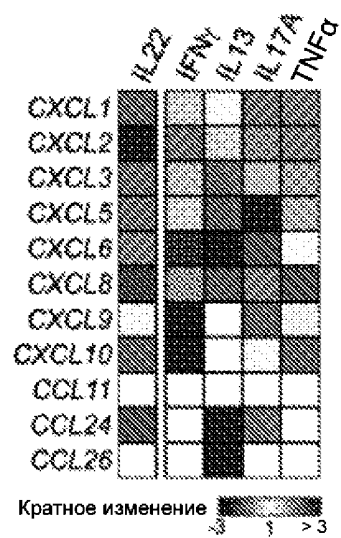
ФИГ. 7А



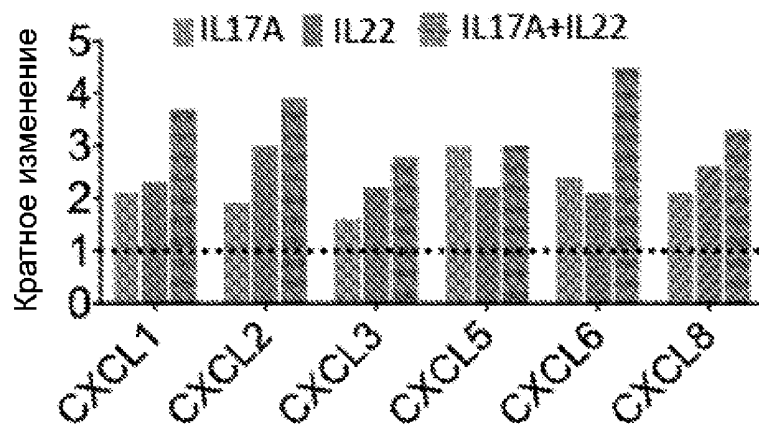
ФИГ. 7Б



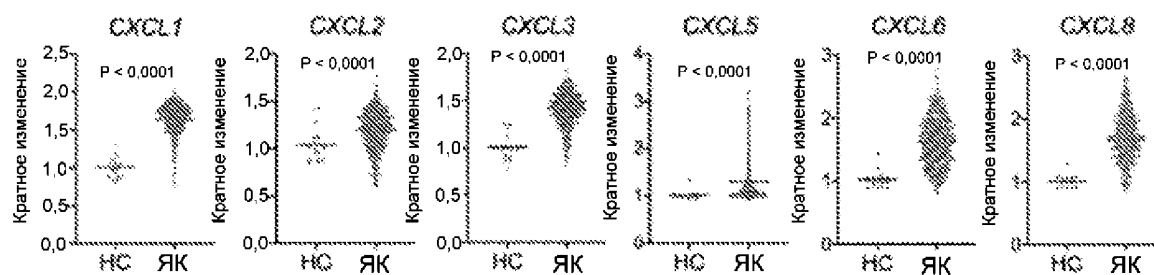
ФИГ. 7В



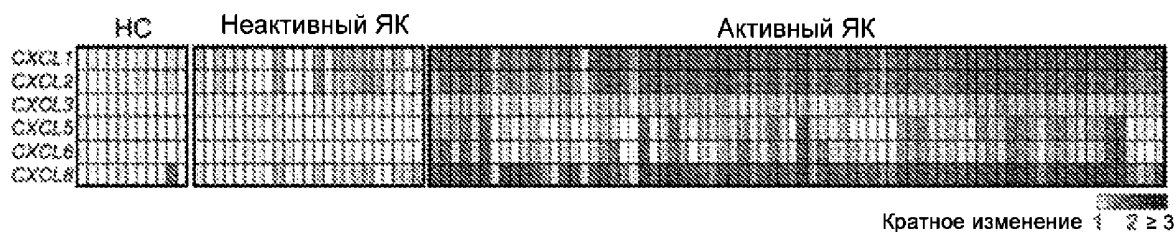
ФИГ. 7Г



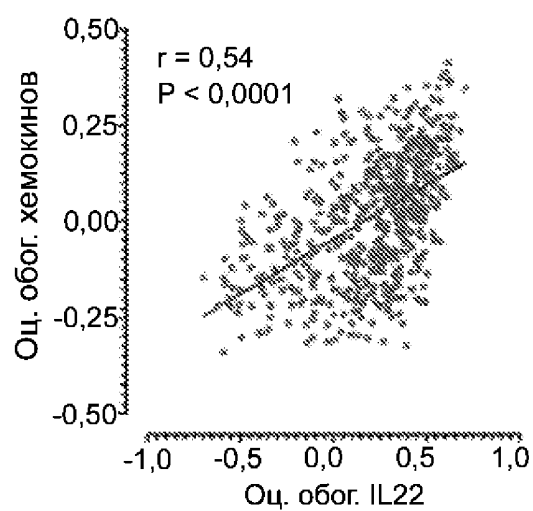
ФИГ. 7Д



ФИГ. 7Е

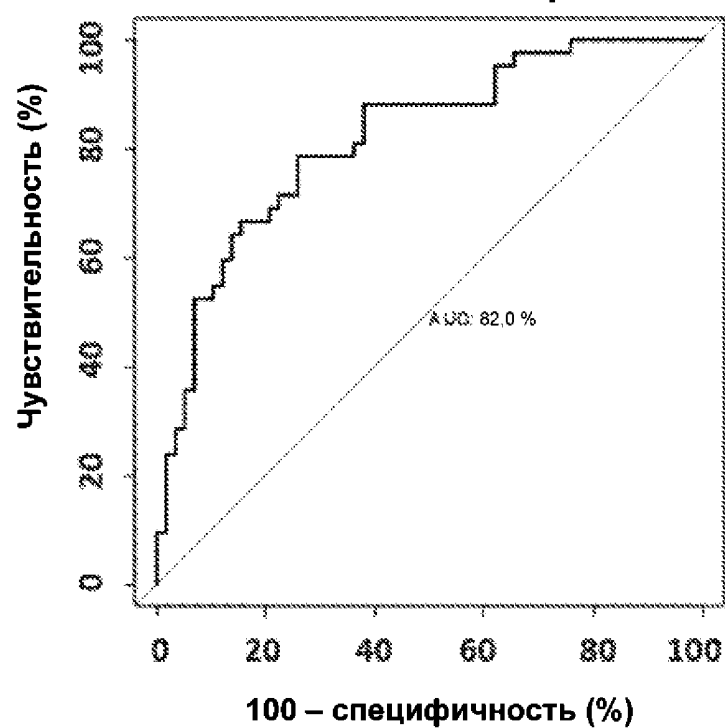


ФИГ. 7Ж



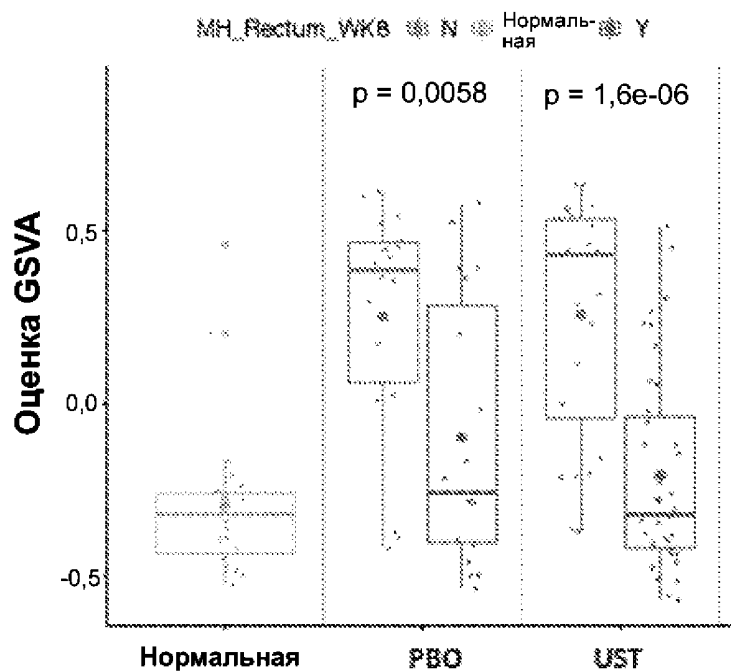
ФИГ. 73

Сигнатура из 50 первых транскриптов в списке после воздействия IL22 позволяет прогнозировать изъязвление слизистой прямой кишки

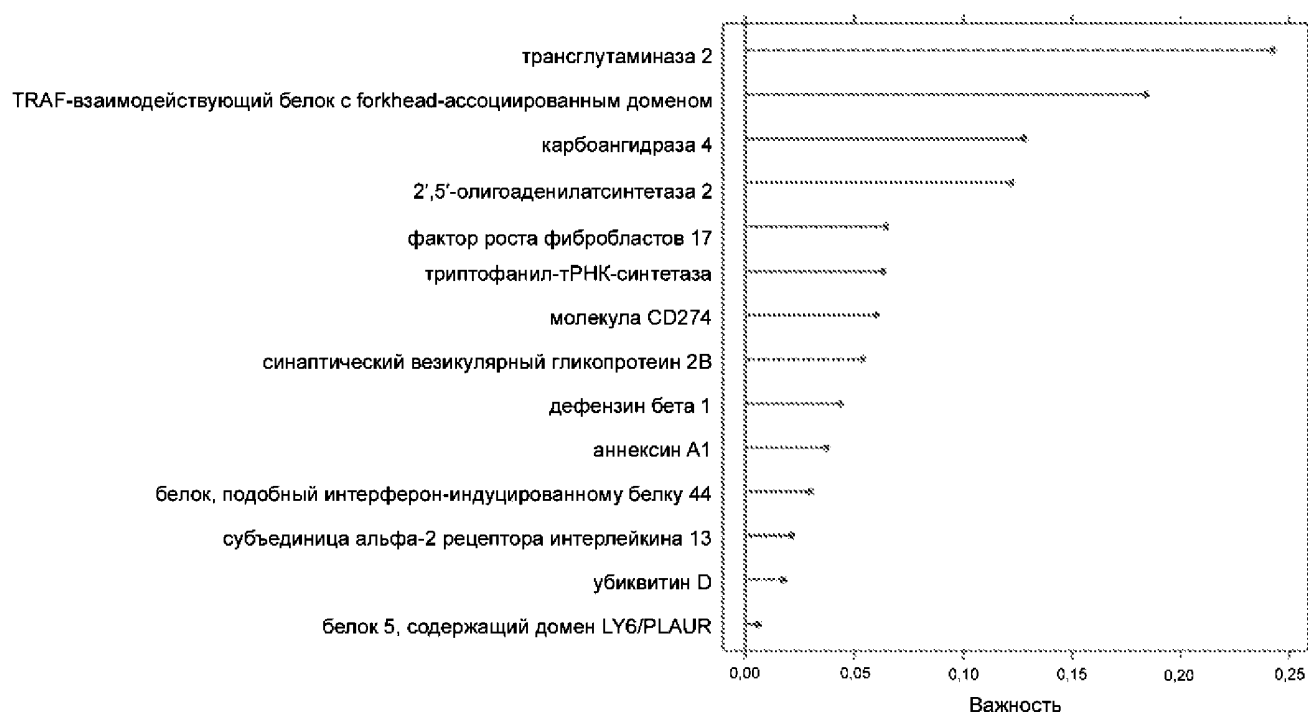


ФИГ. 8А

Оценка сигнатуры из 50 первых транскриптов
в списке после воздействия IL22
в прямой кишке на исходном уровне



Обработка
ФИГ. 8Б



ФИГ. 9