(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109999037 A
(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201910346412.3

(22)申请日 2018.02.21

(30)优先权数据
62/461,602 2017.02.21 US
62/507,749 2017.05.17 US
62/519,819 2017.06.14 US
15/820,157 2017.11.21 US
15/820,012 2017.11.21 US
62/596,653 2017.12.08 US

(62)分案原申请数据
201880002051.4 2018.02.21

(71)申请人 库拉肿瘤学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安东尼奥·瓜尔贝托
凯瑟琳·罗斯·肖尔兹

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 贺淑东

(51)Int.Cl.
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

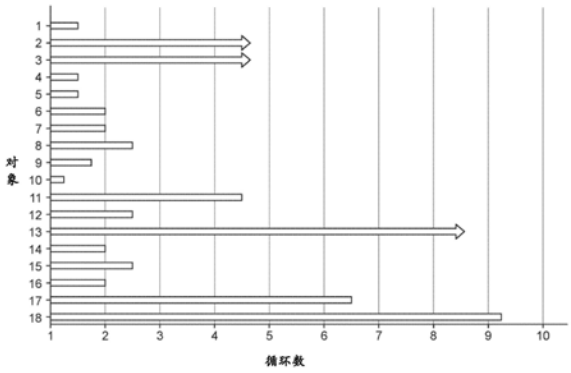
权利要求书1页 说明书63页 附图16页

(54)发明名称

使用法尼基转移酶抑制剂治疗癌症的方法

(57)摘要

本发明涉及癌症疗法领域。具体地，提供了使用法尼基转移酶抑制剂(FTI)治疗癌症，例如，外周T细胞淋巴瘤(“PTCL”)的方法，其包括基于基因表达特征确定所述对象是否可能对FTI治疗起反应。



CN 109999037 A

1.治疗对象中血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AITL)的方法,其包括向所述对象施用治疗有效量的替吡法尼。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述AITL是复发性或难治性AITL。

3.根据权利要求1所述的方法,其中根据所述对象具有显示出AITL组织学的肿瘤,对所述对象选择性施用替吡法尼。

4.根据权利要求3所述的方法,其中所述AITL组织学的特征在于肿瘤细胞成分。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述肿瘤细胞成分包括来源于滤泡辅助性T细胞的多形中型赘生性细胞。

6.根据权利要求3所述的方法,其中所述AITL组织学的特征在于非肿瘤细胞成分。

7.根据权利要求6所述的方法,其中所述非肿瘤细胞成分包括突出的树枝状血管。

8.根据权利要求7所述的方法,其中所述非肿瘤细胞成分包括滤泡树突状细胞的增殖。

9.根据权利要求8所述的方法,其中所述非肿瘤细胞成分包括分散的EBV阳性B细胞胚细胞。

10.根据权利要求1所述的方法,其中所述具有AITL的对象为诊断患有AITL。

11.根据权利要求10所述的方法,其中诊断患有AITL包括非肿瘤成分的显像。

12.根据权利要求10所述的方法,其中诊断患有AITL包括内皮细胞小静脉增殖的显像。

13.根据权利要求10所述的方法,其中诊断患有AITL包括检测以下肿瘤标志物中的一种或多种的存在:CXCL13、CD10、PD1和BCL6。

14.根据权利要求1所述的方法,其中口服、肠胃外、直肠或局部施用替吡法尼。

15.根据权利要求1所述的方法,其中以0.05-500mg/kg体重的剂量施用替吡法尼。

16.根据权利要求1所述的方法,其中每天施用两次替吡法尼。

17.根据权利要求1所述的方法,其中以200-1200mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

18.根据权利要求17所述的方法,其中以100mg、200mg、300mg、400mg、600mg、900mg或1200mg的剂量,每天施用两次替吡法尼。

19.根据权利要求1所述的方法,其中在28-天治疗循环中的第1-7天和第15-21天施用替吡法尼。

20.根据权利要求1所述的方法,其中在28-天治疗循环中的第1-21天施用替吡法尼。

21.根据权利要求1所述的方法,其中在28-天治疗循环中的第1-7天施用替吡法尼。

22.根据权利要求21所述的方法,其中以900mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

23.根据权利要求21所述的方法,其中以600mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

24.根据权利要求21所述的方法,其中以400mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

25.根据权利要求21所述的方法,其中以300mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

26.根据权利要求21所述的方法,其中以200mg的剂量每天施用两次替吡法尼。

27.根据权利要求1所述的方法,其中在辐射之前、期间或之后施用替吡法尼。

28.根据权利要求1所述的方法,还包括施用治疗有效量的第二活性剂或支持护理疗法。

29.根据权利要求26所述的方法,其中所述第二活性剂是组蛋白去乙酰化酶、抗叶酸剂或者化疗。

30.根据权利要求1所述的方法,其由向所述对象施用治疗有效量的替吡法尼组成。

使用法尼基转移酶抑制剂治疗癌症的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及癌症疗法领域。具体地，提供了使用法尼基转移酶抑制剂治疗癌症的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在癌症患者的临床管理中，通过划分患者群体来改善治疗反应比率变得越来越有价值。法尼基转移酶抑制剂(FTI)是在癌症，如外周T细胞淋巴瘤(“PTCL”)的治疗中具有应用的治疗剂。然而，患者对FTI治疗的反应不同。因此，对于预测患有癌症的对象对FTI治疗的反应的方法或者对于FTI治疗选择癌症患者的方法的需要是仍未满足的。本文所提供的方法和组合物满足这些需要并且提供了其它相关优势。

[0004] 发明概述

[0005] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的癌症的方法，其包括向患有表达CXCL12的癌症的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有癌症的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的癌症患者的方法，对FTI治疗划分癌症患者的方法和提高癌症患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有癌症的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的癌症。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是肉瘤。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是皮肤T-细胞淋巴瘤(CTCL)。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是急性髓细胞性白血病(AML)。在具体的实施方式中，所述白血病是T细胞急性淋巴母细胞性白血病(T-ALL)。在具体的实施方式中，所述白血病是慢性粒性白血病(CML)。

[0006] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的淋巴瘤的方法，其包括向患有表达CXCL12的淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有淋巴瘤的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法，对FTI治疗划分淋巴瘤患者的方法和提高淋巴瘤患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有淋巴瘤的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的淋巴瘤。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AITL)。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0007] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的白血病的方法，其包括向患有表达CXCL12的白血病的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有白血病的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的白血病患者的方法，对FTI治疗划分白血病患者的方法和提高白血病患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患

有白血病的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的白血病。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0008] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的急性髓细胞性白血病(AML)的方法，其包括向患有表达CXCL12的AML的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有AML的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的AML患者的方法，对FTI治疗划分AML患者的方法和提高AML患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有AML的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的AML。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在具体的实施方式中，所述AML是新近确诊的AML。在具体的实施方式中，所述患有AML的对象是患有高度危险的AML的老年患者。在具体的实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。

[0009] 本文提供了治疗对象中AITL的方法，其包括向患有AITL的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有AITL的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的AITL患者的方法，对FTI治疗划分AITL患者的方法和提高AITL患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有AITL的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象具有AITL组织学。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在一些实施方式中，所述AITL组织学的特征在于肿瘤细胞成分。在某些实施方式中，所述肿瘤细胞成分包含来源于滤泡辅助性T细胞的多形中型赘生性细胞。在一些实施方式中，所述AITL组织学的特征在于非肿瘤细胞成分。在某些实施方式中，所述非肿瘤细胞成分包含突出的树枝状血管。在某些实施方式中，所述非肿瘤细胞成分包含滤泡树突状细胞的增殖。在某些实施方式中，所述非肿瘤细胞成分包括分散的EBV阳性B细胞胚细胞。在某些实施方式中，所述对象已诊断患有AITL。在某些实施方式中，诊断患有AITL包括非肿瘤成分的显像。在某些实施方式中，诊断患有AITL包括内皮细胞小静脉增殖的显像。在某些实施方式中，诊断患有AITL包括检测以下肿瘤标志物中的一种或多种的存在:CXCL13、CD10、PD1和BCL6。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括鉴定来自患有淋巴瘤的对象的样品中的组织学，并且如果所述对象具有AITL组织学，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0010] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的PTCL的方法，其包括向患有表达CXCL12的PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有PTCL的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的PTCL患者的方法，对FTI治疗划分PTCL患者的方法和提高PTCL患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有PTCL的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的PTCL。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在一些实施方式中，所述PTCL是血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AITL)、非特指型PTCL(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)-间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述PTCL是AITL或PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述PTCL是AITL。

[0011] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的脊髓发育不良综合征(MDS)的方法，其包括向患有表达CXCL12的MDS的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有MDS的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的MDS患者的方法，对FTI治疗划分MDS患者的方

法和提高MDS患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有MDS的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的MDS。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0012] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的骨髓纤维化的方法，其包括向患有表达CXCL12的骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有骨髓纤维化的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的骨髓纤维化患者的方法，对FTI治疗划分骨髓纤维化患者的方法和提高骨髓纤维化患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有骨髓纤维化的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的骨髓纤维化。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0013] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症的方法，其包括向患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有华氏巨球蛋白血症的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的华氏巨球蛋白血症患者的方法，对FTI治疗划分华氏巨球蛋白血症患者的方法和提高华氏巨球蛋白血症患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0014] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的肉瘤的方法，其包括向患有表达CXCL12的肉瘤的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有肉瘤的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的肉瘤患者的方法，对FTI治疗划分肉瘤患者的方法和提高肉瘤患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有肉瘤的对象的样品以确定在向所述对象施用FTI之前所述对象患有表达CXCL12的肉瘤。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0015] 在一些实施方式中，来自所述对象的样品可以是肿瘤活组织检查或体液样品。在一些实施方式中，所述样品可以是全血样品、部分纯化的血液样品、外周血液样品、血清样品、细胞样品或淋巴结样品。在一些实施方式中，所述样品可以是外周血单核细胞(PBMC)。

[0016] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有癌症的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的癌症。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0017] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有淋巴瘤的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0018] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有PTCL的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的PTCL。

[0019] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有白血病的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0020] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有MDS的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的MDS。

[0021] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有骨髓纤维化的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的骨髓纤维化。

[0022] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症。

[0023] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0024] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0025] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0026] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0027] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白

的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0028] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平,并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0029] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平,并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述白血病是AML。在具体的实施方式中,所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中,所述白血病是CML。

[0030] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中KIR3DL2蛋白的表达水平,并且如果所述样品中KIR3DL2蛋白的表达水平低于KIR3DL2蛋白的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在某些实施方式中,通过IHC确定KIR3DL2的蛋白表达。在某些实施方式中,通过FACS确定KIR3DL2的蛋白表达。

[0031] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中表达KIR3DL2的细胞的比例,并且如果所述样品中表达KIR3DL2的细胞的比例低于参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0032] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中KIR3DL2mRNA的表达水平,并且如果所述样品中KIR3DL2mRNA的表达水平低于KIR3DL2mRNA的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0033] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中,所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中,所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中,所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中,所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中,所述癌症是白血病。在具体的实施方式中,所述白血病是AML。在具体的实施方式中,所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中,所述白血病是CML。

[0034] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是CTCL。

[0035] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0036] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述白血病是

AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0037] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中血清循环CXCL12的水平，并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0038] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中血清循环CXCL12的水平，并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0039] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中血清循环CXCL12的水平，并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0040] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0041] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0042] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0043] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0044] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0045] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0046] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0047] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有肉瘤的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0048] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中基因的mRNA水平。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中基因的mRNA水平。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，通过聚合酶链反应(PCR)、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、微阵列分析、SAGE、MassARRAY技术、下一代测序或者FISH来确定基因的mRNA水平。

[0049] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中基因的蛋白水平。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中基因的蛋白水平。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，可以通过免疫组织化学(IHC)测定、免疫印迹(IB)测定、免疫荧光(IF)测定、流式细胞术(FACS)或者酶联免疫吸附测定(ELISA)确定基因的蛋白水平。所述IHC测定可以是H&E染色。

[0050] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中

CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0051] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9/、1/8/、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0052] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9/、1/8/、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0053] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9/、1/8/、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0054] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0055] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0056] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0057] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式

中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0058] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0059] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0060] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0061] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。

[0062] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。

[0063] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0064] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0065] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0066] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。

[0067] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。

[0068] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包

括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值,则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。

[0069] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平,则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0070] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平,则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0071] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值,则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0072] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平,则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0073] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平,则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0074] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值,则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0075] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平,则向患有华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0076] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平,则向患有华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0077] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值,则向患有华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0078] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括通过RT-PCR、微阵列、流式微珠阵列、ELISA或胞内细胞因子染色(ICS)分析来自对象的样品中的表达水平。在一些实施方式中,所述样品是血清样品。

[0079] 在一些实施方式中，本文所提供的通过FTI治疗对象中表达CXCL12的淋巴瘤的方法、预测患有淋巴瘤的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法，划分用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法和提高淋巴瘤患者群体对FTI治疗的反应的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中选自CXCL13和PD-1的AITL标志物的表达水平，其中如果所述样品中所述其它基因的表达水平高于参考表达水平，则预测所述对象可能对FTI治疗起反应，或者向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0080] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12的单核苷酸变异(SNV)状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(序列变异命名-人类基因组变异学会:NC_000010.10:g.44873849A>G、NC_000010.11:g.44378401A>G、NG_016861.1:g.11697T>C、NM_000609.6:c.266+236T>C、NM_001033886.2:c.266+236T>C、NM_001178134.1:c.266+236T>C、NM_001277990.1:c.109+2432T>C、NM_199168.3:c.*232T>C、XR_001747171.1:n.331+236T>C、XR_001747172.1:n.331+236T>C、XR_001747173.1:n.331+236T>C、XR_001747174.1:n.331+236T>C。先前所述的rs17511729、rs17881270已合并为rs2839695)，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0081] 在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV(HGVS:NC_000010.10:g.44873186C>T)，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV(HGVS:NC_000010.10:g.44873186C>T)，施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44866733处不具有SNV(HGVS:NC_000010.10:g.44866733C>G)，则预测患有白血病的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0082] 在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0083] 在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12基因中不具有导致低CXCL12表达或无活性CXCL12蛋白表达的SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。

[0084] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV，则预测患有白血病的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV，则预测患有白血病的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有白血病的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0085] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量

的FTI。

[0086] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0087] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0088] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0089] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病。

[0090] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在

具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。

[0091] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0092] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3基因变体，则预测患有PTCL的对象可能对有丝分裂抑制剂起反应，或者施用治疗有效量的有丝分裂抑制剂。在一些实施方式中，所述有丝分裂抑制剂是极光激酶抑制剂。在一些实施方式中，所述有丝分裂抑制剂是阿利塞替(Alisertib)。在一些实施方式中，所述有丝分裂抑制剂是PLK-1抑制剂。在一些实施方式中，所述有丝分裂抑制剂是伏拉塞替(Volasertib)。

[0093] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0094] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0095] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起

反应,或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述SIK3SNV是N559H。

[0096] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中,所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中,所述癌症是白血病。

[0097] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。

[0098] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0099] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有PTCL的对象可能对有丝分裂抑制剂起反应,或者施用治疗有效量的有丝分裂抑制剂。在一些实施方式中,所述有丝分裂抑制剂是极光激酶抑制剂。在一些实施方式中,所述有丝分裂抑制剂是阿利塞替(Alisertib)。在一些实施方式中,所述有丝分裂抑制剂是PLK-1抑制剂。在一些实施方式中,所述有丝分裂抑制剂是伏拉塞替(Volasertib)。

[0100] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0101] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0102] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品具有R2729Q基因变体,则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0103] 在一些实施方式中,所述FTI选自替吡法尼、洛那法尼、CP-609、754、BMS-214662、L778123、L744823、L739749、R208176、AZD3409和FTI-277。在一些实施方式中,以1-1000mg/kg体重的剂量施用FTI。在一些实施方式中,所述FTI是替吡法尼。在一些实施方式中,以200-1200mg的剂量每天施用两次FTI(“b.i.d.”)。在一些实施方式中,以600mg的剂量每天施用两次FTI。在一些实施方式中,以900mg的剂量每天施用两次FTI。在一些实施方式中,以1200mg的剂量每天施用两次FTI。在一些实施方式中,以300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1025、1050、1075、1100、1125、1150、1175或1200mg的剂量每天施用两次FTI。在一些实施方式中,每天施用FTI,施用1至7天的一段时间。在一些实施方式中,每隔一周施用FTI。在一些实施方式中,在28天的治疗循环中在1-7和15-21天施用FTI。在一些实施方式

中,所述治疗期可以持续长达12个月。在一些实施方式中,在28天的治疗循环中在1-7和15-21天以900mg的剂量每天口服施用两次替吡法尼。

[0104] 在一些实施方式中,在辐射之前、期间或之后施用FTI。在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括向对象施用治疗有效量的第二活性剂或支持护理疗法。在一些实施方式中,所述第二活性剂是DNA-低甲基化剂、特异性结合至癌症抗原的治疗性抗体、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、抗胸腺细胞球蛋白、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学衍生物。在一些实施方式中,所述第二活性剂是DNA-低甲基化剂,如阿扎胞苷或地西他滨。

[0105] 在一些实施方式中,在本文所提供的组合物和方法中使用的FTI是替吡法尼。

附图说明

[0106] 图1.PTCL替吡法尼临床研究中对象接受的治疗循环次数。箭头表示正在进行的治疗。

[0107] 图2.对于CXCL12/CXCR4比值小于或等于0.200(51天时的中值PFS(mPFS))和大于0.200(189天时的mPFS),随时间(天)的无恶化存活期(PFS)概率。

[0108] 图3.具有CXCL12 3'UTR SNV rs2839695的对象(空心圆)相对于具有参考CXCL12 3'UTR的对象(实心圆)的CXCL12/CXCR4表达比值。

[0109] 图4.具有CXCL12 3'UTR SNV rs2839695的对象(48天时的mPFS)相对于具有参考CXCL12 3'UTR的对象(189天时的mPFS)的随时间(天)的无恶化存活期(PFS)概率。

[0110] 图5.PTCL替吡法尼临床研究中PTCL-NOS、PTCL-AITL或ALCL-ALK的对象接受的治疗循环次数。箭头表示正在进行的治疗。PR:部分反应;SD:稳定疾病;PD:进行性疾病。

[0111] 图6.具有CXCL12 3'UTR SNV rs2839695的对象(50天时的mPFS)相对于具有参考CXCL12 3'UTR的对象(134天时的mPFS)的随时间(天)的无恶化存活期(PFS)概率。

[0112] 图7.替吡法尼耐受性和替吡法尼敏感性T细胞白血病和淋巴瘤(T-LL)细胞系中的CXCL12表达。

[0113] 图8.基于CXCL12表达水平,T-LL细胞系中替吡法尼的效力(IC_{50})。

[0114] 图9.在不同的CXCL12表达的三组中(CTEP-20试验,2期),对于新近确诊的老年、虚弱AML患者,随时间(天)的无恶化存活期(PFS)概率。

[0115] 图10.在不同的CDCR4表达的五组中(INT17试验,2期),对于复发性/难治性AMP患者,随时间(天)的无恶化存活期(PFS)概率。

[0116] 图11.对于具有CXCL12参考3'UTR(“参考”)的对象(8位对象),相对于具有CXCL12变体3'UTR的对象(8位对象具有CXCL12 3'UTRSNV rs2839695,1位对象具有新型CXCL12 3'UTR变体),在使用替吡法尼的治疗循环中,SPD的减少百分比。SPD是直径乘积之和,它是肿瘤尺寸的量度。对于2位患者,SPD数据不可得。

[0117] 图12A.在替吡法尼处理的组中(133天时的mPFS),相对于用最后一种在先疗法处理的组(85天时的mPFS),在具有CXCL12参考3'UTR的患者(8位患者)中,随时间(天)的无恶化患者(%)。p=0.09。

[0118] 图12B.在替吡法尼处理的组中(34天时的mPFS),相对于用最后一种在先疗法处理的组(43天时的mPFS),在具有CXCL12变体3'UTR的患者(8位患者具有CXCL12 3'UTR SNV

rs2839695,1位患者具有新型CXCL12 3'UTR变体)中,随时间(天)的无恶化患者(%)。未观察到显著性差异。

[0119] 图12C.具有CXCL12参考3'UTR("参考")的对象和具有CXCL123'UTR SNV rs2839695的对象("rs2839695")中的Log CXCL12/CXCR4表达比值。N=15。p=0.038。在具有CXCL12rs2839695 3'UTR变体的肿瘤样品中观察到了低CXCL12表达。

[0120] 图13A.在具有低CXCL12表达的组中(49天时的mPFS),相对于具有高CXCL12表达的组(190天时的mPFS),在用替吡法尼处理的对象中随时间(天)的无恶化存活期(%)。HR=0.22。p=0.0015。在先治疗的中值为4。在具有CXCL12rs2839695 3'UTR变体的肿瘤样品中观察到了低CXCL12表达。

[0121] 图13B.在具有低CXCL12表达的组中,相对于具有高CXCL12表达的组,在最后一次在先疗法期间,对象中随时间(天)的无恶化存活期(%)。未观察到显著性差异。

[0122] 发明详述

[0123] 如本文所使用的,冠词"一个"和"所述"表示一个或大于一个所述冠词的语法对象。举例来说,样品是指一个样品或者两个或更多个样品。

[0124] 如本文所使用的,术语"对象"是指哺乳动物。对象可以是人或非人哺乳动物,如狗、猫、牛、马、小鼠、大鼠、兔或其转基因物种。所述对象可以是患者、癌症患者或PTCL癌症患者。

[0125] 如本文所使用的,术语"样品"是指含有一种或多种所关心的组分的材料或材料混合物。来自对象的样品是指得自所述对象的样品,其包括体内或原位获得、触及或收集的生物组织或液体来源的样品。样品可以得自含有癌前或癌细胞或组织的对象区域。这些样品可以是(但不限于)分离自哺乳动物的器官、组织、部份和细胞。示例性样品包括淋巴结、全血、部分纯化的血液、血清、骨髓和外周血单核细胞("PBMC")。样品还可以是组织活组织检查。示例性样品还包括细胞裂解液、细胞培养物、细胞系、组织、口腔组织、胃肠组织、器官、细胞器、生物流体、血液样品、尿液样品、皮肤样品等。

[0126] 如本文所使用的,术语"分析"样品是指实施本领域承认的测定,从而对于样品的特定性质或特征进行评价。样品的性质或特征可以是(例如)所述样品中细胞的类型或者所述样品中基因的表达水平。

[0127] 如本文所使用的,当对癌症患者使用时,术语"治疗"表示降低癌症严重性或者延迟或减缓癌症发展的作用,其包括(a)抑制癌症生长或者停止癌症发展,和(b)导致癌症消退或者延缓或最大程度减轻与癌症的存在有关的一种或多种症状。

[0128] 如本文所使用的,术语"施用"是指通过本文所述的或者另外如本领域中已知的方法向对象身体递送或者导致向对象身体递送化合物或药物组合物的动作。施用化合物或药物组合物包括开出要向患者身体递送的化合物或药物组合物的处方。示例性的施用形式包括口服剂量形式,如片剂、胶囊、糖浆、混悬剂;可注射剂量形式,如静脉内(IV)、肌内(IM)或腹膜内(IP)可注射剂量形式;透皮剂量形式,包括乳膏剂、胶凝剂、粉剂或贴片;口腔剂量形式;吸入粉剂、喷雾、混悬剂和直肠栓剂。

[0129] 如本文所使用的,当结合疾病或病症使用时,术语化合物的"治疗有效量"是指在疾病或病症的治疗或控制中足以提供治疗益处,或者足以延缓或最大程度降低与疾病或病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量表示单独或与其它疗法结合使用时,

将在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处的所述化合物的量。该术语涵盖了改善整体疗法，降低或避免症状或者提高另一种治疗剂的治疗效力的量。该术语还是指充分引起研究人员、兽医、医生或临床医师正在研究的生物分子(例如，蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物或医学反应的化合物的量。

[0130] 如本文所使用的，当结合基因使用时，术语“表达”是指基因所携带的信息表现为表型的过程，其包括基因向信使RNA(mRNA)的转录、mRNA分子向多肽链的后续翻译及其向最终蛋白的组装。

[0131] 如本文所使用的，术语基因的“表达水平”是指基因表达产物的量或积累，如(例如)基因RNA产物的量(基因的RNA水平)或者基因的蛋白质产物的量(基因的蛋白水平)。如果基因具有不止一个等位基因，则除非另作说明，否则基因的表达水平是指该基因所有存在的等位基因的表达产物的积累总量。

[0132] 如本文所使用的，当结合可定量的值使用时，术语“参考”是指可以用于确定如样品中所测量的值的显著性的预定值。

[0133] 如本文所使用的，术语“参考表达水平”是指可以用于确定细胞或样品中基因的表达水平的显著性的基因的预定表达水平。基因的参考表达水平可以是通过本领域的常规技术人员确定的所述基因在参考细胞中的表达水平。例如，CXCL12基因的参考表达水平可以是其在自然CD4+T细胞中的平均表达水平。因此，可以确定CXCL12基因的表达水平，如果高于所述基因在自然CD4+T细胞中的平均表达水平，则表明所述细胞是CXCL12-表达细胞。基因的参考表达水平还可以是通过多种样品细胞群体中基因表达水平的统计分析，本领域的常规技术人员所确定的截止值。例如，通过分析基因在具有至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％已知表达该基因的细胞的样品细胞群体中的表达水平，本领域的常规技术人员可以确定作为所述基因的参考表达水平的截止值，其可以用于表示具有未知组成的细胞群体中表达所述基因的细胞的百分比。

[0134] 如本文结合两个基因的表达水平所使用的术语“参考比值”是指本领域的常规技术人员预先确定的比值，其可以用于确定细胞或样品中这两个基因的水平的比值的显著性。两个基因的表达水平的参考比值可以是通过本领域的常规技术人员所确定的这两个基因在参考细胞中的表达水平的比值。参考比值还可以是通过多种样品细胞群体中两个基因的表达水平的比值的统计分析，本领域的常规技术人员所确定的截止值。

[0135] 如本文所使用的，当结合治疗使用时，术语“反应”或“有反应的”是指所述治疗在减轻或减少正在治疗的疾病的症状中的有效性。例如，如果FTI治疗有效抑制癌症生长或停止癌症发展，导致癌症消退，或者延缓或最大程度减少与癌症在该患者中的存在有关的一种或多种症状，则癌症患者对FTI治疗起反应。

[0136] 癌症患者对特定治疗的反应性可以表现为完全或部分反应。“完全反应”或“CR”是指临床可检测的疾病的消失，先前异常的放射照相研究、淋巴结和脑脊髓液(CSF)或异常单克隆蛋白测量转为正常。“部分反应”或“PR”是指在不存在新的病变的情况下，所有可测量的肿瘤负荷(即对象中存在的恶性细胞的个数，或所测量的肿瘤块的体积或异常单克隆蛋白质的量)的至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的降低。

[0137] 本领域的常规技术人员将理解对于不同癌症亚型，用于定义CR、PR或其它患者对治疗的反应性水平的临床标准可以是不同的。例如，对于造血癌症，可以将对特定治疗“起

反应”的患者定义为具有完全反应(CR)、部分反应(PR)或者血液学改善(HI)的患者(Lancet等人,Blood 2:2(2006))。可以将HI定义为任何淋巴结胚细胞计数小于5%或者淋巴结胚细胞减少至少一半。另一方面,可以将对特定治疗“不起反应”的患者定义为具有进行性疾病(PD)或稳定疾病(SD)的患者。可以将进行性疾病(PD)定义为淋巴结或循环胚细胞%相对于基线增加>50%,或者新的循环胚细胞的出现(至少连续2次)。可以将稳定疾病(SD)定义为未达到CR、PR、HI或PD标准的任何反应。

[0138] 如本文所使用的,与患者(例如,PTCL患者或AML患者)有关的术语“选择”和“所选的”用于表示特定患者是基于(由于)具有一项预定标准或一组预定标准,例如,所述患者具有CXCL12/CXCL4表达水平比值大于参考比值,从较大的患者组中具体选择的特定患者。类似地,“选择性治疗患者”是指特定患者是基于(由于)具有预定标准或一组预定标准,例如,所述患者具有CXCL12/CXCL4表达水平比值大于参考比值,从较大的患者组中具体选择的患者(例如,PTCL患者或AML患者)提供治疗。类似地,“选择性施用”是指特定患者是基于(由于)具有预定标准或一组预定标准,例如,CXCL12/CXCL4表达水平比值大于参考比值,从较大的患者组中具体选择的患者(例如,PTCL患者或AML患者)施用药物。选择、选择性治疗和选择性施用表示基于患者的生物学,对于疾病或病症,例如,癌症(如PTCL或AML),向患者递送个性化疗法,而不是仅基于患有疾病或病症(例如,PTCL或AML)递送标准治疗方案。

[0139] 如本文所使用的,术语“可能性”是指事件的概率。当满足条件时,对象“可能”对特定治疗起反应表示与不满足条件时相比,当满足条件时,对象对特定治疗起反应的概率较高。与不满足条件的对象相比,在满足特定条件的对象中,对特定治疗起反应的概率可以高(例如)5%、10%、25%、50%、100%、200%或以上。例如,当对象具有高CXCL12/CXCR4表达比值时,患有PTCL的对象“可能”对FTI治疗起反应表示与具有低CXCL12/CXCR4表达比值的对象相比,在具有高CXCL12/CXCR4表达比值的对象中,对象对FTI治疗起反应的概率高5%、10%、25%、50%、100%、200%或以上。

[0140] CXCL12(或基质衍生因子1)是淋巴细胞的强趋化因子。在胚胎发生期间,CXCL12指导造血细胞从胎儿肝脏迁移至骨骼,并且在成年期,CXCL12通过CXCR4-依赖性机制招募内皮祖细胞,从而在血管生成中起重要作用。CXCL12还在脾红髓和淋巴结髓索内表达。参见Pitt等人,2015,Cancer Cell 27:755-768和Zhao等人,2011,Proc.Natl.Acad.Sci.USA108:337-342。人CXCL12的示例性氨基酸序列和相应的编码核酸序列分别可见于GENBANK登录号:NP_000600.1和NM_000609.6。

[0141] CXCR4(也称为融合素或CD184)是对CXCL12特异的受体。人CXCR4的示例性氨基酸序列和相应的编码核酸序列分别可见于GENBANK登录号:NP_001008540.1和NM_001008540.1。

[0142] KIR(杀伤细胞免疫球蛋白-样受体)分子是自然杀伤细胞和某些T细胞亚型表达的跨膜糖蛋白,并且包括(例如)KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1和KIR3DL2。人KIR3DL2的示例性氨基酸序列和相应的编码核酸序列分别可见于GENBANK登录号:NP_001229796.1和NM_001242867.1。

[0143] 肿瘤抑制剂LKB1通过盐诱导激酶2(SIK2)和SIK3起作用以促进IIa类组蛋白脱乙酰基酶的核质转运。参见Walkinshaw等人,2013,J.Biol.Chem.288:9345-9362。SIK3对于正确的有丝分裂是重要的,并且SIK3的下调导致有丝分裂退出延迟。SIK3抑制使细胞对有丝

分裂激酶,包括Aurora A、Aurora B和polo-样激酶1的药理学抑制敏化。参见Chen等人,2014,CellDeath and Disease 5:e1177。人SIK3的示例性氨基酸序列和相应的编码核酸序列分别可见于GENBANK登录号:NP_001268678.1和NM_001281749.1。

[0144] CENPF是结合着丝点的法尼基化蛋白。CENPF在G2/M向核膜的定位以及在前中期向着丝点的定位取决于法尼基转移酶的活性。在有丝分裂后,CENPF蛋白降解也需要法尼基转移酶活性。参见Hussein等人,2002,J.CellSci.115:3403-3414。人CENPF的示例性氨基酸序列和相应的编码核酸序列分别可见于GENBANK登录号:NP_057427.3和NM_016343.3。

[0145] 淋巴瘤是最常见的血癌。淋巴瘤的两种主要形式为霍奇金淋巴瘤或HL,和非霍奇金淋巴瘤或NHL。当免疫系统细胞使淋巴细胞不受控制地生长和增殖时,发生淋巴瘤。癌性淋巴细胞可以移动至多个身体部分,包括淋巴结、脾脏、血液或其它器官并形成肿瘤。身体具有两种可以发展成淋巴瘤的主要淋巴细胞类型:B细胞和T细胞。

[0146] AML是血细胞的髓性系癌症。AML的特征在于异常白血球的快速生长,其可以在骨髓中聚集并干扰正常血细胞的产生。AML是最常见的影响成人的急性白血病,其发病率随年龄升高。在美国,AML大致占癌症死亡的1.2%,并且其发病率通常预期随群体年龄而升高。据信AML症状与白血病细胞对正常骨髓的替换有关,其可以导致红血球、血小板和正常白血球降低。AML症状可以包括疲劳、气促、容易瘀伤和出血,并且感染风险提高。AML通常快速发展并且如果保持不进行治疗,则通常在数周或数月内会是致命的。

[0147] PTCL由一组由成熟T细胞发展来的少见且通常具有侵袭性(快速生长)的NHL组成。PTCL总共占全部NHL病例的约5至10%,其对应于美国每年约5,000位患者的年发病率。据一些估计,PTCL的发病率正在显著增加,并且发病率的提高可以归因于老龄化人口。

[0148] 将PTCL再分为多个亚型,包括间变性大细胞淋巴瘤(ALCL),ALK阳性;ALCL,ALK阴性;血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AITL);肠病-相关T细胞淋巴瘤;结外自然杀伤(NK)T细胞淋巴瘤,鼻型;肝脾T细胞淋巴瘤;非特指型(NOS)PTCL;和皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。基于它们明显的临床差异,通常认为这些亚型中的每一种都是单独的疾病。大部分这些亚型都是少见的;三种最常见的亚型是PTCL NOS、AITL和ALCL,并且这些总共占全部PTCL病例的约70%。在本文的一些实施方式中,所述PTCL是复发性或难治性PTCL。在其它实施方式中,所述PTCL是复发性或难治性晚期PTCL。

[0149] AITL的组织学特征在于肿瘤细胞成分和非肿瘤细胞成分。所述肿瘤细胞成分包括来源于被称为滤泡辅助性T细胞(TFH)的位于淋巴结生发中心的独特T细胞亚型的多形中型赘生性细胞。TFH表达CXCL13、VEGF和angpt1。CXCL13可以在间充质细胞中诱导CXCL12的表达。VEGF和血管生成素诱导表达CXCL12的内皮细胞小静脉的形成。非肿瘤细胞成分包括突出的树枝状血管、滤泡树突状细胞的增殖和分散的EBV+B细胞胚细胞。树枝状血管可见是AITL诊断的标志。通过使血管(内皮细胞小静脉)显象,可以鉴别表达CXCL12的内皮细胞。血管内皮细胞中CXCL12表达的靶向损失转化为淋巴结、脾脏和骨髓中T细胞肿瘤的损失(Pitt等人,2015,"CXCL12-Producing Vascular Endothelial Niches Control Acute T CellLeukemia Maintenance,"Cancer Cell 27:755-768)。这些不仅是T-LL,而且是AITL的肿瘤位置。

[0150] 根据功能,T细胞可以分成三个主要的组:细胞毒性T细胞、辅助性T细胞(Th)和调节性T细胞(Tregs)。标志物在细胞表面上的差异表达以及它们独特的细胞因子分泌谱为T

细胞多样的性质和功能提供了有价值的线索。例如，CD8+细胞毒性T细胞通过释放穿孔素、颗粒酶和颗粒溶素破坏感染的靶细胞，而CD4+辅助性T细胞具有较低的细胞毒活性并且分泌作用于其它白细胞，如B细胞、巨噬细胞、嗜曙红细胞或嗜中性白细胞的细胞因子以清除病原体。Tregs通过一些机制抑制T细胞功能，包括结合至效应因子T细胞亚型和防止它们的细胞因子分泌。辅助性T细胞可以进一步分类为不同的类，包括(例如)Th1、Th2、Th9、Th17和Tfh细胞。在很大程度上，CD4+T细胞向Th1和Th2效应细胞的分化分别受转录因子TBX21(T-盒蛋白21；T-bet)和GATA3(GATA3)的控制。TBX21和GATA3两者是作为辅助性T(Th)细胞中基因表达谱的主要调控因子的转录因子，其使得Th极化分别向Th1和Th2分化途径倾斜。因此，Th1细胞的特征在于高TBX21表达水平和通过TBX21激活的靶标基因，以及低GATA3表达水平和通过GATA3激活的基因。相反，Th2细胞的特征在于高GATA3表达水平和通过GATA3激活的靶标基因，以及低TBX21表达水平和通过TBX21激活的基因。可以基于Th1或Th2谱系衍生，对PTCL及其亚型(例如，PTCL NOS)进行分类。

[0151] A.方法

[0152] 本文提供了为通过FTI的治疗选择患有癌症，例如，淋巴瘤，例如，PTCL的对象的方法。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是血管免疫母细胞性T-细胞淋巴瘤(AITL)、非特指型PTCL(PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)-间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在某些实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在某些实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML(例如，新近确诊的AML或者复发或难治性AML)。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。本文所提供的方法部分基于以下发现：具有不同基因表达的患有癌症的患者对FTI治疗差异性反应，并且FTI的临床益处与癌症中某些基因和基因变体的表达水平有关。例如，本文所提供的方法基于以下发现：具有较高的CXCL12表达与CXCR4表达的比值的患者可能对FTI治疗起反应，选择具有高CXCL12与CXCR4表达比值的患有癌症的患者群体可以提高FTI治疗对该癌症的整体反应率。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0153] 因此，本文通过选择性治疗具有特定基因表达模式的癌症患者提供了提高FTI治疗对癌症的反应性的方法。本文还提供了对于FTI治疗，选择癌症患者群体的方法。本文还提供了基于基因表达模式预测患有癌症的对象对FTI治疗的反应性的方法，其中如果对象具有该基因表达模式，则预测所述对象可能起反应。

[0154] 在一些实施方式中，本文提供了治疗对象中癌症的方法，其包括向具有特定基因表达模式的患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自所述对象的样品以确定所述对象患有具有该基因表达模式的癌症。

[0155] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括从所述对象获得样品。在本文所提供的方法中使用的样品包括来自对象的体液或者来自对象的肿瘤活组织检查。

[0156] 在一些实施方式中，在本发明方法中使用的样品包括活组织检查(例如，肿瘤活组织检查)。所述活组织检查可以来自任何器官或组织，例如，皮肤、肝、肺、心脏、结肠、肾、骨髓、牙齿、淋巴结、毛发、脾脏、脑、乳腺或其它器官。本领域技术人员已知的任何活组织检查技术可以用于从对象分离样品，例如，开放性活检、闭合性活检、组织芯活检、切取活检、切

除活检或细针吸取活检。在一些实施方式中，所述样品为淋巴结活组织检查。在一些实施方式中，所述样品可以为冷冻组织样品。在一些实施方式中，所述样品可以为福尔马林-固定的石蜡-包埋的(“FFPE”)组织样品。在一些实施方式中，所述样品可以为去除石蜡的组织切片。

[0157] 在一些实施方式中，所述样品为体液样品。体液的非限制性实例包括血液(例如，外周全血、外周血液)、血浆、骨髓、羊膜水、眼房水、胆汁、淋巴、经血、血清、尿、围绕脑和脊髓的脑脊髓液、围绕骨关节的关节液。

[0158] 在一些实施方式中，所述样品是血液样品。所述血液样品可以是全血样品、部分纯化的血液样品或外周血液样品。血液样品可以使用常规方法获得，如(例如)Innis等人，主编，PCR Protocols(Academic Press,1990)中所述。白血球与血液样品的分离可以使用常规技术或可商购的试剂盒，例如，RosetteSep试剂盒(Stein Cell Technologies,Vancouver,Canada)。可以使用常规方法，例如，磁激活细胞分选(MACS)(Miltenyi Biotec,Auburn,California)或者荧光激活细胞分选(FACS)(Becton Dickinson,San Jose,California)进一步分离白血球的亚群体，例如，单核细胞、NK细胞、B细胞、T细胞、单核细胞、粒性白细胞或淋巴细胞。

[0159] 在一个实施方式中，所述血液样品为约0.1mL至约10.0mL，约0.2mL至约7mL，约0.3mL至约5mL，约0.4mL至约3.5mL或者约0.5mL至约3mL。在另一个实施方式中，所述血液样品为约0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0mL。

[0160] 在一个实施方式中，所述样品为骨髓样品。获得骨髓样品的程序在本领域中是熟知的，其包括(但不限于)骨髓活组织检查和骨髓穿刺。骨髓具有液体部分和更固体的部分。在骨髓活组织检查中，采集固体部分的样品。在骨髓穿刺中，采集液体部分的样品。骨髓活组织检查和骨髓穿刺可以同时进行并且称为骨髓检查。

[0161] 在某些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的样品包括多种细胞。这些细胞可以包括任何类型的细胞，例如，干细胞、血细胞(例如，PBMC)、淋巴细胞、NK细胞、B细胞、T细胞、单核细胞、粒性白细胞、免疫细胞、或者肿瘤或癌细胞。可以使用可商购的抗体组合(例如，Quest Diagnostic(San Juan Capistrano,Calif.);Dako(Denmark))获得特定细胞群体。在某些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的样品包括PBMC。

[0162] 在某些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的样品包括来自患病组织的多种细胞，例如，来自对象的PTCL或AML肿瘤样品。在一些实施方式中，所述细胞可以得自肿瘤组织，如肿瘤活组织检查或肿瘤分离块。在某些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的细胞数目可以在单个细胞至约10^9个细胞的范围内。在一些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的细胞数目为约1×10^4、5×10^4、1×10^5、5×10^5、1×10^6、5×10^6、1×10^7、5×10^7、1×10^8或5×10^8个。

[0163] 可以(例如)通过使用标准细胞检测技术(如流式细胞术、细胞分选、免疫细胞化学(例如，用组织特异性或细胞标志物特异性抗体染色)、荧光激活细胞分选(FACS)、磁性激活细胞分选(MACS))测量形态和细胞表面标志物的变化，通过使用光学或共聚焦显微镜检查法检查细胞形态和/或通过使用本领域中熟知的技术(如PCR和基因表达谱)测量基因表达的变化来监测从对象收集的细胞的个数和类型。这些技术也可以用于鉴别对一种或多种特

定标志物呈阳性的细胞。荧光激活细胞分选(FACS)是根据颗粒的荧光性能分离包括细胞在内的颗粒的熟知方法(Kamarch,1987,Methods Enzymol,151:150-165)。各个颗粒中荧光部分的激光激发导致产生少量电荷,其使得正负颗粒与混合物电磁分离。在一个实施方式中,用不同的荧光标记物标记细胞表面标志物特异的抗体或配体。通过细胞分选仪处理细胞,从而允许根据它们与所使用的抗体结合的能力分离细胞。可以将FACS分选的颗粒直接沉积到96孔板或384孔板的各个孔中以有利于分离和克隆。

[0164] 在某些实施方式中,在本文所提供的方法中使用了细胞亚型。分选和分离特异性细胞群体的方法在本领域中是熟知的,并且可以基于细胞大小、形态或者胞内或胞外标志物来进行。这些方法包括(但不限于)流式细胞术、流式分选、FACS、基于珠的分离,如磁珠细胞分选、基于尺寸的分离(例如,筛、一系列障碍物或过滤器)、微流体装置中的分选、基于抗体的分离、沉降、亲合吸附、亲合提取、密度梯度离心、激光捕获显微切割等。

[0165] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中,所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中,所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中,所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中,所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中,所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中,所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中,所述癌症是白血病。在具体的实施方式中,所述白血病是AML。在具体的实施方式中,所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中,所述白血病是CML。

[0166] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在一些实施方式中,所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是AITL。在其它具体的实施方式中,所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0167] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有AML的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,所述AML是新近确诊的。在一些实施方式中,所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在一些实施方式中,所述AML是复发性或难治性AML。

[0168] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中血清循环CXCL12的水平,并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0169] 在一些实施方式中,本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样

品中血清循环CXCL12的水平，并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0170] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中血清循环CXCL12的水平，并且如果所述样品中血清循环CXCL12的水平高于血清循环CXCL12的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0171] 在一些实施方式中，在本文所提供的方法中使用的样品可以是全血样品、部分纯化的血液样品、外周血液样品、血清样品、细胞样品或淋巴结样品。所述样品可以是组织活组织检查或者肿瘤活组织检查。在一些实施方式中，所述样品是来自患有淋巴瘤，例如，PTCL或CTCL的对象的淋巴结活组织检查。在一些实施方式中，所述样品是来自患有淋巴瘤，例如，PTCL的对象的PBMC。在一些实施方式中，所述样品是来自患有白血病，例如，AML、T-ALL或CML的对象的淋巴结或骨髓活体组织检查。在一些实施方式中，所述样品是来自患有白血病，例如，AML、T-ALL或CML的对象的PBMC。

[0172] 所述样品可以是肿瘤活组织检查、血液样品、淋巴结样品或本文所公开的任何其它样品。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0173] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的癌症的方法，其包括向患有表达CXCL12的癌症的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有癌症的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的癌症患者的方法，对FTI治疗划分癌症患者的方法和提高癌症患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有癌症的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的癌症。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0174] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的淋巴瘤的方法，其包括向患有表达CXCL12的淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有淋巴瘤的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法，对FTI治疗划分淋巴瘤患者的方法和提高淋巴瘤患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有淋巴瘤的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的淋巴瘤。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0175] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的白血病的方法，其包括向患有表达CXCL12的白血病的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有白血病的对象对FTI治疗的反

应的方法，选择用于FTI治疗的白血病患者的方法，对FTI治疗划分白血病患者的方法和提高白血病患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有白血病的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的白血病。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。在某些实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述AML是新近确诊的。在具体的实施方式中，所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在一些实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0176] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的PTCL(例如，AITL或PTCL-NOS)的方法，其包括向患有表达CXCL12的PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有PTCL(例如，AITL或PTCL-NOS)的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的PTCL患者的方法，对FTI治疗划分PTCL患者的方法和提高PTCL患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有PTCL的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的PTCL。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0177] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的脊髓发育不良综合征(MDS)的方法，其包括向患有表达CXCL12的MDS的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有MDS的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的MDS患者的方法，对FTI治疗划分MDS患者的方法和提高MDS患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有MDS的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的MDS。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0178] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的骨髓纤维化的方法，其包括向患有表达CXCL12的骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有骨髓纤维化的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的骨髓纤维化患者的方法，对FTI治疗划分骨髓纤维化患者的方法和提高骨髓纤维化患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有骨髓纤维化的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的骨髓纤维化。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0179] 本文提供了治疗对象中表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症的方法，其包括向患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。本文还提供了预测患有华氏巨球蛋白血症的对象对FTI治疗的反应的方法，选择用于FTI治疗的华氏巨球蛋白血症患者的方法，对FTI治疗划分华氏巨球蛋白血症患者的方法和提高华氏巨球蛋白血症患者群体对FTI治疗的反应的方法。在一些实施方式中，所述方法包括分析来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品以在向所述对象施用FTI之前确定所述对象患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0180] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有癌症的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的癌症。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病(例如，AML)。

[0181] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有淋巴瘤的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确

定所述对象患有表达CXCL12的淋巴瘤。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0182] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有PTCL的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的PTCL。

[0183] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有白血病的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在一些实施方式中，所述AML是新近确诊的。在一些实施方式中，所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在一些实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0184] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有MDS的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的MDS。

[0185] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有骨髓纤维化的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的骨髓纤维化。

[0186] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定CXCL12基因在来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中的表达水平，其中如果所述样品中的表达水平高于CXCL12的参考水平，则确定所述对象患有表达CXCL12的华氏巨球蛋白血症。

[0187] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0188] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴

瘤是AITL。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0189] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0190] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。在某些实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述AML是新近确诊的。在具体的实施方式中，所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在具体的实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0191] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0192] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0193] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCR4基因的表达水平，以及CXCL12基因的表达水平与CXCR4基因的表达水平的比值，其中如果所述比值高于参考比值，则确定所述对象具有高CXCL12/CXCR4表达比。

[0194] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0195] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在一些实施方式中，所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0196] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0197] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。在某些实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述AML是新近确诊的。在具体的实施方式中，所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在具体的实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0198] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0199] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0200] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12表达与CXCR4表达的比值高于参考比值。在一些实施方式中，所述参考比值可以是1/10、1/9、1/8、1/7、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或20。

[0201] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0202] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0203] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有癌症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0204] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。在一些

实施方式中，所述淋巴瘤是AITL、PTCL-NOS、ALCL-ALK阳性、ALCL-ALK阴性、肠病-相关T细胞淋巴瘤、结外自然杀伤细胞(NK)T细胞淋巴瘤-鼻型、肝脾T细胞淋巴瘤或皮下脂膜炎-样T细胞淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0205] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。

[0206] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有淋巴瘤的对象施用治疗有效量的FTI。

[0207] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0208] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0209] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有PTCL的对象施用治疗有效量的FTI。

[0210] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。在某些实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述AML是新近确诊的。在具体的实施方式中，所述对象是患有高度危险的AML的老年患者。在具体的实施方式中，所述AML是复发性或难治性AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0211] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。

[0212] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有白血病的对象施用治疗有效量的FTI。

[0213] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0214] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0215] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0216] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0217] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0218] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有骨髓纤维化的对象施用治疗有效量的FTI。

[0219] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平高于参考水平，则向患有MDS的对象施用治疗有效量的FTI。

[0220] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCR4的表达水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCR4的表达水平低于参考水平，则向患有华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0221] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括如果来自所述对象的样品中CXCL12的表达水平与CXCR4的表达水平的比值高于参考比值，则向患有华氏巨球蛋白血症的对象施用治疗有效量的FTI。

[0222] 基因的表达水平可以是指基因的蛋白水平或者基因的RNA水平。在一些实施方式中，基因的表达水平是指基因的蛋白水平，并且本文所提供的方法包括确定基因的蛋白水平。

[0223] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中KIR3DL2mRNA的表达水平，并且如果所述样品中KIR3DL2mRNA的表达水平低于KIR3DL2mRNA的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0224] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中基因的mRNA水平。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症

是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中基因的mRNA水平。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中基因的mRNA水平。在一些实施方式中，通过聚合酶链反应(PCR)、qPCRqRT-PCR、RNA-seq、微阵列分析、SAGE、MassARRAY技术、下一代测序或者FISH确定基因的mRNA水平。

[0225] 在一些实施方式中，基因的表达水平是指基因的mRNA水平，并且本文所提供的方法包括确定基因的mRNA水平。确定样品中基因的mRNA水平的方法在本领域中是熟知的。例如，在一些实施方式中，可以通过聚合酶链反应(PCR)、qPCR qRT-PCR、RNA-seq、微阵列分析、SAGE、MassARRAY技术、下一代测序或者FISH确定mRNA水平。

[0226] 检测或定量mRNA水平的示例性方法包括(但不限于)基于PCR的方法、RNA印迹、核糖核酸酶保护测定等。mRNA序列可以用于制备至少部分互补的探针。然后，使用任何适合的测定，如基于PCR的方法、RNA印迹、试纸条测定等，所述探针可以用于检测样品中的mRNA序列。

[0227] 本领域中已知的常用于定量样品中mRNA表达的方法包括RNA印迹和原位杂交(Parker&Barnes,Methods in Molecular Biology106:247-283(1999))；RNA酶保护测定(Hod,Biotechniques13:852-854(1992))；和聚合酶链反应(PCR)(Weis等,Trends in Genetics8:263-264(1992))。作为另外一种选择，可以使用可以识别特定双螺旋，包括DNA双螺旋、RNA双螺旋和DNA-RNA杂交双螺旋或者DNA-蛋白质双螺旋的抗体。基于测序的基因表达分析的代表性方法包括基因表达系列分析(SAGE)和通过大规模平行签名测序(MPSS)的基因表达分析。

[0228] PCR是灵敏且灵活的定量方法。PCR方法的实例可见于文献中。PCR测定的实例可见于美国专利No.6,927,024，该专利以其全部内容作为参考并入本文。RT-PCR方法的实例可见于美国专利No.7,122,799，该专利以其全部内容作为参考并入本文。在美国专利No.7,186,507中描述了荧光原位PCR方法，该专利以其全部内容作为参考并入本文。

[0229] 然而，注意到其它核酸扩增规程(即，PCR以外)也可以用于本文所述的核酸分析方法。例如，适合的扩增方法包括连接酶链式反应(参见，例如，Wu&Wallace,Genomics 4:560-569,1988)；链置换测定(参见，例如，Walker等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:392-396,1992;美国专利No.5,455,166)；和一些基于转录的扩增系统，包括美国专利No.5,437,990;5,409,818;和5,399,491中所述的方法；转录扩增系统(TAS)(Kwoh等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:1173-1177,1989)；和自持序列复制(3SR)(Guatelli等人,

Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878,1990;WO 92/08800)。作为另外一种选择,可以使用将探针扩增至可检测水平的方法,如Q-复制酶扩增(Kramer&Lizardi,Nature 339:401-402,1989;Lomeli等人,Clin.Chem.35:1826-1831,1989)。例如,Abramson and Myers在Current Opinion in Biotechnology 4:41-47(1993)中提供了对已知的扩增方法的综述。

[0230] mRNA可以分离自样品。所述样品可以是组织样品。所述组织样品可以是肿瘤活组织检查,如淋巴结活组织检查。用于mRNA提取的一般方法在本领域中是熟知的并且在分子生物学的标准教科书中是公开的,包括Ausubel等人,Current Protocols of Molecular Biology,John Wiley and Sons(1997)。具体地,可以根据生产商的说明,使用来自商品化生产商,如Qiagen的纯化试剂盒、缓冲液组和蛋白酶进行RNA分离。例如,可以使用Qiagen RNeasy小柱从培养细胞中分离总RNA。其它可商购的RNA分离试剂盒包括MASTERPURE®完全DNA和RNA纯化试剂盒(EPICENTRE®,Madison,Wis.)和Paraffin Block RNA分离试剂盒(Ambion,Inc.)。可以使用RNAStat-60(Tel-Test)从组织样品分离总RNA。可以(例如)通过氯化铯密度梯度离心分离从肿瘤制备的RNA。

[0231] 在一些实施方式中,在通过PCR的基因表达谱的绘制中第一步是RNA模板向cDNA的反转录,然后是其在PCR反应中的指数扩增。在其它实施方式中,可以使用组合的反转录-聚合酶链反应(RT-PCR),例如,如美国专利No.5,310,652;5,322,770;5,561,058;5,641,864;和5,693,517中所述。两种常用的反转录酶为avilo成髓细胞血症病毒反转录酶(AMV-RT)和莫洛尼小鼠白血病病毒反转录酶(MMLV-RT)。根据表达谱绘制情况和目标,通常使用特异性引物、随机六聚体或者低聚-dT引物引发反转录步骤。例如,可以按照生产商的说明,使用GENEAMP™ RNA PCR试剂盒(Perkin Elmer,Calif,USA)反转录所提取的RNA。然后,可以将所获得的cDNA在后续PCR反应中用作模板。

[0232] 在一些实施方式中,实时反转录-PCR(qRT-PCR)可以用于RNA靶标的检测和定量(Bustin,等人,2005,Clin.Sci.,109:365-379)。qRT-PCR基方法的实例可见于(例如)美国专利No.7,101,663,该专利以其全部内容作为参考并入本文。用于实时PCR的仪器,如Applied Biosystems 7500是可商购的,试剂也是,如TaqMan Sequence Detection chemistry。

[0233] 例如,可以按照生产商的说明,使用TaqMan®基因表达测定。这些试剂盒是用于人、小鼠和大鼠mRNA转录本的快速、可靠检测和定量的预配制的基因表达测定。可以使用TaqMan®或5'-核酸酶测定,如美国专利No.5,210,015;5,487,972;和5,804,375;和Holland等人,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:7276-7280中所述。TAQMAN®PCR通常使用Taq或Tth聚合酶的5'-核酸酶活性将结合至其目标扩增子的杂交探针水解,但是可以使用任何具有相同5'核酸酶活性的酶。将两个寡核苷酸引物用于产生PCR反应典型的扩增子。设计第三寡核苷酸或探针来检测位于两个PCR引物之间的核苷酸序列。所述探针通过Taq DNA聚合酶不可延伸,并用报告荧光染料和猝灭荧光染料进行标记。当两个染料如它们在探针上一样紧密相邻时,猝灭染料使报告染料的任何激光致发射淬灭。扩增反应期间,Taq DNA聚合酶以模板依赖的方式切割探针。所得探针片段在溶液中解离,并且来自所释放的报告染料的信号避免了第二荧光团的猝灭效应。对于所合成的每个新的分子,释放一个分子的报告染料,并且未淬灭报告染料的检测提供了数据定量解释的基础。

[0234] 适合于检测降解产物的任何方法可以用于5'核酸酶测定。通常，用两个荧光染料标记检测探针，其中一个能够使另一个染料的荧光淬灭。将染料连接至探针，优选地一个连接至5'末端，另一个连接至内部位点，从而当探针处于未杂交状态时，发生淬灭，并且在两个染料之间发生通过DNA聚合酶的5'至3'核酸外切酶活性对探针切割。

[0235] 扩增导致染料之间的探针切割，并且伴随着对淬灭的去除和来自初始淬灭染料的可观察的荧光增强。通过测量反应荧光的增强来监控降解产物的积累。美国专利No.5,491,063和5,571,673(以上两篇专利作为参考并入本文)描述了用于检测伴随扩增发生的探针降解的替代方法。起初，5'-核酸酶测定数据可以表示为Ct或阈值循环。如以上所讨论的，在每个循环期间记录荧光值并且所述荧光值代表了在扩增反应中扩增至该点的产物的量。当荧光信号首次记录为统计学显著时的点是阈值循环(Ct)。

[0236] 为了最大程度减少误差以及样品与样品之间差异的影响，通常使用内标进行PCR。在不同组织中，以恒定水平表达理想内标，并且其不受实验处理的影响。最常用于归一化基因表达模式的RNA是管家基因甘油醛-3-磷酸-脱氢酶(GAPDH)和P-肌动蛋白的mRNA。

[0237] 基于要扩增的基因中所存在的内含子序列设计PCR引物和探针。在该实施方式中，引物/探针设计的第一步是划定所述基因内的内含子序列。这可以通过公开可得的软件，如Kent,W.,Genome Res.12(4):656-64(2002)所开发的DNA BLAST软件或者通过BLAST软件(包括其变化形式)完成。后续步骤按照良好建立的PCR引物和探针设计方法进行。

[0238] 为了避免非特异性信号，当设计引物和探针时，掩盖内含子内的重复序列可以是重要的。这可以容易地通过使用在Baylor College of Medicine上在线可用的Repeat Masker程序完成，该程序对重复元件库筛选DNA序列并且返回其中掩盖了所述重复元件的查询序列。然后，使用任何商业可用或另外公开可用的引物/探针设计软件包，如Primer Express(Applied Biosystems);MGB assay-by-design(Applied Biosystems);Primer3(对于一般用户和对于生物学家程序员，Rozen and Skaletsky(2000)，WWW上的Primer3，在Krawetz S,Misener S(主编)Bioinformatics Methods and Protocols:Methods in Molecular Biology.Humana Press,Totowa,N.J.,第365-386页中)，掩盖的内含子序列可以用于设计引物和探针序列。

[0239] RNA-Seq也称为全转录组鸟枪法测序(WTSS)，它是指使用高通量测序技术对cDNA测序以获得有关样品RNA含量的信息。描述RNA-seq的出版物包括:Wang等人,Nature Reviews Genetics 10(1):57-63(January 2009);Ryan等人,BioTechniques 45(1):81-94(2008);和Maher等人,Nature 458(7234):97-101(January 2009);以上文献以其全部内容并入本文。

[0240] 还可以使用微阵列技术鉴别或确认差异基因表达。在该方法中，将所关心的多核苷酸序列(包括cDNA和寡核苷酸)在微芯片基底上铺板或阵列。然后，用来自所关心的细胞或组织的特异性DNA探针与阵列序列杂交。

[0241] 在微阵列技术的实施方式中，将cDNA克隆的PCR扩增的插入应用于致密阵列中的基底。优选地，将至少10,000个核苷酸序列应用于所述基底。以10,000个元件固定在每个微芯片上的微阵列基因适合于在严格条件下杂交。可以通过从所关心的组织提取的RNA的反转录使荧光核苷酸掺入来产生荧光标记的cDNA探针。应用于芯片的标记的cDNA探针特异性地杂交至阵列上的每个DNA斑点。在严格清洗以除去非特异性结合的探针后，通过激光共聚

焦显微镜或者通过另一种检测方法，如CCD照相机，扫描芯片。每个阵列元素的杂交的定量使得能够评价相应的mRNA丰度。使用双重彩色荧光，从两个RNA源产生的单独标记的cDNA探针成对杂交至所述阵列。因此，同时确定了来自对应于每个指定基因的两个源的转录本的相对丰度。小规模杂交提供了对大量基因表达模式的便捷且快速的评价。这些方法已显示具有检测以每个细胞几个拷贝数表达的稀有转录本和可重复地检测表达水平中至少约两倍差异所需的灵敏度(Schena等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93(2):106-149(1996))。可以按照生产商的规程，通过可商购设备，如通过使用Affymetrix GENCHIP™技术或Incyte's微阵列技术实施微阵列分析。

[0242] 基因表达系列分析(SAGE)是允许同时定量分析大量基因转录本，而无需为每个转录本提供单独的杂交探针的方法。首先，产生含有足够信息以唯一鉴别转录本的短序列标签(约10-14bp)，只要所述标签得自每个转录本内的唯一位置。然后，将多个转录本连在一起以形成可以测序的长系列分子，从而同时显示多个标签的身份。可以通过确定单个标签的丰度并鉴别对应于每个标签的基因定量评价任何转录本群体的表达模式。对于更多细节，参见，例如，Velculescu等人，Science 270:484-487(1995)；和Velculescu等人，Cell 88:243-51(1997)。

[0243] MassARRAY(Sequenom,San Diego,Calif.)技术是使用质谱(MS)进行检测的基因表达分析的自动、高通量方法。根据该方法，在RNA分离、反转录和PCR扩增之后，对cDNA进行引物延伸。将cDNA-来源的引物延伸产物纯化，并分配到预先加载了MALTI-TOF MS样品制备所需的组分的芯片阵列上。通过分析所得质谱中的峰面积来定量反应中存在的多种cDNA。

[0244] 还可以通过基于杂交的测定来测量mRNA水平。典型的mRNA测定方法可以包含以下步骤：1)获得表面-结合的对象探针；2)使mRNA群体与表面-结合的探针在足以提供特异性结合的条件下杂交；3)杂交后清洗以除去杂交中未结合的核酸；和4)杂交mRNA的检测。根据具体应用，在这些步骤中的每一个中使用的试剂以及它们的使用条件可以是不同的。

[0245] 任何适合的测定平台可以用于确定样品中的mRNA水平。例如，测定可以处于量杆、膜、芯片、盘、测试带、过滤器、微球体、载玻片、多孔板或光学纤维的形式。测定系统可以具有其上连接了对应于mRNA的核酸的固体载体。所述固体载体可以具有(例如)塑料、硅、金属、树脂、玻璃、膜、颗粒、沉淀物、凝胶、聚合物、片材、球体、多糖、毛细管、薄膜、板或载玻片。可以作为检测mRNA的试剂盒将测定组分制备并包装在一起。

[0246] 如果需要，可以标记核酸以制备标记的mRNA群体。一般地，可以使用在本领域中熟知的方法标记样品(例如，使用DNA连接酶、末端转移酶，或者通过标记RNA主链等；参见，例如，Ausubel等人，Short Protocols in Molecular Biology,第3版,Wiley&Sons 1995和Sambrook等人，Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,2001Cold Spring Harbor,N.Y.)。在一些实施方式中，用荧光标记物标记样品。示例性荧光染料包括(但不限于)氧杂蒽染料、荧光素染料、罗丹明染料、异硫氰酸荧光素(FITC)、6羧基荧光素(FAM)、6羧基-2',4',7',4,7-六氯荧光素(HEX)、6羧基4',5'二氯2',7'二甲氧基荧光素(JOE或J)、N,N,N',N'四甲基6羧基罗丹明(TAMRA或T)、6羧基X罗丹明(ROX或R)、5羧基罗丹明6G(R6G5或G5)、6羧基罗丹明6G(R6G6或G6)和罗丹明110；花青染料，例如，Cy3、Cy5和Cy7染料；Alexa染料，例如Alexa-氟-555；香豆素、二乙基氨基香豆素、伞形酮；苯甲亚胺染料，例如，Hoechst 33258；菲啶染料，例如，德克萨斯红；乙锭染料；吖啶染料；咔唑染料；吩恶嗪染料；卟啉染

料;聚甲炔染料、BODIPY染料、氮萘染料、芘、荧光素、氯三嗪、R110、伊红、JOE、R6G、四甲基罗丹明、丽丝胺、ROX、萘并荧光素等。

[0247] 可以在适合的杂交条件在进行杂交,根据需要,所述杂交条件在严格性方面可以改变。典型的条件足以在互补的结合膜之间,即表面-结合的对象探针和样品中互补的mRNA之间的固体表面上产生探针/靶标复合物。在某些实施方式中,可以使用严格杂交条件。

[0248] 杂交通常在严格杂交条件下进行。在Kallioniemi等人,Science258:818-821(1992)和WO 93/18186中描述了标准杂交技术(例如,在足以提供样品中的靶标mRNA与探针的特异性结合的条件下)。一些一般技术的指南是可用的,例如,Tijssen,Hybridization with Nucleic Acid Probes,部分I和II(Elsevier,Amsterdam 1993)。对于适合于原位杂交的技术的描述,参见Gall等人Meth.Enzymol.,21:470-480(1981);和Angerer等人,inGenetic Engineering:Principles and Methods(Setlow and Hollaender主编),第7卷,第43-65页(Plenum Press,New York 1985)。适当的条件,包含温度、盐浓度、多核苷酸浓度、杂交时间、清洗条件严格性等的选择将取决于实验设计,包括样品来源、捕获剂特性、预期互补性程度等,并且可以确定为本领域那些技术人员的常规实验问题。常规技术人员将容易地认识到可以使用替代但相当的杂交和清洗条件来提供类似的严格性条件。

[0249] 在mRNA杂交程序之后,通常清洗掉表面结合的多核苷酸以除去未结合的核酸。可以使用任何方便的清洗规程进行清洗,其中如上所述,所述清洗条件通常是严格的。然后,使用标准技术检测靶标mRNA与探针的杂交。

[0250] 如本文所述或另外如本领域中已知的任何方法可以用于确定来自本文所述的对象的样品中的基因的mRNA水平。举例来说,在一些实施方式中,本文提供了处理对象中PTCL的方法,其包括通过使用qRT-PCR确定来自对象的样品中CXCL12基因的mRNA水平,并且如果所述样品中CXCL12基因的mRNA水平高于CXCL12基因的参考表达水平,则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0251] 在一些实施方式中,本文所提供的通过FTI治疗对象中表达CXCL12的淋巴瘤的方法、预测患有淋巴瘤的对象对FTI治疗的反应的方法,选择用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法,划分用于FTI治疗的淋巴瘤患者的方法和提高淋巴瘤患者群体对FTI治疗的反应的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中选自CXCL13和PD-1的AITL标志物的表达水平,其中如果所述样品中所述其它基因的表达水平高于参考表达水平,则预测所述对象可能对FTI治疗起反应,或者向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0252] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有白血病(例如,AML、T-ALL或CML)的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(CXCL123'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有白血病(例如,AML、T-ALL或CML)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有白血病(例如,AML、T-ALL或CML)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有白血病(例如,AML、T-ALL或CML)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0253] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤(例如,CTCL)的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的

rs2839695SNV(CXCL12 3'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有淋巴瘤(例如,CTCL)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有淋巴瘤(例如,CTCL)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有淋巴瘤(例如,CTCL)的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中,所述淋巴瘤是CTCL。

[0254] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(CXCL12 3'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0255] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(CXCL12 3'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0256] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(CXCL12 3'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0257] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品不具有CXCL12的rs2839695SNV(CXCL12 3'未翻译区(UTR)中的位置44873849处的A/G),则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR的位置44873186处不具有SNV,则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。在一些实施方式中,如果所述样品在CXCL12的3'UTR中不具有SNV,则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应,或者施用治疗有效量的FTI。

[0258] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中,如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV,则

预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0259] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0260] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0261] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0262] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的

样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0263] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中SIK3的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品在SIK3的N末端编码序列中具有SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S986Y。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1076R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是P1136R。在具体的实施方式中，所述N末端编码序列中的SNV是S1163G。在一些实施方式中，如果所述样品具有SIK3SNV，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述SIK3SNV是N559H。

[0264] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有癌症的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有癌症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0265] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有淋巴瘤的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0266] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有PTCL的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0267] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有MDS的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有MDS的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0268] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有骨髓纤维化的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0269] 在一些实施方式中，本文所提供的方法还包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的

对象的样品中CENPF的SNV状态。在一些实施方式中，如果所述样品具有R2729Q基因变体，则预测患有华氏巨球蛋白血症的对象可能对FTI治疗起反应，或者施用治疗有效量的FTI。

[0270] 通过分析核酸确定SNV和/或突变状态的方法在本领域中是熟知的。在一些实施方式中，所述方法包括测序、聚合酶链反应(PCR)、DNA微阵列、质谱(MS)、单核苷酸多态性(SNP)测定、变性高效液相色谱(DHPLC)或者限制性片段长度多态性(RFLP)测定。在一些实施方式中，使用标准测序方法，包括(例如)Sanger测序、下一代测序(NGS)确定SNV和/或突变状态。在一些实施方式中，使用MS确定SNV和/或突变状态。

[0271] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在一些实施方式中，所述癌症是血液学癌症。在某些实施方式中，所述癌症是淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在某些实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是AML。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。

[0272] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是PTCL-NOS。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。

[0273] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0274] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0275] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0276] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中CXCL12蛋白的表达水平，并且如果所述样品中CXCL12蛋白的表达水平高于CXCL12蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0277] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中KIR3DL2蛋白的表达水平，并且如果所述样品中KIR3DL2蛋白的表达水平低于KIR3DL2蛋白的参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。在某些实施方式中，通过IHC确定KIR3DL2的蛋白表达。在某些实施方式中，通过FACS确定KIR3DL2的蛋白表达。

[0278] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有癌症的对象的样品中基

因的蛋白水平。在具体的实施方式中，所述癌症是鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是EBV相关鼻咽癌。在具体的实施方式中，所述癌症是食道癌。在具体的实施方式中，所述癌症是卵巢癌。在具体的实施方式中，所述癌症是乳腺癌。在某些实施方式中，所述癌症是胰腺癌。在具体的实施方式中，所述胰腺癌是局部晚期胰腺癌。在具体的实施方式中，所述癌症是白血病。在具体的实施方式中，所述白血病是T-ALL。在具体的实施方式中，所述白血病是CML。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有淋巴瘤的对象的样品中基因的蛋白水平。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是EBV相关淋巴瘤。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是AITL。在具体的实施方式中，所述淋巴瘤是CTCL。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有MDS的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有骨髓纤维化的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有华氏巨球蛋白血症的对象的样品中基因的蛋白水平。在一些实施方式中，可以通过免疫组织化学(IHC)测定、免疫印迹(IB)测定、免疫荧光(IF)测定、流式细胞术(FACS)或者酶联免疫吸附测定(ELISA)确定基因的蛋白水平。所述IHC测定可以是H&E染色。

[0279] 确定样品中基因的蛋白质水平的方法在本领域中是熟知的。例如，在一些实施方式中，可以通过免疫组织化学(IHC)测定、免疫印迹(IB)测定、免疫荧光(IF)测定、流式细胞术(FACS)或者酶联免疫吸附测定(ELISA)确定蛋白水平。在一些实施方式中，可以通过苏木精伊红染色(“H&E染色”)确定蛋白水平。

[0280] 可以通过多种(IHC)方法或其它免疫测定方法检测基因的蛋白水平。已表明组织切片的IHC染色是评价或检测样品中蛋白质存在的可靠方法。免疫组织化学技术使用抗体来原位检测细胞抗原并使其显像，这通常是通过发色或荧光方法完成的。因此，使用对每种基因特异的抗体或抗血清，包括(例如)多克隆抗血清或单克隆抗体来检测表达。如以下更详细讨论的，可以通过抗体本身的直接标记，例如，使用放射性标记物、荧光标记物、半抗原标记物，如生物素，或者酶，如辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶的直接标记来检测抗体。作为另外一种选择，与标记的第二抗体，包括对第一抗体特异的抗血清、多克隆抗血清或单克隆抗体结合使用未标记的第一抗体。免疫组织化学规程和试剂盒在本领域中是熟知的并且是可商购的。用于载玻片制备和IHC处理的自动系统是可商购的。Ventana®BenchMarkXT系统是这种自动系统的实例。

[0281] 可以在Basic and Clinical Immunology(Stites&Terr主编,第7版.1991)中找到标准免疫学和免疫测定程序。此外，可以在任何一些配置中进行免疫测定，这些配置在Enzyme Immunoassay(Maggio主编,1980)；和Harlow&Lane,如上。对于常规免疫测定的综述，还参见Methods in Cell Biology:Antibodies in Cell Biology,第37卷(Asai主编,1993)；Basic and ClinicalImmunology(Stites&Ten主编,第7版,1991)中进行了广泛的综述。

[0282] 检测基因的蛋白水平的常用测定包括非竞争性测定，例如，夹心测定和竞争性测定。通常，可以使用测定，如ELISA测定。ELISA测定在本领域中是已知的，例如，已知用于测定多种组织和样品，包括血液、血浆、血清、肿瘤活组织检查、淋巴结或骨髓。

[0283] 使用这种测定形式的多种免疫测定技术是可用的，参见，例如，美国专利No.4,

016,043、4,424,279和4,018,653,其以其全部内容作为参考并入本文。这些包括非竞争类型的以及常规竞争性结合测定中的单位点和双位点或者“夹心”测定。这些测定还包括标记抗体与靶标基因的直接结合。夹心测定是常用的测定。存在夹心测定技术的一些变化形式。例如,在典型的正向测定(forward assay)中,将未标记的抗体固定在固相基底上,并将待测样品与所述结合的分子接触。在培育适合的时间段后,对于足以允许形成抗体-抗原复合物的一段时间,加入对所述抗原特异性的且用能够产生可检测信号的报告分子标记的第二抗体并培育,从而提供足以形成另一抗体-抗原-标记抗体的复合物的时间。清洗掉任何未反应的材料,并通过观察报告分子所产生的信号确定抗原的存在。这些结果可以是通过简单观察可见信号而获得的定性结果,也可以通过与含有已知量的基因的对照样品比较进行定量。

[0284] 正向测定的变化形式包括同时测定,其中将样品和标记的抗体两者同时加入到所述结合的抗体中。这些技术对于本领域技术人员来说是熟知的,其包括任何显而易见的微小变化。在典型的正向夹心测定中,对基因具有特异性的第一抗体共价地或被动地结合至固体表面。所述固体表面可以是玻璃或聚合物,其中最常用的聚合物为纤维素、聚丙烯酰胺、尼龙、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。所述固体载体可以采取管、珠、微量培养板的盘的形式,或者任何其它适合于实施免疫测定的表面的形式。结合过程是本领域熟知的,并且通常由交联共价结合或物理吸附组成,在制备测试样品的过程中清洗所述聚合物-抗体复合物。然后,将待测样品等份加入至固相复合物并在适合的条件下(例如,室温至40℃,如25℃至32℃之间(含端点))培育足够的时间段(例如,2-40分钟或者过夜,如果更方便的话)以允许抗体中存在的任何亚基的结合。在培育期之后,将抗体亚基固相清洗并干燥,并与对所述基因的一部分特异的第二抗体一起培育。所述第二抗体与报告分子连接,而所述报告分子用来指明所述第二抗体与所述分子标志物的结合。

[0285] 在一些实施方式中,流式细胞术(FACS)可以用于检测在所述细胞表面上表达的基因的蛋白水平。可以使用抗这些基因的抗体检测作为表面蛋白(如CXCR3)的基因。流式细胞仪检测并报告荧色物-标签抗体的强度,其指示了基因的表达水平。还可以通过对透性化细胞染色来观察非荧光胞浆蛋白。所述染色剂可以是能够结合至某些分子的荧光化合物,或者是结合所选分子的荧色物-标签抗体。

[0286] 替代方法包括固定样品中的靶标基因,然后将所述固定的靶标暴露于可以或可以不用报告分子标记的特异性抗体。根据靶标的量和报告分子信号的强度,结合的靶标可以通过用抗体直接标记检测。作为另外一种选择,将对所述第一抗体特异的第二标记的抗体暴露于靶标-第一抗体复合物以形成靶标-第一抗体-第二抗体三元复合物。通过标记的报告分子所发出的信号检测所述复合物。

[0287] 就酶免疫测定来说,通常通过戊二醛或高碘酸盐将酶缀合至第二抗体。然而,如将容易认识到的,存在多种不同的缀合技术,它们对于技术人员来说是易用的。常用的酶包括辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶和碱性磷酸酶,并且本文讨论了其它的酶。通常,通过相应的酶的水解,选择与特定的酶一起使用的底物用于产生可检测的颜色变化。适合的酶的实例包括碱性磷酸酶和过氧化物酶。还有可能使用荧光底物,其获得荧光产物而不是以上提到的发色底物。在所有情况下,将酶-标记的抗体加入至第一抗体-分子标志物复合物中,使其结合,然后清洗掉过量试剂。然后,将含有适当底物的溶液加入抗体-抗

原-抗体复合物中。所述底物将与连接至第二抗体的酶反应，从而提供定性可见信号，其通常还可以通过分光光度法定量以提供存在于样品中的基因的量的指示。替代地，可以将荧光化合物，如荧光素和罗丹明化学偶联至抗体而不会改变它们的结合能力。当通过用特定波长的光照激活时，荧色物-标记的抗体吸收光能，在所述分子中引起激发态，随后发射使用光学显微镜目视可检测的具有特征颜色的光。如在EIA中，使荧光标记的抗体与第一抗体-分子标志物复合物结合。在清洗掉未结合的试剂之后，将剩余的三元复合物暴露于适当波长的光，则所观察到的荧光指示了所关心的分子标志物的存在。免疫荧光和EIA技术均是现有技术中良好建立的并且是本文所讨论的。

[0288] 如本文所述或另外如本领域中已知的任何方法可以用于确定来自本文所述的对象的样品中的基因的蛋白水平。举例来说，在一些实施方式中，本文提供了治疗对象中PTCL的方法，其包括通过使用IF测定确定来自所述对象的样品中CXCL12基因的蛋白水平，和如果所述样品中CXCL12基因的蛋白水平高于CXCL12基因的参考表达水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0289] 在一些实施方式中，本文所提供的方法包括确定来自患有PTCL的对象的样品中表达KIR3DL2的细胞的比例，并且如果所述样品中表达KIR3DL2的细胞的比例低于参考水平，则向所述对象施用治疗有效量的FTI。

[0290] 分析来自对象的样品的细胞组成的方法在本领域中是熟知的，其包括(如)免疫组织化学(IHC)测定、免疫荧光(IF)测定和流式细胞术(FACS)。

[0291] 在一些实施方式中，通过IHC测定确定细胞组成。本文描述了多种IHC测定。举例来说，在一些实施方式中，可以用结合至所关心的蛋白质的抗体对去除石蜡的组织切片进行IHC染色，并在过氧化和蛋白质封闭后，在4℃培育过夜。在含有1mM乙二胺四乙酸的10mM Tris/HCl PH9中的微波表位修复可以用于抗体和适当的阴性对照(无第一抗体)，并且可以与所研究的每组肿瘤同时对阳性对照(扁桃腺或乳腺肿瘤切片)染色。参见，例如，Iqbal等人，Blood 123(19):2915-23(2014)。

[0292] 在一些实施方式中，通过流式细胞术(FACS)确定细胞组成。使用FACS对特定T细胞亚型进行鉴别和计数的多种方法在本领域中是熟知的并且是可商购的。细胞表面标志物可以用于鉴别特定细胞群体。通过同时使用一些抗体(每个均偶联了不同的荧色物)评价独特的细胞表面标志物库，可以鉴别和定量给定细胞群体。可用的技术包括BD Biosciences的多色流式细胞术技术、Abcam的流式细胞术免疫分型技术等。多种门控和数据分析策略可以用于区分细胞群体。

[0293] 在一些实施方式中，本文提供了包括使用流式细胞术分析来自对象的血液样品的细胞组成的方法。

[0294] 如本文所述或者另外如本领域中已知的任何用于分析表达水平(例如，蛋白水平或mRNA水平)的方法可以用于确定样品中其它基因的水平，如IHC测定、IB测定、IF测定、FACS、ELISA、蛋白微阵列分析、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、RNA微阵列分析、SAGE、MassARRAY技术、下一代测序或FISH。

[0295] B.药物组合物

[0296] 在一些实施方式中，本文提供了用FTI或具有FTI的药物组合物治疗对象的方法。本文所提供的药物组合物含有治疗有效量的FTI和药物可用的载体、稀释剂或赋形剂。在一

些实施方式中，所述FTI是替吡法尼；阿加来必(arglabin)；紫苏醇(perrilyl alcohol)；SCH-66336；L778123；L739749；FTI-277；L744832；R208176；BMS 214662；AZD3409；或CP-609,754。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0297] 可以将FTI配制成适合的药物制剂，如用于口服的溶液剂、混悬剂、片剂、可分散片剂、丸剂、胶囊、粉剂、缓释制剂或酏剂，或者在无菌溶液或混悬液中用于眼部或肠胃外施用，以及透皮贴片制剂和干粉吸入剂。通常，使用在本领域中熟知的技术和程序将FTI配制成药物组合物(参见，例如，Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第7版，1999)。

[0298] 在所述组合物中，将有效浓度的FTI和药物可用的盐与适合的药物载体或媒介物混合。在某些实施方式中，一旦施用，所述组合物中FTI的浓度为治疗、预防或改善包括血液学癌症和实体瘤的癌症的一种或多种症状和/或发展递送有效的量。

[0299] 通常，可以将所述组合物配制用于单一剂量施用。为了配制组合物，将FTI的重量部分以有效浓度溶解、悬浮、分散或者混合在所选的媒介物中，从而使所治疗的病况得到缓解和改善。适合于本文所提供的FTI的施用的药物载体或媒介物包括本领域技术人员已知的适合于特定施用形式的任何这些载体。

[0300] 另外，可以将FTI作为所述组合物中唯一的药物活性成分配制，或者可以将其与其它活性成分混合。脂质体混悬液可以作为药物可适用的载体，包括组织-靶向脂质体，如肿瘤-靶向脂质体。可以根据本领域技术人员已知的方法制备这些载体。例如，可以如本领域中已知的制备脂质体制剂。简要地，可以通过将卵磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3的摩尔比)在烧瓶内完全干燥来形成脂质体，如多室脂质体(MLV)。加入在缺少二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中含有本文所提供的FTI的溶液，并振荡烧瓶直至脂质膜分散。清洗所得脂囊以除去未包封的化合物，通过离心成粒，然后在PBS中再悬浮。

[0301] 以足以发挥治疗有效作用且对所治疗患者无不希望的副作用的量将FTI包含在药物可用的载体中。可以通过在本文所述的体外和体内系统中测试化合物，然后由此外推用于人的剂量来经验性地确定治疗有效浓度。

[0302] 所述药物组合物中FTI的浓度将取决于FTI的吸收、组织分布、失活和排泄率、FTI的物理化学特性、剂量施用时间表和所施用的量以及本领域技术人员已知的其它因素。例如，所递送的量足以改善癌症，包括血液学癌症和实体瘤的一种或多种症状。

[0303] 在某些实施方式中，治疗有效剂量应产生约0.1ng/mL至约50-100μg/mL的活性成分的血清浓度。在一个实施方式中，所述药物组合物提供了每公斤体重每天约0.001mg至约2000mg化合物的剂量。制备药物剂量单位形式以提供每剂量单位形式约1mg至约1000mg，并且在某些实施方式中，约10至约500mg必需活性成分或必需成分组合。

[0304] 可以一次施用FTI，或者可以将其分成以一定时间间隔施用的一些较小剂量。应理解治疗的精确剂量和持续时间是要治疗的疾病的函数，并且可以使用已知的测试规程或通过体内或体外测试数据外推来经验性地确定。应注意浓度和剂量值还可以随要减轻的病况的严重程度而变。还应理解对于任何特定对象，应根据个体需要以及施用或监督所述组合物施用的人的专业判断而随时间调整具体剂量方案，并且本文所说明的浓度范围仅是示例性的并且不意欲限制所主张的组合物的范围和实践。

[0305] 因此，将本文所述的一种或多种化合物或其药物可用的盐的有效浓度或量与适合

于全身、外部或局部施用的药物载体或媒介物混合以形成药物组合物。以对于改善一种或多种症状，或者治疗、延缓发展或预防有效的量包含所述化合物。所述组合物中活性化合物的浓度将取决于所述活性化合物的吸收、组织分布、失活和排泄率、剂量施用时间表、所施用的量、特定制剂以及本领域技术人员已知的其它因素。

[0306] 所述组合物旨在通过适合的途径施用，其包括(但不限于)口服、肠胃外、直肠、外用和局部施用。对于口服施用，可以配制胶囊和片剂。所述组合物处于液体、半液体或固体形式，并且以适合于每种施用途径的方式配制。

[0307] 用于肠胃外、皮内、皮下或外部施用的溶液剂或混悬剂可以包含任何下列组分：无菌稀释剂，如注射用水、盐溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或其它合成溶剂；抗微生物剂，如苯甲醇和对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸和亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸(EDTA)；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐；和用于调整渗涨度的试剂，如氯化钠或葡萄糖。可以将肠胃外制剂封装在安瓿瓶、笔、一次性注射器或者由玻璃、塑料或其它适合的材料制成的单剂量或多剂量小瓶中。

[0308] 在其中FTI显示出溶解度不足的情况下，可以使用溶解化合物的方法。这些方法对于本领域技术人员是已知的，并且包括(但不限于)使用共溶剂，如二甲亚砜(DMSO)，使用表面活性剂，如TWEEN®或者在碳酸氢钠水溶液中溶解。

[0309] 一旦混合或添加所述化合物，则所得混合物可以是溶液、混悬液、乳液等。所得混合物的形式基于一些因素，其包括所述化合物在所选载体或媒介物中的预期施用形式和溶解度。有效浓度足以改善要治疗的疾病、病症或病况的症状，并且可以通过经验确定。

[0310] 以单位剂量形式，如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、无菌肠胃外溶液或混悬液，和口服溶液或混悬液，和含有适当量的所述化合物或其药物可用的盐的油水乳化液，提供所述药物组合物以用于向人和动物施用。可以以单位剂量形式或多剂量形式配制和施用药物治疗性活性化合物及其盐。如本文所使用的单位剂量形式表示如本领域中已知的，适合人和动物对象并且单独包装的物理上分离的单元。每个单位剂量含有与所需的药物载体、媒介物或稀释剂相结合足以产生所需治疗效果的预定量的治疗性活性化合物。单位剂量形式的实例包括安瓿瓶和注射器以及单个包装的片剂和胶囊。可以部分或多次施用单位剂量形式。多剂量形式是包装在单个容器中以分离的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂量形式。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊瓶或者品脱或加仑瓶。因此，多剂量形式是在包装中不分离的多个单位剂量。

[0311] 还可以制备缓释制剂。缓释制剂的适合实例包括含有本文所提供的化合物的固体疏水性聚合物的半透性基质，所述基质处于成型制品形式，例如，薄膜或微胶囊。缓释基质的实例包括离子电渗贴片、聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯、L-谷氨酸和乙基-L-谷氨酸的共聚物、不可降解的乙烯-醋酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物，如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和亮脯利特乙酸酯组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟丁酸。尽管聚合物，如乙烯-醋酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸能够释放分子超过100天，但是某些水凝胶释放蛋白的时间段较短。当封装的化合物在体内长时间保持时，由于在37℃暴露于水分，它们可能变性或聚集，从而导致生物活性损失和它们结构的可能变化。可以根据所涉及的作用机制，对稳定性设计合理的策略。例如，如果发现聚集机制是通过硫-二硫化物互换的分子间S--S键形成，则可以通过修饰巯基残基，从酸性溶

液冷冻干燥，控制水分含量，使用适当的添加剂和开发特定聚合物基质组合物来实现稳定性。

[0312] 可以制备含有0.005％至100％范围内的活性成分(其余部分由无毒载体组成)的剂量形式或组合物。对于口服施用，通过掺入任何常用赋形剂，如(例如)药物级甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联甲羧纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠形成药物可用的无毒组合物。这些组合物包括溶液、混悬液、片剂、胶囊、粉剂和缓释制剂，如(但不限于)植入物和微囊包封的供气系统和生物可降解、生物相容性聚合物，如胶原蛋白、乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸等。制备这些组合物的方法对本领域技术人员是已知的。所考虑的组合物可以含有约0.001％-100％的活性成分，在某些实施方式中，约0.1-85％或约75-95％。

[0313] 可以与保护所述化合物抵抗体内快速消除的载体，如延时释放制剂或包衣一起制备FTI或药物可用的盐。

[0314] 所述组合物可以包含其它活性化合物以获得所期望的性质组合。如本文所述的本文所提供的化合物或其药物可用的盐还可以与常规领域中已知在上文所提及的一种或多种疾病或医学病况，如与氧胁迫有关的疾病的治疗中具有价值的另一种药理学试剂一起施用。

[0315] 本文所提供的不含乳糖的组合物可以含有在本领域中熟知的并且在(例如)美国药典(USP)SP(XXI)/NF(XVI)中列出的赋形剂。一般地，不含乳糖的组合物含有药物相容且药物可用的量的活性成分、粘结剂/填充剂和润滑剂。示例性的不含乳糖的剂量形式含有活性成分、微晶纤维素、预胶凝淀粉和硬脂酸镁。

[0316] 还涵盖了含有本文所提供的化合物的无水药物组合物和剂量形式。例如，在药学领域中加入水(例如，5％)作为模拟长期储存的方式以确定制剂随时间的特性(如货架期或稳定性)是广泛接受的。参见，例如，Jens T.Carstensen,Drug Stability:Principles& Practice,第2版,Marcel Dekker,NY,NY,1995,第379-80页。实际上，水和热加快了一些化合物的分解。因此，水对制剂的影响可以是显著的，这是因为在制剂的生产、处理、包装、存储、运输和使用期间一般会遇到水分和/或潮气。

[0317] 可以使用无水或含有低水分的成分以及在低水分或低湿度条件下制备本文所提供的无水药物组合物和剂量形式。如果预期在生产、包装和/或存储期间会与水分和/或潮气发生显著接触，则包含乳糖和至少一种含有伯氨或仲胺的活性成分的药物组合物和剂量形式是无水的。

[0318] 应制备和存储无水药物组合物从而维持其无水性质。因此，使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物，从而使它们可以包含在适合的配方试剂盒中。适合的包装的实例包括(但不限于)气密性箔片、塑料制品、单位剂量容器(例如，小瓶)、泡罩包装和条状包装。

[0319] 口服药物剂量形式为固体、凝胶或液体。所述固体剂型为片剂、胶囊、颗粒剂和散装粉剂。口服片剂类型包括压缩、可咀嚼糖锭和可以肠溶包衣、糖包衣或薄膜包衣的片剂。胶囊可以是硬胶胶囊或软胶胶囊，而颗粒剂和粉剂可以以非泡腾或泡腾形式与本领域技术人员已知的其它成分组合提供。

[0320] 在某些实施方式中，所述制剂为固体剂型，如胶囊或片剂。所述片剂、丸剂、胶囊、

锭剂等可以含有任何下列成分或具有类似性质的化合物:粘结剂;稀释剂;崩解剂;润滑剂;助流剂;甜味剂;和调味剂。

[0321] 粘结剂的实例包括微晶纤维素、黄芪胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁或钙、石松子和硬脂酸。稀释剂包括(例如)乳糖、蔗糖、淀粉、白陶土、盐、甘露糖醇和磷酸二钙。助流剂包括(但不限于)胶体二氧化硅。崩解剂包括交联甲羧纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、海藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括(例如)任何经批准认证的水溶性FD&C染料,它们的混合物;和在氧化铝水合物上悬浮的水不溶性FD&C染料。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露糖醇和人造甜味剂,如糖精,和多种喷雾干燥的调味剂。调味剂包括从植物(如水果)中提取的天然香料,和产生愉悦感的化合物的合成混合物,如(但不限于)薄荷油和水杨酸甲酯。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯、单油酸脱水山梨糖醇酯、单月桂酸二甘醇酯和月桂聚氧乙烯醚。肠包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氨化虫胶和苯二甲酸醋酸纤维素。薄膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和苯二甲酸醋酸纤维素。

[0322] 当所述剂量单位形式为胶囊时,除以上类型材料之外,它可以含有液体载体,如脂油。另外,剂量单位形式可以含有改变所述剂量单位外观的多种其它材料,例如,糖包衣及其它肠包衣。还可以作为酏剂、混悬剂、糖浆、薄饼、糖屑、口香糖等的组分施用所述化合物。除所述活性化合物之外,糖浆可以含有作为甜味剂的蔗糖和特定防腐剂、染料和着色剂以及调味剂。

[0323] 片剂中包含的药物可用的载体为粘结剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂和润湿剂。由于肠溶衣,肠溶包衣片剂抵抗胃酸作用并且在中性或碱性的肠中溶解或崩解。糖包衣片剂为压制片剂,对其应用了不同层的药物可用的物质。薄膜包衣片剂为压制片剂,其已包衣了聚合物或其它适合的包衣。多压片剂为使用先前提及的药物可用的物质通过不止一个挤压循环所制备的压制片剂。还可以在上述剂量形式中使用着色剂。在压制片剂、包糖衣、多压和咀嚼片剂中使用调味剂和甜味剂。调味剂和甜味剂在咀嚼片剂和糖锭形成中是特别有用的。

[0324] 液体口服剂量形式包括水溶液、乳液、混悬液、从非泡腾颗粒剂复原的溶液和/或混悬液和从泡腾颗粒剂复原的泡腾制剂。水溶液包括(例如)酏剂和糖浆。乳液为水包油或油包水。

[0325] 酏剂是透明、有甜味的水醇制剂。在酏剂中使用的药物可用的载体包括溶剂。糖浆剂是糖的浓缩水溶液,例如,蔗糖,并且可以包含防腐剂。乳液是两相体系,其中一种液体以小球的形式分散在另一种液体中。在乳液中使用的药物可用的载体为非水液体、乳化剂和防腐剂。混悬液使用药物可用的助悬剂和防腐剂。在要复原成液体口服剂量形式的非泡腾颗粒剂中使用的药物可用的物质包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在要复原成液体口服剂量形式的泡腾颗粒剂中使用的药物可用的物质包括有机酸和二氧化碳源。在所有上述剂量形式中使用着色剂和调味剂。

[0326] 溶剂包括甘油、山梨糖醇、乙醇和糖浆。防腐剂的实例包括甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。在乳液中使用的非水液体的实例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的实例包括明胶、阿拉伯胶、黄芪胶、膨润土和表面活性剂,如聚氧乙烯单油酸脱水山梨糖醇酯。助悬剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、硅酸镁铝(Veegum)和阿拉伯胶。稀

释剂包括乳糖和蔗糖。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人造甜味剂，如糖精。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯、单油酸脱水山梨糖醇酯、单月桂酸二甘醇酯和月桂聚氧乙烯醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何经批准认证的水溶性FD&C染料及其混合物。调味剂包括从植物(如水果)中提取的天然香料，和产生愉快味觉的化合物的合成混合物。

[0327] 对于固体剂量形式，将溶液或混悬液，例如在丙烯碳酸酯、植物油或甘油三酯中的溶液或混悬液包封中胶囊中。在美国专利No.4,328,245;4,409,239;和4,410,545中公开了这些溶液及其制剂和包封形式。对于液体剂量形式，可以用足够量的药物可用的液体载体，例如，水稀释所述溶液，例如，在聚乙二醇中的溶液，从而使其对于施用易于测量。

[0328] 作为另外一种选择，可以通过将所述活性化合物或盐溶解或分散在植物油、乙二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如，丙烯碳酸酯)及其它这些载体中，并将这些溶液或混悬液包封在硬胶胶囊或软胶胶囊壳体中来制备液体或半固体口服制剂。其它有用的制剂包括(但不限于)含有本文所提供的化合物、二烷基化的单或聚烷撑二醇，其包括(但不限于)1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550和750表示所述聚乙二醇的近似平均分子量，和一种或多种抗氧化剂，如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、伞花内酯、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯的那些。

[0329] 其它制剂包括(但不限于)醇的水溶液，包括药物可用的乙缩醛。在这些制剂中使用的醇为任何药物可用的水可混溶的具有一个或多个羟基的溶剂，其包括(但不限于)丙二醇和乙醇。乙缩醛包括(但不限于)低级烷基醛的二(低级烷基)乙缩醛，如乙醛二乙基乙缩醛。

[0330] 在所有实施方式中，如本领域技术人员已知的，片剂和胶囊制剂可以包衣，从而改变或维持活性成分的溶解。因此，例如，可以用常规的肠可消化的包衣，如水杨酸苯酯、蜡和苯二甲酸醋酸纤维素将它们包衣。

[0331] 本文还提供了肠胃外施用，通常其特征为皮下、肌内或静脉内注射。可以以常规方式，作为液体溶液或混悬液，适合于在注射前在液体中形成溶液或混悬液的固体形式或者作为乳液制备注射剂。适合的赋形剂为(例如)水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。另外，如果需要，要施用的药物组合物还可以含有少量无毒助剂物质，如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、增溶剂和其它这些试剂，如(例如)乙酸钠、单月桂酸山梨聚糖酯、油酸三乙醇胺酯和环糊精。在本文中还考虑了缓慢释放或持续释放系统的植入，从而维持恒定剂量水平。简要地，可以将本文所提供的化合物分散在不溶于体液的固体内部基质中，并在所述基质外包覆外部聚合物膜，所述基质例如，聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物，如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯，所述聚合物膜如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子聚合物聚对苯二甲酸

乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。然后，所述化合物在释放速率控制步骤中扩散通过外部聚合物膜。这类肠胃外组合物中所包含的活性化合物的百分比高度依赖其特定性质以及所述化合物的活性和对象的需要。

[0332] 所述组合物的肠胃外施用包括静脉内、皮下和肌内施用。用于肠胃外施用的制剂包括待注射的无菌溶液、准备使用前与溶剂混合的无菌干燥可溶性产物(如冻干粉末，包括皮下药片)、待注射无菌悬液、准备使用前与载体混合的无菌干燥不溶性产物和无菌乳液。该溶液可以水溶液或非水溶液。

[0333] 如果静脉内施用，则适合的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)，以及含有增稠剂和增溶剂的溶液，如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物。

[0334] 在肠胃外制剂中使用的药物可用的载体包括水性媒介物、非水性媒介物、抗微生物剂、等张剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、混悬剂和分散剂、乳化剂、多价螯合或螯合剂及其它药物可用的物质。

[0335] 水性媒介物的实例包括氯化钠注射液、林格氏注射剂、等张葡萄糖注射液、无菌水注射剂、葡萄糖和乳酸盐林格氏注射剂。非水性肠胃外媒介物包括植物来源的固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。必需以抑菌或抑真菌浓度将抗微生物剂加入至在多剂量容器中包装的肠胃外制剂，其包括苯酚或甲酚、汞剂、苯甲醇、氯代丁醇、甲基和丙基对羟基苯甲酸酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苄索氯铵。等张剂包括氯化钠和葡萄糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。混悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨酯80(TWEEN® 80)。金属离子的多价螯合剂或螯合剂包括EDTA。药物载体还包括用于水溶性媒介物的乙醇、聚乙二醇和丙二醇，和用于pH调整的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0336] 调节FTI的浓度，从而使注射剂提供有效量以产生所期望的药理学作用。如本领域中已知的，确切的剂量取决于患者或动物的年龄、体重和状况。将单位剂量肠胃外制剂包装在安瓿瓶、小瓶或具针注射器中。如本领域中已知和实践的，用于肠胃外施用的所有制剂必需是无菌的。

[0337] 说明性地，含有FTI的无菌水溶液的静脉内或动脉内输注是有效的施用形式。另一种实施方式为根据需要注射以产生所期望的药理学作用的含有活性材料的无菌水或油溶液或混悬液。

[0338] 将可注射剂设计用于局部和全身施用。通常，对所治疗的组织，配制治疗有效剂量以包含至少约0.1％w/w多至约90％w/w或以上，如大于1％w/w的所述活性化合物的浓度。可以一次施用所述活性成分，或可以将其分成以一定时间间隔施用的一些较小剂量。应理解治疗的精确剂量和持续时间是要治疗的组织的函数，并且可以使用已知的测试规程或通过体内或体外测试数据外推来经验性地确定。应注意浓度和剂量值还可以随要治疗个体的年龄而变。还应理解对于任何特定对象，应根据个体需要以及施用或监督所述制剂施用的人的专业判断而随时间调整具体剂量方案，并且本文所说明的浓度范围仅是示例性的并且不意欲限制所主张的制剂的范围和实践。

[0339] 可以将FTI以微粒化或其它适合的形式混悬，或者可以将其衍生化以产生更可溶的活性产物和产生前体药物。所得混合物的形式基于一些因素，其包括所述化合物在所选

载体或媒介物中的预期施用形式和溶解度。有效浓度足以改善病况的症状，并且可以通过经验确定。

[0340] 冷冻干燥粉剂也是本文所关心的，其可以复原为溶液、乳液及其它混合物用于施用。它们还可以复原和配制为固体或凝胶。

[0341] 通过在适合的溶剂中溶解本文所提供的FTI或其药物可用的盐来制备无菌的冷冻干燥粉剂。所述溶剂可以含有赋形剂，其改善了粉剂或由该粉剂制备的复原溶液的稳定性或其它药理学组分。可以使用的赋形剂包括(但不限于)葡萄糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其它适合的试剂。所述溶剂还可以含有缓冲剂，如柠檬酸盐、磷酸钠或钾，或本领域技术人员已知的其它这种缓冲剂，在一个实施方式中，约中性pH。所述溶液的后续无菌过滤以及随后在本领域技术人员已知的标准条件下的冷冻干燥提供了所需制剂。通常，将所得溶液分装至小瓶中用于冷冻干燥。每个小瓶将含有单一剂量(包括(但不限于)10-1000mg或100-500mg)或者化合物的多个剂量。冷冻干燥粉剂可以在适合条件下存储，如在约4℃至室温。

[0342] 用注射用水的该冷冻干燥粉剂的复原提供了在肠胃外施用中使用的制剂。对于复原，每mL无菌水或其它适合的载体中添加约1-50mg、约5-35mg或约9-30mg的冷冻干燥粉剂。精确的量取决于所选的化合物。这些量可以通过经验确定。

[0343] 对于局部和全身施用，如前所述制备局部混合物。所得混合物可以是溶液、混悬液、乳液等并且配制为乳膏剂、凝胶剂、软膏剂、乳液、溶液、酏剂、洗剂、混悬剂、酊剂、膏剂、泡沫剂、气溶胶、冲洗剂、喷雾、栓剂、绷带、皮肤贴片或适合于局部施用的任何其它制剂。

[0344] 可以将FTI或具有FTI的药物组合物配制为用于局部施用，如通过吸入施用的气溶胶(参见，例如，美国专利No.4,044,126、4,414,209和4,364,923，其描述了用于递送类固醇以用于治疗炎性疾病，具体地哮喘的气溶胶)。用于施用至呼吸道的这些制剂可以单独或结合惰性载体，如乳糖处于用于喷雾器的气溶胶或溶液的形式，或者作为用于吹入的微细粉。在这种情况下，所述制剂的颗粒将具有小于50微米或小于10微米的直径。

[0345] 可以将FTI或具有FTI的药物组合物配制用于局部或局部施用，如用于局部施用至皮肤和粘膜，如在眼中，其处于凝胶剂、乳膏剂和洗剂的形式并且用于应用至眼或用于脑池内或脊柱内应用。局部施用的方式预期用于透皮递送并且还用于施用至眼或粘膜，或用于吸入疗法。还可以施用所述活性化合物单独或结合其它药物可用的赋形剂的鼻溶液的形式。可以用适当的盐将这些溶液，具体地设计用于眼科使用的那些溶液配制为0.01％-10％的等渗溶液，pH约5-7。

[0346] 在本文中还考虑了其它施用途径，如透皮贴片和直肠施用。例如，用于直肠施用的药物剂量形式为用于全身性作用的直肠栓剂、胶囊和片剂。在本文中使用的直肠栓剂表示用于插入到直肠中的固体，其在体温下熔化或软化，从而释放一种或多种药理学或治疗性活性成分。在直肠栓剂中使用的药物可用的物质为基底或媒介物和提高熔点的试剂。基底的实例包括可可脂(可可豆油)、甘油明胶、聚乙二醇(聚氧乙二醇)和脂肪酸的甘油单、二和三酯的适当混合物。可以使用多种基底的组合。提高栓剂熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。可以通过挤压法或模制法制备直肠栓剂。直肠栓剂的示例性重量为约2至3克。使用相同的药物可用的物质并且通过与用于口服施用的制剂相同的方法生产用于直肠施用的片剂和胶囊。

[0347] 可以通过缓释方式或通过本领域那些技术人员熟知的递送装置施用本文所提供

的FTI或具有FTI的药物组合物。实例包括(但不限于)美国专利No.:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;和4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358、6,699,500和6,740,634中所述的那些,以上每篇专利作为参考并入本文。通过以不同的比例使用(例如)羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球或它们的组合以提供所需的释放分布图,这些剂量形式可以用于提供FTI的缓慢或控制释放。可以容易地选择包括本文所述的那些在内的本领域那些技术人员已知的适合的缓释制剂以用于和本文所提供的活性成分一起使用。

[0348] 所有控释药物产品具有共同的目标:改善药物疗法以优于其不控释的对应物。在一个实施方式中,在医学治疗中优化设计的控释制剂的使用的特征在于在最短的时间内使用最少的药物物质来治愈或控制病况。在某些实施方式中,控释制剂的优势包括延长的药物活性、降低的剂量频率和提高的患者顺应性。另外,控释制剂可以用于影响作用或其它特征的发生时间,如药物的血液水平,并因此可以影响副作用(例如,不良作用)的发生。

[0349] 大部分控释制剂设计在开始时释放快速产生所需治疗效果的药物(活性成分)量,并逐渐和不断地释放其它量的药物以在延长的一段时间内维持这种治疗效果的水平。为了在体内维持药物的这种恒定水平,必须以将替代代谢掉和从体内排出的药物量的速率从所述剂量形式中释放药物。可以通过多种条件刺激活性成分的控释,其包括(但不限于)pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0350] 在某些实施方式中,可以使用静脉内输注、可植入渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其它施用方式施用FTI。在一个实施方式中,可以使用泵(参见,Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等人,Surgery88:507(1980);Saudek等人,N.Engl.J.Med.321:574(1989)。在另一个实施方式中,可以使用聚合物材料。在另一个实施方式中,可以将控释系统放置在治疗目标附近,即因此仅需要全身剂量的一部分(参见,例如,Goodson,Medical Applications of Controlled Release,第2卷,第115-138页(1984))。

[0351] 在一些实施方式中,在不正确的免疫激活或肿瘤附近,向对象中引入控释装置。在Langer的综述(Science 249:1527-1533(1990))中讨论了其它缓释系统。可以将F分散在不溶于体液的固体内部基质中,并包覆外部聚合物膜,所述基质例如,聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物,如丙烯酸和甲基丙烯酸酯类的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,所述聚合物膜如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。然后,活性成分在释放速率控制步骤中扩散通过外部聚合物膜。这类肠胃外组合物中所含的活性成分的百分比高度依

赖其特定性质以及对象的需要。

[0352] 所述FTI或者FTI的药物组合物可以作为包含下列内容的制品包装:包装材料、本文所提供的化合物或其药物可用的盐,其用于癌症,包括血液学癌症和实体瘤的一种或多种症状或发展的治疗、预防或改善,和指明所述化合物或其药物可用的盐用于癌症,包括血液学癌症和实体瘤的一种或多种症状或发展的治疗、预防或改善的标签。

[0353] 本文所提供的制品含有包装材料。在包装药物产品中使用的包装材料对本领域技术人员是熟知的。参见,例如,美国专利No.5,323,907、5,052,558和5,033,252。药物包装材料的实例包括(但不限于)泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、盒、注射器、笔、瓶和适合于所选制剂和预期施用和治疗形式的任何包装材料。考虑了所述化合物和本文提供的组合物的宽泛制剂系列。

[0354] 在一些实施方式中,口服或肠胃外施用治疗有效量的具有FTI的药物组合物。在一些实施方式中,作为单一剂量或者再分成不止一个剂量,以每天1至多达1500mg/kg的量,或者更具体地,以每天10至1200mg/kg的量,口服施用具有替吡法尼作为活性成分的药物组合物。在一些实施方式中,以每日100mg/kg、每日200mg/kg、每日300mg/kg、每日400mg/kg、每日500mg/kg、每日600mg/kg、每日700mg/kg、每日800mg/kg、每日900mg/kg、每日1000mg/kg、每日1100mg/kg或每日1200mg/kg的量口服施用具有替吡法尼作为活性成分的药物组合物。在一些实施方式中,所述FTI是替吡法尼。

[0355] 在一些实施方式中,以每天200-1500mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天200-1200mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天200mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天300mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天400mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天500mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天600mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天700mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天800mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天900mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天1000mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天1100mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天1200mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1025、1050、1075、1100、1125、1150、1175或1200mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天1300mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,以每天1400mg的剂量施用FTI。在一些实施方式中,所述FTI是替吡法尼。

[0356] 在一些实施方式中,以200-1400mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以300-1200mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以300-900mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以600mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以700mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以800mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以900mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以1000mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以1100mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以1200mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,以300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1025、1050、1075、1100、1125、1150、1175或1200mg的剂量(b.i.d)施用FTI。在一些实施方式中,在本文所提供的组合物和方法中使用的FTI是替吡法尼。

[0357] 如本领域的常规技术人员将理解的，根据所使用的剂量形式、患者的状况和敏感性、施用途径以及其它因素，剂量是不同的。根据与需要治疗的对象有关的因素，将通过执业医生确定确切剂量。调节剂量和施用以提供足够的活性成分水平或维持所期望的效果。可以考虑的因素包括疾病状况的严重程度、对象的一般健康状况、对象的年龄、体重和性别、饮食、施用时间和频率、药物组合、反应敏感性和对疗法的耐受性/反应。在治疗循环期间，所述日剂量可以是不同的。在一些实施方式中，可以在治疗循环内以滴定梯度下调起始剂量。在一些实施方式中，可以在治疗循环内以滴定梯度上调起始剂量。最终剂量可以取决于剂量限制性毒性及其它因素的发生。在一些实施方式中，以每天300mg的起始剂量并升高至每天400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天400mg的起始剂量并升高至每天500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天500mg的起始剂量并升高至每天600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天600mg的起始剂量并升高至每天700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天700mg的起始剂量并升高至每天800mg、900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天800mg的起始剂量并升高至每天900mg、1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。在一些实施方式中，以每天900mg的起始剂量并升高至每天1000mg、1100mg或1200mg的最大剂量来施用FTI。可以一次或逐步进行剂量递增。例如，可以通过在4天的过程中每天增加100mg，或者通过在2天的过程中每天增加200mg，或者通过一次增加400mg，将每天600mg的起始剂量升高至每天1000mg的最终剂量。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。

[0358] 在一些实施方式中，以相对高的起始剂量施用FTI并根据患者反应及其它因素滴度下调至较低的剂量。在一些实施方式中，以每天1200mg的起始剂量施用FTI并降低至每天1100mg、1000mg、900mg、800mg、700mg、600mg、500mg、400mg或300mg的最终剂量。在一些实施方式中，以每天1100mg的起始剂量施用FTI并降低至每天1000mg、900mg、800mg、700mg、600mg、500mg、400mg或300mg的最终剂量。在一些实施方式中，以每天1000mg的起始剂量施用FTI并降低至每天900mg、800mg、700mg、600mg、500mg、400mg或300mg的最终剂量。在一些实施方式中，以每天900mg的起始剂量施用FTI并降低至每天800mg、700mg、600mg、500mg、400mg或300mg的最终剂量。在一些实施方式中，以每天800mg的起始剂量施用FTI并降低至每天700mg、600mg、500mg、400mg或300mg的最终剂量。在一些实施方式中，以每天600mg的起始剂量施用FTI并降低至每天500mg、400mg或300mg的最终剂量。可以一次或逐步进行剂量降低。在一些实施方式中，所述FTI是替吡法尼。例如，可以通过在3天的过程中每天降低100mg或者一次降低300mg将每天900mg的起始剂量降低为每天600mg的最终剂量。

[0359] 治疗循环可以具有不同的长度。在一些实施方式中，治疗循环可以为1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月或12个月。在一些实施方式中，治疗循环为4周。治疗循环可以具有间歇时间安排。在一些实施方式中，2-周治疗循环可以具有5-天剂量施用，然后9-天停止。在一些实施方式中，2-周治疗循环可以具有6-天剂量施用，然后8-天停止。在一些实施方式中，2-周治疗循环可以具有7-天剂量施用，然后7-天停止。在一些实施方式中，2-周治疗循环可以具有8-天剂量施

用,然后6-天停止。在一些实施方式中,2-周治疗循环可以具有9-天剂量施用,然后5-天停止。

[0360] 在一些实施方式中,在重复的4周循环中,在4周中的3周每天施用FTI。在一些实施方式中,在重复的4周循环中,每隔一周(1周施用,1周停止)每天施用FTI。在一些实施方式中,在重复的4周循环中,在4周中的3周以300mg的剂量口服施用(b.i.d.)FTI。在一些实施方式中,在重复的4周循环中,在4周中的3周以600mg的剂量口服施用(b.i.d.)FTI。在一些实施方式中,在重复的4周循环中,每隔一周(1周施用,1周停止)以900mg的剂量口服施用(b.i.d.)FTI。在一些实施方式中,每隔一周(在重复的28天循环中第1-7天和第15-21天)以1200mg的剂量口服施用(b.i.d.)FTI。在一些实施方式中,在重复的28-天循环中的第1-5和15-19天以1200mg的剂量口服施用(b.i.d.)FTI。

[0361] 在一些实施方式中,可以使用每隔一周900mg bid替吡法尼的治疗方案。在所述治疗方案下,患者在28-天的治疗循环中在1-7天和15-21天接受900mg,po,bid的起始剂量。在不存在难以控制的毒性的情况下,对象可以继续接受替吡法尼治疗至长达12个月。如果对象对所述治疗耐受良好,则所述剂量还可以升高至1200mg bid。还可以包括逐步的300mg剂量降低至对照治疗-相关的治疗-急性毒性。

[0362] 在一些其它实施方式中,在28-天的治疗循环中,以每天300mg bid的剂量口服施用替吡法尼21天,然后停止1周(21-天时间表;Cheng DT等人,J Mol Diagn.(2015)17(3):251-64)。在一些实施方式中,采用了范围在25至1300mg的5-天剂量施用,然后停止9天的方案(5-天时间表;ZujewskiJ.,J Clin Oncol.,(2000)Feb;18(4):927-41)。在一些实施方式中,采用了7-天bid剂量施用,然后停止7天的方案(7-天时间表;Lara PN Jr.,AnticancerDrugs.,(2005)16(3):317-21;Kirschbaum MH,Leukemia.,(2011)Oct;25(10):1543-7)。在7-天时间表中,患者可以接受300mg bid的起始剂量,并以300mg剂量递增至1800mg bid的最大计划剂量。在7-天时间表研究中,患者还可以在28-天循环的1-7天和15-21天以高达1600mg bid的剂量接受替吡法尼bid。

[0363] 在先前的研究中,当以每天两次剂量施用计划表施用时,FTI显示抑制哺乳动物肿瘤的生长。据发现以每天单一剂量施用FTI 1-5天产生了显著的肿瘤生长抑制,其持续至少21天。在一些实施方式中,以50-400mg/kg的剂量范围施用FTI。在一些实施方式中,以200mg/kg施用FTI。特异性FTI的剂量施用方案在本领域中是熟知的(例如,美国专利No.6838467,该专利以其全部内容作为参考并入本文)。例如,在以上作为参考并入本文的专利说明书中提供了化合物阿加来必(WO98/28303)、紫苏醇(WO 99/45712)、SCH-66336(美国专利No.5,874,442)、L778123(WO 00/01691)、2(S)-[2(S)-[2(R)-氨基-3-巯基]丙基氨基-3(S)-甲基]-戊氧基-3-苯基丙酰-蛋氨酸砜(WO 94/10138)、BMS 214662(WO 97/30992)、AZD3409;Pfizer化合物A和B(WO 00/12499和WO 00/12498)的适合的剂量,并且所述剂量对于本领域技术人员是已知的或者可以容易地确定。

[0364] 对于紫苏醇,所述药剂可以每天每150lb人患者施用1-4g。在一个实施方式中,每天每150lb人患者1-2g。根据具体应用,通常可以以约0.1mg至100mg,更优选地约1mg至300mg的单位剂量施用SCH-66336。可以以每天约0.1mg/kg体重至约20mg/kg体重,优选地每天0.5mg/kg体重至约10mg/kg体重之间的量向人患者施用化合物L778123和1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮。

[0365] 可以以单一或划分(即多个)剂量以约1.0mg至高达约500mg每天,优选地,约1至约100mg每天的剂量范围施用Pfizer化合物A和B。通常将以单一或划分剂量,以约0.01至约10mg每kg体重每天的每天剂量范围施用治疗性化合物。可以以单一剂量或者以2至4个划分剂量,以约0.05至200mg/kg/天,优选地小于100mg/kg/天的剂量范围施用BMS 214662。

[0366] 在一些实施方式中,所述FTI治疗与放疗或放射疗法组合施用。放射疗法包括使用γ-射线、X-射线和/或放射性同位素向肿瘤细胞的直接递送。还考虑了其它形式的DNA破坏因素,如微波、质子束辐射(美国专利No.5,760,395和4,870,287;以上专利以其全部内容作为参考并入本文)和UV 照射。很可能所有这些因素影响了对DNA、DNA前体、DNA的复制和修复以及染色体的组装和维持的大量损害。

[0367] 在一些实施方式中,施用了使宿主中肿瘤对辐射有效敏感的治疗有效量的具有FTI的药物组合物(美国专利No.6545020,该专利以其全部内容作为参考并入本文)。辐射可以是电离辐射,和具体地γ幅射。在一些实施方式中,通过线性加速器或者通过放射性核素发射γ幅射。通过放射性核素对肿瘤的辐射可以是外部的或内部的。

[0368] 辐射还可以是X射线辐射。X射线的剂量范围在持续一段时间(3-4周)的50至200伦琴的每日剂量至2000至6000伦琴的单次剂量。放射性同位素的剂量范围广泛不同,并取决于同位素的半衰期、所发射的辐射的强度和类型以及赘生性细胞的吸收。

[0369] 在一些实施方式中,在肿瘤辐射之前,所述药物组合物的施用开始长达1个月,具体地长达10天或1周。另外,将肿瘤辐射分级,并将药物组合物的施用维持在第一次和最后一次辐射期之间的间隔中。

[0370] FTI的量、辐射剂量和辐射剂量的间隔将取决于一系列参数,如肿瘤类型、其位置、患者对化疗或放疗的反应,并且最终由医师和放射学家在每个个体病例中确定。

[0371] C.组合疗法

[0372] 在一些实施方式中,本文所提供的方法还包含施用治疗有效量的第二活性剂或支持护理疗法。所述第二活性剂可以是化疗剂。可以通过其在细胞内的活性形式来对化疗剂或药物分类,例如,它们是否影响细胞周期以及它们在那个阶段影响细胞周期。作为另外一种选择,可以基于其直接交联DNA、插入到DNA中或通过影响核酸合成引起染色体和有丝分裂畸变的能力来鉴别试剂。

[0373] 化疗剂的实例包括烷化剂,如塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,如苯佐替哌(benzodopa)、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰(具体地,布拉他辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成的类似物拓扑替康);苔藓抑素;卡利司他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);念珠藻素(具体地,念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素;倍癌毒素(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);五加素;水鬼蕉碱(pancratistatin);sarcodictyin;海绵抑制素;氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、氮芥氧化物盐酸盐、美法仑、新恩比兴、胆甾醇对苯乙酸氮芥、泼尼莫司汀、曲磷胺和乌拉莫司汀;亚硝基脲类,如卡莫司汀、吡葡亚硝脲、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素类,如烯二炔类抗生素(例如,卡里奇霉素(calicheamicin),特别是卡里奇霉素γ1和卡里奇霉素ω1);达内霉素

(dynemicin)，包括达内霉素A;二膦酸酯，如氯屈膦酸;埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素发色团、阿克莱诺霉素(aclacinomysins)、放线菌素、安曲霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡洛比星(carabicin)、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧-L-正亮氨酸、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素，如丝裂霉素C、麦考酚酸、诺加霉素(nogalarnycin)、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素(potfiromycin)、嘌罗霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁和佐柔比星;抗代谢产物，如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物，如二甲叶酸、蝶罗呤和三甲曲沙;嘌呤类似物，如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤胺和硫鸟嘌呤;嘧啶类似物，如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨和氮尿苷;雄激素，如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷和睾内酯;抗肾上腺剂，如米托坦和曲洛司坦;叶酸补充剂，如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;氨基-γ-酮戊酸;恩尿嘧啶;安吖啶;贝塔布辛(bestrabucil);比生群;依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺;地吖醌;依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵;埃博霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;蘑菇多糖;氯尼达明(lonidainine);美登素，如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇(mopidanmol);二胺硝吖啶(nitraerine);喷司他丁;苯来美特;吡柔比星;洛索蒽醌;足叶草酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK多糖复合物;雷佐生;根霉素;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯族毒素类(具体地，T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A和蛇形菌素(anguidine));氨基甲酸乙酯;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;紫杉烷类，例如，紫杉醇和多西他赛、吉西他滨;6-硫代鸟嘌呤;巯嘌呤;铂配位络合物，如顺铂、奥沙利铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺安托(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨基蝶呤;希罗达;伊班膦酸;伊立替康(例如，CPT-11);局部异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇，如视黄酸;卡培他滨;卡铂、丙卡巴肼、普利霉素(plicomycin)、吉西他滨、长春瑞滨、反铂(transplatinum)以及上述任何化合物的药物可用的盐、酸或衍生物。

[0374] 第二活性剂可以是大分子(例如，蛋白质)或小分子(例如，合成的无机、有机金属或有机分子)。在一些实施方式中，第二活性剂是DNA-低甲基化剂、特异性结合至癌症抗原的治疗性抗体、造血生长因子、细胞因子、抗癌剂、抗生素、cox-2抑制剂、免疫调节剂、抗胸腺细胞球蛋白、免疫抑制剂、皮质类固醇或其药理学活性突变体或衍生物。

[0375] 在一些实施方式中，第二活性剂是DNA低甲基化剂，如胞苷类似物(例如，阿扎胞苷)或5-脱氧杂氮胞苷(例如，地西他滨)。在一些实施方式中，第二活性剂是细胞减灭剂，其包括(但不限于)Induction、拓扑替康、Hydrea、PO依托泊苷、来那度胺、低剂量阿糖胞苷(LDAC)和硫鸟嘌呤。在一些实施方式中，第二活性剂为米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷或戊司泊达。在一些实施方式中，第二活性剂为米托蒽醌加戊司泊达、依托泊苷加戊司泊达或者阿糖胞苷加戊司泊达。在一些实施方式中，第二活性剂为伊达比星、氟达拉滨、拓扑替康或阿糖胞苷(ara-C)。在一些其它实施方式中，第二活性剂为伊达比星加ara-C、氟达拉滨加

ara-C、米托蒽醌加ara-C或拓扑替康加ara-C。在一些实施方式中，所述第二活性剂为奎宁。可以使用以上指明的试剂的其它组合，并且可以通过医师确定剂量。

[0376] 对于本文所述的任何特定癌症类型，如本文所述的或者另外如本领域中可用的治疗可以与FTI治疗组合使用。例如，可以与FTI组合用于PTCL的药物包括由Spectrum Pharmaceuticals上市的贝利司他(Beleodaq®)和普拉曲沙(Folotyn®)、由Celgene上市的罗米地辛(Istodax®)和由SeattleGenetics上市的贝伦妥单抗-维多汀(Adcetris®)(用于ALCL)；可以与FTI组合用于MDS的药物包括由Celgene上市的氮杂胞苷(Vidaza®)和来那度胺(Revlimid®)以及由Otsuka和Johnson&Johnson上市的地西他滨(Dacogen®)；可以与FTI组合用于甲状腺癌的药物包括AstraZeneca的凡德他尼(Caprelsa®)、Bayer的索拉非尼(Nexavar®)、Exelixis的卡博替尼(Cometriq®)和Eisai的乐伐替尼(Lenvima®)。

[0377] 非细胞毒性疗法，如tpralatrexate(Folotyn®)、罗米地辛(Istodax®)和贝利司他(Beleodaq®)也可以与FTI治疗组合使用。

[0378] 在一些实施方式中，考虑可以在FTI治疗之前、同时或之后施用与FTI组合使用的第二活性剂或第二疗法。在一些实施方式中，可以在FTI治疗之前施用与FTI组合使用的第二活性剂或第二疗法。在一些实施方式中，可以与FTI治疗同时施用与FTI组合使用的第二活性剂或第二疗法。在一些实施方式中，可以在FTI治疗之后施用与FTI组合使用的第二活性剂或第二疗法。

[0379] 所述FTI治疗还可以与骨髓移植组合施用。在一些实施方式中，在骨髓移植之前施用FTI。在其它实施方式中，在骨髓移植之后施用FTI。

[0380] 本领域的常规技术人员将理解本文所述的方法包括使用特定FTI、制剂、剂量施用方案、其它疗法的任何排列或组合来治疗本文所述的对象。

[0381] 在一些实施方式中，选择用于替吡法尼治疗的患有PTCL的对象在重复的4周循环中，每隔一周(1周施用，1周停止)口服接受900mg的剂量(b.i.d.)。

[0382] 在一些实施方式中，选择用于替吡法尼治疗的患有PTCL的对象在重复的4周循环中，每隔一周(1周施用，1周停止)口服接受600mg的剂量(b.i.d.)。

[0383] 应理解在本文所提供的本发明的定义内还提供了基本上不影响本发明的多个实施方式的活动的修改。因此，以下实施例旨在说明但不限制本发明。将所有本文引用的参考文献以其全部内容作为参考并入。

[0384] 实施例I

[0385] PTCL患者中的替吡法尼临床研究

[0386] 以评价替吡法尼的抗肿瘤活性为主要目标，就患有复发性或难治性晚期外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的对象中的客观反应率(ORR)而言，实施替吡法尼的II期临床研究。可以通过国际工作组评价标准(IWC)和/或根据改进的严重性衡量判断工具(mSWAT)的可测量皮肤疾病进行客观肿瘤反应的确定。次要目标可以包括实现替吡法尼对1年时无恶化存活(PFS)率的影响、反应持续时间(DOR)、整体存活期(OS)；和替吡法尼的安全性和耐受性。

[0387] 该II期研究就PTCL对象中的ORR研究了替吡法尼的抗肿瘤活性。招募了多达18位合格的晚期PTCL对象。患者总数可以扩展至30。

[0388] 在28天循环中，对象每隔一周(1-7天和15-21天)接受以900mg的起始剂量，与食物一起口服，每天两次(bid)，服用7天的方式施用的替吡法尼。根据研究人员的意见，如果对象在900mg的剂量水平未经历剂量限制毒性，则替吡法尼的剂量可以增加至1200mg，bid。出现认为与替吡法尼有关且持续≥14天的严重不良事件(SAE)或者≥2级治疗-紧急不良事件(TEAE)的对象将不进行剂量递增。还允许以300mg剂量逐步降低以用于控制治疗-相关的治疗-急性毒性。

[0389] 在不存在难以控制的毒性的情况下，对象可以继续接受替吡法尼治疗直至疾病发展。如果观察到完全性反应，则使用替吡法尼的疗法可以在反应开始后维持至少6个月。

[0390] 在筛选时进行肿瘤评价并且从循环2结束时开始，至少大约每8周进行一次，持续6个月(循环2、4、6)，并且此后大约每12周进行一次(循环9、12、15等)，直至疾病发展。如果研究人员认为必需，则可以进行其它肿瘤评价。出于疾病发展以外的理由停止替吡法尼治疗的对象必须继续进行肿瘤评价直至疾病发展、对象不再同意进行研究。

[0391] 实施例II

[0392] 在PTCL患者中的替吡法尼临床研究中的活性证据

[0393] 在实施例I所述的研究中招募的患者群组中研究临床活性证据。在8位PTCL患者中的4位中观察到了持久反应(中值11个月)。

[0394] 该研究为使用Simon二阶段设计(11+7)的18位患者的II期研究。在前11位可评价的患者中需要2个反应以继续第二阶段。如果在第一阶段观察到5个反应，则招募扩大至30位患者。

[0395] 在第一阶段中，将每隔一周剂量施用中的900mg剂量，b.i.d.，7天改为每隔一周剂量施用中的600mg剂量，b.i.d.，7天。

[0396] 图1显示了研究期间在第一时间点剂量施用的18位患者中每一位所接受的循环数。表1列出了18位患者中的每一位、他们的PTCL类型以及研究结果。观察到了3个部分反应(PRs)。在两位AITL对象中，两者均显示PR。3位患者是正在进行的，如图1中箭头所示，并且两位患者具有大于6个月的稳定疾病。

[0397] 表1.PTCL患者中的替吡法尼临床研究的对象结果和表达特征。

[0398]

对象	肿瘤组织学	SNVs	反应	CXCL12表达	CXCR4表达	CXCL12/CXCR4比值	KIR3DL2表达	VCAM1表达	CXCL13表达

[0399]

1	PTCL-NOS	rs2839695	PD						
2	PTCL-NOS	CENPF R2729Q; SIK3 变体	SD	3728	9329	0.4	76	4785	424
3	AITL	SIK3 变体	PR	14076	1898	7.416	125	29134	1176
4	PTCL-NOS	3'UTR CXCL12 SNV 位置 44873186; CENPF R2729Q	PD	1081	6408	0.169	58	5344	2088
5	ALCL-ALK	rs2839695; SIK3 变体	PD	1211	8637	0.14	2	546	10
6	PTCL-NOS	rs2839695	PD	834	10668	0.078	33625	5746	715
7	PTCL-NOS	rs2839695	PD	325	11282	0.029	18533	1255	47
8	PTCL-NOS	rs2839695	PD						
9	PTCL-NOS	N/A	PD						
10	PTCL-NOS	rs2839695; CENPF R2729Q; SIK3 变体	PD	1570	8890	0.177	178	2874	16876
11	AITL	CENPF R2729Q; SIK3 变体	PR	3265	9274	0.352	6	7359	25355
12	PTCL-NOS		PD	759	4866	0.156	2457	2328	303
13	PTCL-NOS	CENPF R2729Q; SIK3 变体	SD						
14	PTCL-NOS		PD	613	6256	0.098	5	1776	351
15	PTCL-NOS	N/A	PR						
16	PTCL-NOS	rs2839695; SIK3 变体	PD	469	14617	0.032	6810	3643	4602
17	PTCL-NOS	CENPF R2729Q; SIK3 变体	SD	1160	3811	0.304	29	1118	1039
18	PTCL-NOS	CENPF R2729Q; SIK3 变体	SD	2659	3118	0.853	11	4111	1729

[0400] 图5显示了研究期间在随后第二时间点剂量施用的18位患者中每一位所接受的循环数。图5中对每位患者显示了PTCL类型和SNV状态以及研究结果。观察到了3个部分反应(PRs)。在两位AITL对象中,两者均显示PR。2位患者是正在进行的,如图1中箭头所示,并且4位患者具有大于6个月的稳定疾病。

[0401] 福尔马林-固定石蜡-包埋(FFPE)的样品得自所有对象并使用RNA Seq的基因表达分析和使用下一代测序(NGS)的单核苷酸变异(SNV,包括SNP和突变)分析。13个样品通过了

表达分析的质量控制(QC)。16个样品通过了SNV分析的质量控制。

[0402] 在13位对象中测量了CXCL12和CXCR4的表达以及CXCL12与CXCR4表达的比值,如表1所示。CXCL12/CXCR4比值大于0.200的对象具有PR或稳定疾病(SD)。CXCL12/CXCR4比值小于等于0.200的对象未显示出PR或SD,如表1所示。CXCL12/CXCR4比值>0.200的患者的中值无恶化存活期(mPFS)为189天(N=5),而CXCL12/CXCR4比值≤0.200的患者的mPFS为51天(N=7),如图2所示(HR=0.22;P=0.004)。还在13位对象中测量了VCAM1和CXCL13的表达。

[0403] NGS结果通过QC的16位对象中有8位(50%)在CXCL12基因的3'UTR中具有SNV。7位是rs2839695的携带者(CXCL12 3'UTR中位置44873849的A/G)。1位对象具有rs2839695和位置44866733处的新型3'UTR SNV两者。1位其它对象在位置44873186处具有新型3'UTR SNV。具有rs2839695的肿瘤具有较低的CXCL12/CXCR4比值,如图3和表1所示。在位置44873186处具有新型3'UTR SNV的对象4表现出极低的CXCL12/CXCR4比值。3'UTRSNV的频率(0.5)不寻常。一般群体中rs2839695的预期频率如下所示:1000G_AFR=0.2;1000G_AMR=0.097;1000G_EAS=0.001;1000G_EUR=0.2;1000G_SAS=0.045。CXCL12rs2839695与替吡法尼治疗的PTCL中不良的预后有关,如图4所示。在CXCL12 3'UTR中不具有SNV的那些患者的mPFS为189天(N=8),而具有CXCL12rs2839695的那些患者的mPFS为48天(N=7)。在研究期间随后的时间点,在CXCL12 3'UTR中不具有SNV的那些患者的mPFS为134天(N=8),而具有CXCL12rs2839695的那些患者的mPFS为50天(N=7),如图6所示。

[0404] 图7和图8显示了T细胞白血病和淋巴瘤细胞系的体外实验结果,其进一步表明CXCL12表达和CXCL12 3'UTR基因变异在PTCL中可以作为有用的替吡法尼活性的生物标志物。图7显示在某些替吡法尼敏感性T-LL细胞系中表达了CXCL20并且在其它替吡法尼耐受性T-LL细胞系中CXCL20是不可检测的。图8显示替吡法尼对于显示出较高CXCL12表达的T-LL细胞的效力比对显示出较低CXCL12表达的T-LL细胞的效力更高(IC_{50}较低)。

[0405] 表1还显示了13位对象的KIR3DL2表达水平。具有高KIR3DL2表达(例如,大于1000)的对象未显示出PR或SD。因此,似乎替吡法尼在KIR3DL2-表达PTCL中无活性。

[0406] 在16位对象中的7位中观察到了CENPF基因变体R2729Q(44%)(表1)。具有最佳PR/SD反应的6位对象中有5位并且具有最佳PD反应的10位对象(在2位对象中未获得合格样品)中有2位具有R2729Q。美洲人群中R2729Q的整体频率为59%。

[0407] 在8位对象中观察到了位于SIK3的N末端编码序列的SNP(S986Y、P1076R、P1136R(5位对象)、S1163G)(表1)。另外的一位对象具有带有N559H突变的肿瘤(50%完全变异)。具有最佳PR/SD反应的6位对象中的6位以及具有最佳PD反应的11位对象中的3位具有SIK3SNV。美洲人群中SIK3基因SNV的整体频率为19%。

[0408] 实施例III

[0409] 个体化的FTI治疗决定

[0410] 可以采取以下程序来确定患者是否适合于FTI治疗,如替吡法尼治疗。

[0411] 如本领域中所熟知的,可以使用标准间接抗生物素蛋白-生物素辣根过氧化物酶法和二氨基联苯胺显色法,在1-mmol/L浓度的EDTA,pH 8.0中微波抗原修复后,通过本领域中已知的人CXCL12、CXCR4和/或KIR3DL2单克隆抗体对来自患者的福尔马林-固定石蜡-包埋的组织切片进行CXCL12、CXCR4和/或KIR3DL2免疫染色。对于所研究的所有病例,可以将染色与稀释至相同蛋白浓度的小鼠IgG同种型对照抗体相比较以确认染色特异性。

[0412] 还可以对患者进行测试(例如)血清样品中的循环CXCL12。还可以对活组织检查样品测试EBV生物标志物,如CXCL13和PD-1。

[0413] T细胞可以分离自得自患者血清的外周血单核细胞(PBMC)。可以使用Trizol试剂盒(Qiagen,Santa Clarita,CA)从细胞样品中提取总RNA。可以通过在Agilent生物分析仪(Agilent,Palo Alto,CA)上评价核糖体条带的存在来确定RNA质量。根据生产商的说明,使用大容量cDNA反转录试剂盒(Applied Biosystems,Foster City,CA),优质样品可以用于反转录(RT)反应。可以使用ABI Prism 7900HT序列检测系统(Applied Biosystems),对CXCL12、CXCR4、SIK3和/或CENPF进行定量RT-PCR(qRT-PCR),所有样品测试三次。每次测定可以运行无cDNA模板的阴性对照。可以通过归一化为EEF1A1表达来计算每个个体的转录本拷贝数。

[0414] 如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有高CXCL12表达和/或如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有高CXCL12水平和低CXCR4水平并且如果未阻止所述患者接受替吡法尼治疗,则进行替吡法尼治疗。另一方面,如果癌症患者,例如,PTCL患者确定不具有高CXCL12表达或者如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有低CXCL12水平或高CXCR4水平,则不推荐替吡法尼治疗。

[0415] 如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有SIK3基因变体表达或CENPFR2729Q变体表达并且如果不阻止所述患者接受替吡法尼治疗,则进行替吡法尼治疗。

[0416] 如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有KIR3DL2表达,则不推荐替吡法尼治疗。

[0417] 如果癌症患者,例如,PTCL患者确定具有3'UTR CXCL12单核苷酸变异,则不推荐替吡法尼治疗。用于确定3'UTR CXCL12变体的DNA可以得自肿瘤活组织检查、淋巴结活组织检查、骨髓吸取液、血液样品、得自血液样品或口腔拭子的PBMC。

[0418] 如果对癌症患者,例如,PTCL患者进行替吡法尼治疗,则所述癌症患者,例如,PTCL患者可以同时接受另一种治疗,如电离辐射,或者第二活性剂或支持护理疗法,如肿瘤学家认为适合的。所述第二活性剂可以是DNA-低甲基化剂,如阿扎胞苷或地西他滨。

[0419] 实施例IV

[0420] 在AML患者中的替吡法尼临床研究中的活性证据

[0421] 在具有高风险AML(CTEP-20,2期)或者复发性和难治性AML(INT-17,2期)的老年患者中的新近确诊的AML患者中进行了使用替吡法尼的先前临床研究。在这些研究中,患者选择不基于遗传标志物。报导了替吡法尼单试剂活性的事实证据。然而,整个患者群体中的整体临床活性不支持替吡法尼注册。

[0422] 来自CTEP-20和INT-17试验中的患者的mRNA表达谱数据分析显示在CXCL12/CXCR4表达比值相对升高的患者中替吡法尼效力较高。图9显示在相同替吡法尼治疗方案下,在三个分组中CXCL12表达最高的组(CXCL12表达水平最高)中,初治老年虚弱AML患者经历了431天的中值无恶化存活期(mPFS),第二组中的患者经历了89天的mPFS,第三组中的患者(CXCL12表达水平最低)经历了33天mPFS。图10显示五个分组中CXCR4表达最高的组中复发性或难治性AML患者经历了182天的中值存活期,这是五个分组中CXCR4表达最低组中患者的中值存活期的大约两倍。

[0423] 这些结果表明可以基于患者的CXCL12和CXCR4表达水平鉴别受益于替吡法尼的AML患者并选择进行替吡法尼治疗。

[0424] 实施例V

[0425] 在PTCL患者中的替吡法尼临床研究中的活性证据

[0426] 本实施例描述了设计用于研究18位复发性或难治性PTCL患者中替吡法尼的抗肿瘤活性和某些研究结果的2期研究(ClinicalTrials.gov识别号:NCT02464228)。

[0427] 主要结果测量:通过国际工作组评价标准(IWC)的客观反应率(ORR)和/或根据改进的严重性衡量判断工具(mSWAT)的可测量皮肤疾病。第二结果测量包括实现替吡法尼在1年内对无恶化存活(PFS)率的影响、反应持续时间(DOR);和替吡法尼的安全性和耐受性。

[0428] 研究设计:在28-天治疗循环中,在1-21天口服施用替吡法尼300mg,每天两次(bid)。将Simon二阶段设计用于ORR。

[0429] AITL扩增群组:基于所观察到的1和2阶段中的抗肿瘤活性,招募AITL扩增群组(N=12)。对至少1种在先全身细胞毒性疗法是复发性或难治性的。

[0430] 患者分布:

[0431]

治疗总数	**N (%)**	**19 (100)**
AITL	n (%)	3 (16)
ALCL, ALK阴性	n (%)	1 (5)
PTCL, NOS	n (%)	15 (79)
在先疗法线	中值 (范围)	4 (1-7)
终止总数	n (%)	17 (89)
终止原因		
进行性疾病	n (%)	16 (94)
不再同意	n (%)	1 (6)

[0432] 安全性和耐受性:毒性与已知的替吡法尼安全性谱一致。在≥10%的点发生的≥3级药物-相关TEAE是血液学相关的:中性白细胞减少(74%)、血小板减少(58%)、白血球减少(47%)、贫血症和发热性中性粒细胞减少(分别为32%)和淋巴细胞减少(16%)。骨髓抑制是通过治疗中断、剂量减小和/或输血支持可控制的。由于所观察到的在1期和2期研究中所测试的每隔一周方案的耐受性谱,将剂量方案改变为28天治疗循环中第1-21天施用300mg,bid。

[0433] 所研究的8位对象具有CXCL12 3'UTR SNV rs2839695;一位对象出现新型CXCL12 3'UTR变体,并且8位对象具有参考3'UTR CXCL12序列。

[0434] 所研究的对象所经历的最后一次在先疗法:化疗(7位对象)、本妥昔单抗(4位对象)、HDACi(2位对象)、来那度胺(2位对象)、鲁索替尼(1位对象)。

[0435] 具有NGS数据的对象中替吡法尼(第五线)的中值整体PFS为53天(整体PFS是对于具有NGS数据的所有对象,包括具有参考CXCL12 3'UTR和变体CXCL12 3'UTR的对象)。对于这些对象,他们最后一次在先疗法的中值整体PFS为82天。

[0436] 在具有CXCL12rs2839695 3'UTR变体的肿瘤样品中观察到了低CXCL12表达。

[0437] 图11、12A和12B显示替吡法尼的临床益处与CXCL12基因型有关。

[0438] 图11显示了对于具有CXCL12参考3'UTR(“参考”)的对象(8位对象),相对于具有CXCL12变体3'UTR的对象(CXCL12 3'UTR SNV rs2839695或者新型CXCL12 3'UTR变体),在使用替吡法尼的治疗循环中,SPD的减少百分比。SPD是直径乘积之和,它是肿瘤尺寸的量度。图11显示替吡法尼减小了具有CXCL12参考3'UTR的对象中的肿瘤尺寸(即,在CXCL12基因的3'UTR中无SNV),如通过具有参考3'UTR的对象中SPD的负的减少%所示。

[0439] 图12A显示了用替吡法尼处理的具有CXCL12参考3'UTR的对象中和用最后一次在先疗法处理的具有CXCL12参考3'UTR的对象中的无恶化存活期。用替吡法尼处理的对象的mPFS为133天,而用最后一次在先疗法处理的对象的mPFS为85天。p=0.09。

[0440] 图12B显示了用替吡法尼处理的具有CXCL12变体3'UTR的对象中和用最后一次在先疗法处理的具有CXCL12变体3'UTR的对象中的无恶化存活期。用替吡法尼处理的对象的mPFS为34天,而用最后一次在先疗法处理的对象的mPFS为43天。组间未观察到显著性差异。

[0441] 在15位对象中测量了CXCL12和CXCR4的表达以及CXCL12与CXCR4表达的比值。相对于具有CXCL12 3'UTR SNV rs2839695的对象,具有CXCL12参考3'UTR的对象显示出较高的CXCL12与CXCR4的比值,如图12C所示。

[0442] 图13A和13B显示替吡法尼的临床益处与CXCL12表达有关。

[0443] 在具有CXCL12rs2839695 3'UTR变体的肿瘤样品中观察到了低CXCL12表达。具有NGS数据的对象中替吡法尼(第五线)的中值整体PFS为53天(整体PFS是对于具有NGS数据的所有对象,包括具有参考CXCL12 3'UTR和变体CXCL12 3'UTR的对象)。对于相同对象,他们最后一次在先治疗的中值PFS为84天。

[0444] 图13A显示了用替吡法尼处理的低CXCL12表达的对象中和用替吡法尼处理的高CXCL12表达的对象中的无恶化存活期。具有低CXCL12表达的对象的mPFS为49天,而具有高CXCL12表达的对象的mPFS为190天。p=0.0015。

[0445] 图13B显示了用最后一次在先疗法处理的低CXCL12表达的对象中和用最后一次在先疗法处理处理的高CXCL12表达的对象中的无恶化存活期。在低CXCL12表达对象和高CXCL12表达对象之间未观察到显著性差异。

[0446] 图13A和13B显示替吡法尼使具有参考CXCL12 3'UTR的对象中的最后一次在先疗法的PFS加倍,但是标准护理疗法不行。

[0447] 肿瘤基因表达数据对12位患者可用。那些患者中的5位经历了与CXCL12表达升高有关的肿瘤尺寸减小和中值发展时间延长(>6mo)($p<0.001$)。具有AITL组织学的2位患者表达高水平的CXCL12并且经历PR。AITL患者之一过表达CXCL13和中等的VCAM1,而另一位患者过表达VCAM1及其它血管标志物(PDGFRA、ANGPT1、TEK),从而对应了两种已知的CXCL12上调机制(基质细胞中通过CXCL13的Mir23A下调和血管内皮细胞的CXCL12产生)。在下表2和3中显示了PTCL患者中的替吡法尼临床研究的对象结果和表达特征:

[0448] 表2:

[0449] RNA Seq实验#1

患者	2002	2004	3002	4001	2001	4004
肿瘤组织学	NOS	NOS	NOS	NOS	NOS	**AITL**
反应	PD	PD	PD	SD	SD	**PR**

CXCL12 表达	469	759	613	**2659**	**1160**	**3265**

CXCL13 表达	4602	303	351	1729	1039	**25355**

[0450]

VCAM1 表达	3643	2328	1776	4111	1118	**7359**
PDGFRA 表达	898	1538	1453	1038	440	1080
ANGPT1 表达	0	21	188	84	0	28
TEK 表达	495	634	791	734	138	691

GAPDH 表达	17369	10574	9485	12101	6328	16189

[0451] 表3：

[0452] RNA Seq实验#2

患者	2005	2006	4005	4006	4007	6003	2007
肿瘤组织学	NOS	NOS	NOS	NOS	NOS	NOS	**AITL**
反应	PD	PD	PD	PD	PD	SD	**PR**
CXCL12表达	1570	325	834	1211	1081	**3728**	**14076**
CXCL13表达	**16876**	47	715	10	2088	424	1176
VCAM1表达	2874	1255	5746	546	5344	4785	**29134**
PDGFRA表达	1415	74	2037	2872	684	856	**6227**
ANGPT1表达	34	43	24	63	22	93	**769**
TEK表达	560	192	207	990	436	389	**4542**
GAPDH表达	45614	22595	15801	112381	17003	27244	10403

[0453]

[0454] 研究结果显示了替吡法尼在PTCL患者中，具体地，在具有AITL组织学和高CXCL12表达的肿瘤的那些患者中令人鼓舞的活性。替吡法尼通常还是耐受性良好的。大部分常规治疗-相关的AE(≥3级)是血液学相关的，包括中性白细胞减少、血小板减少、白血球减少、贫血症和发热性中性粒细胞减少。

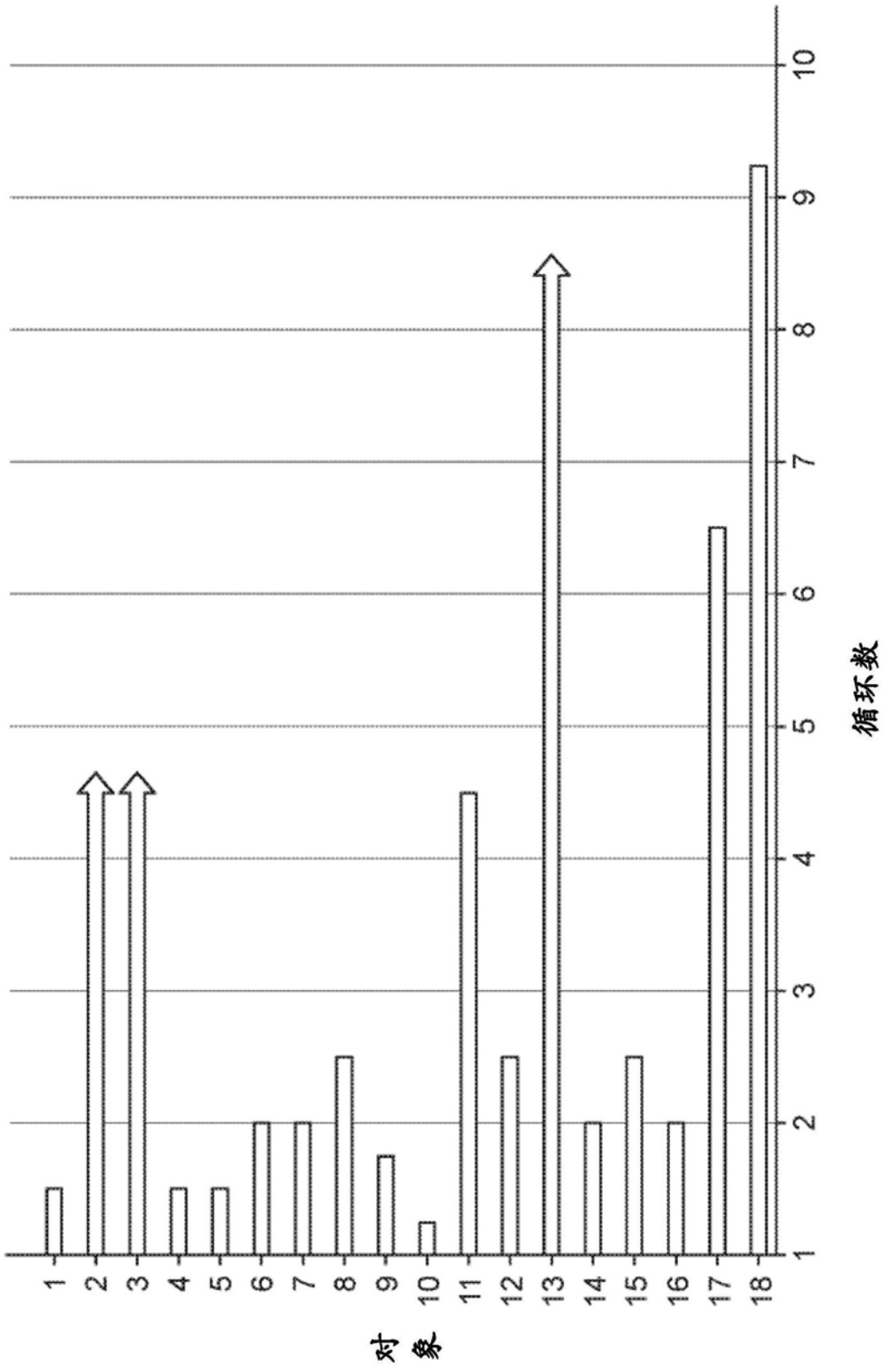


图1

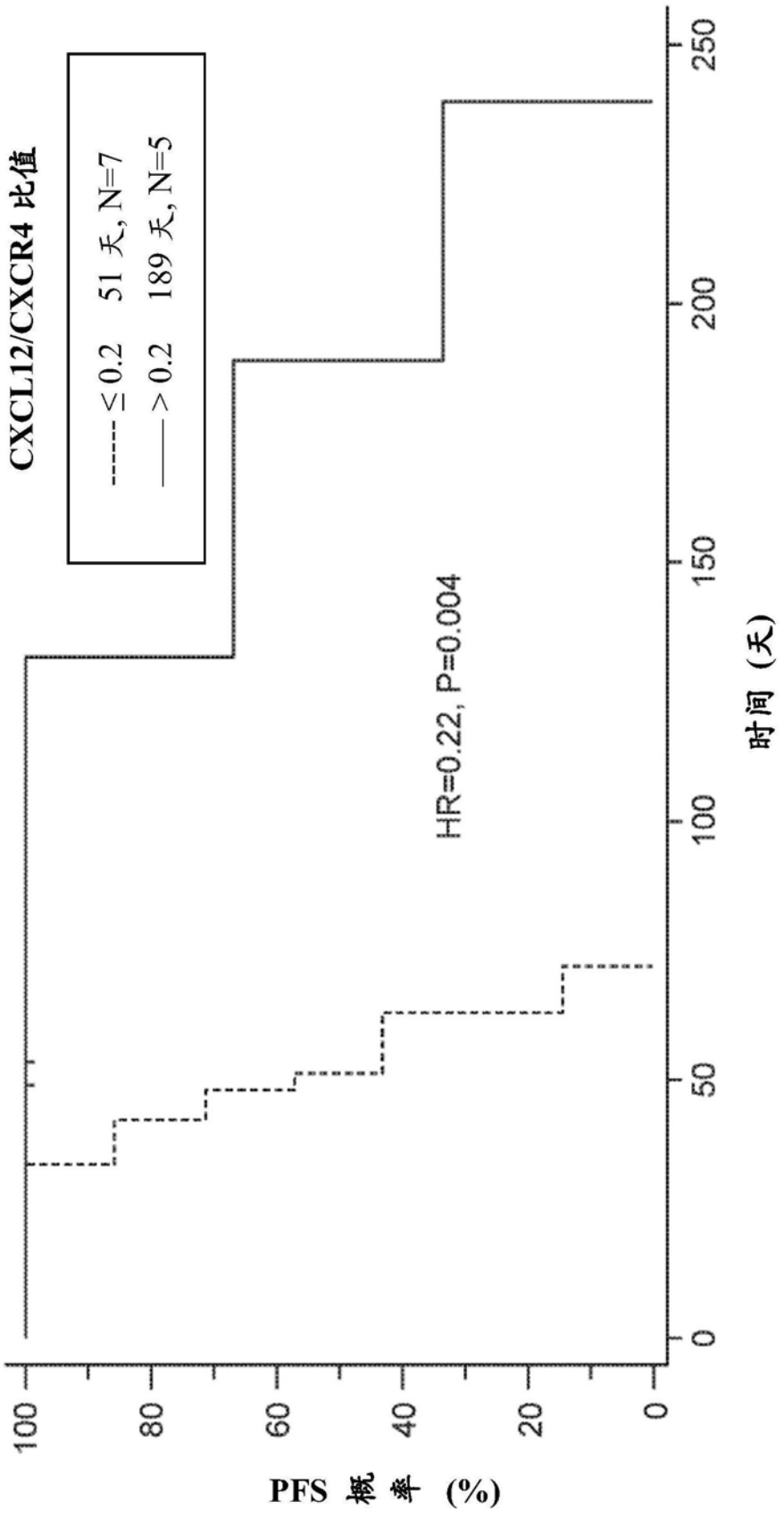
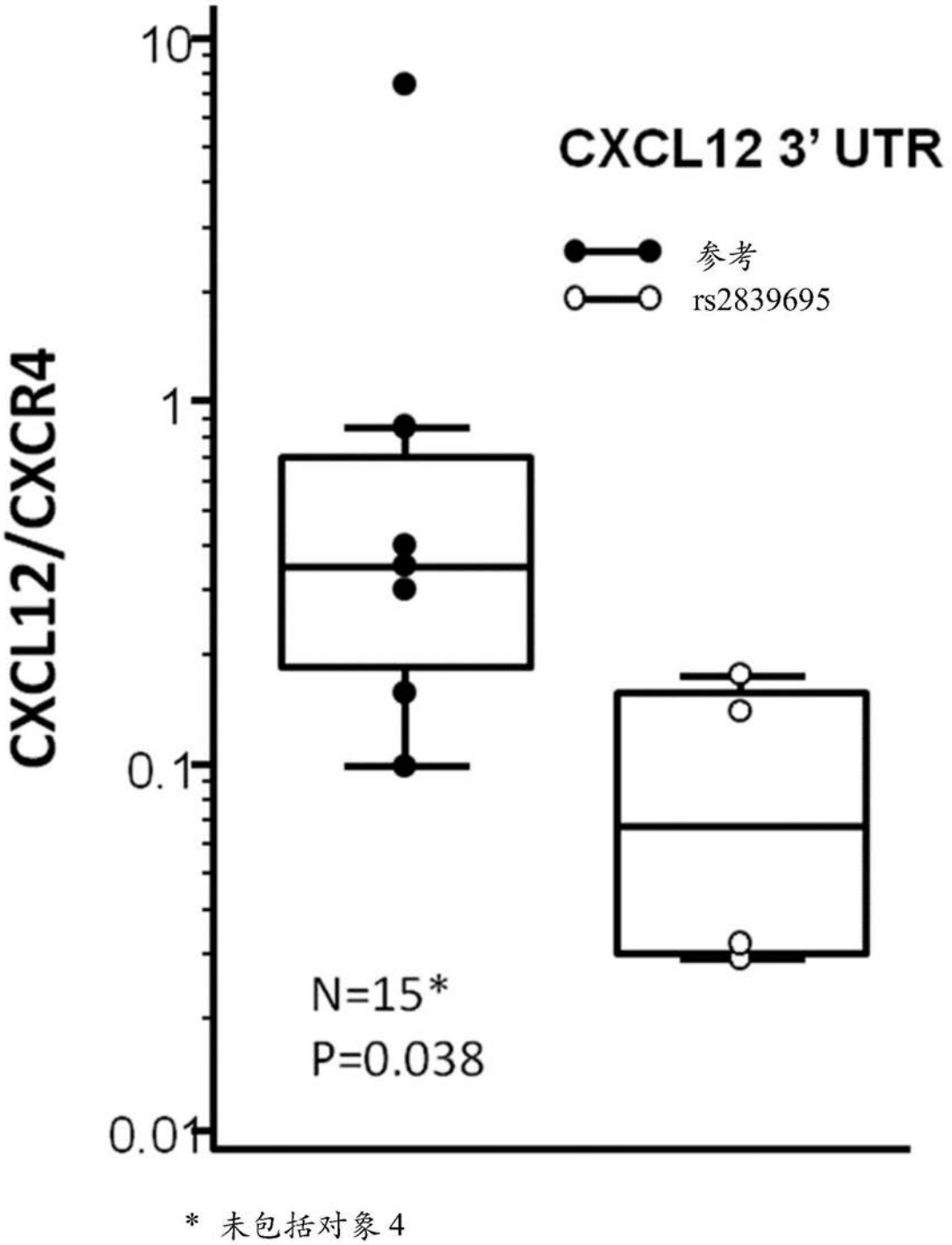

CXCL12/CXCR4 比值
≤ 0.2 51 天, N=7
> 0.2 189 天, N=5
HR=0.22, P=0.004
PFS 概率 (%)
时间 (天)
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250

图2



* 未包括对象 4

图3

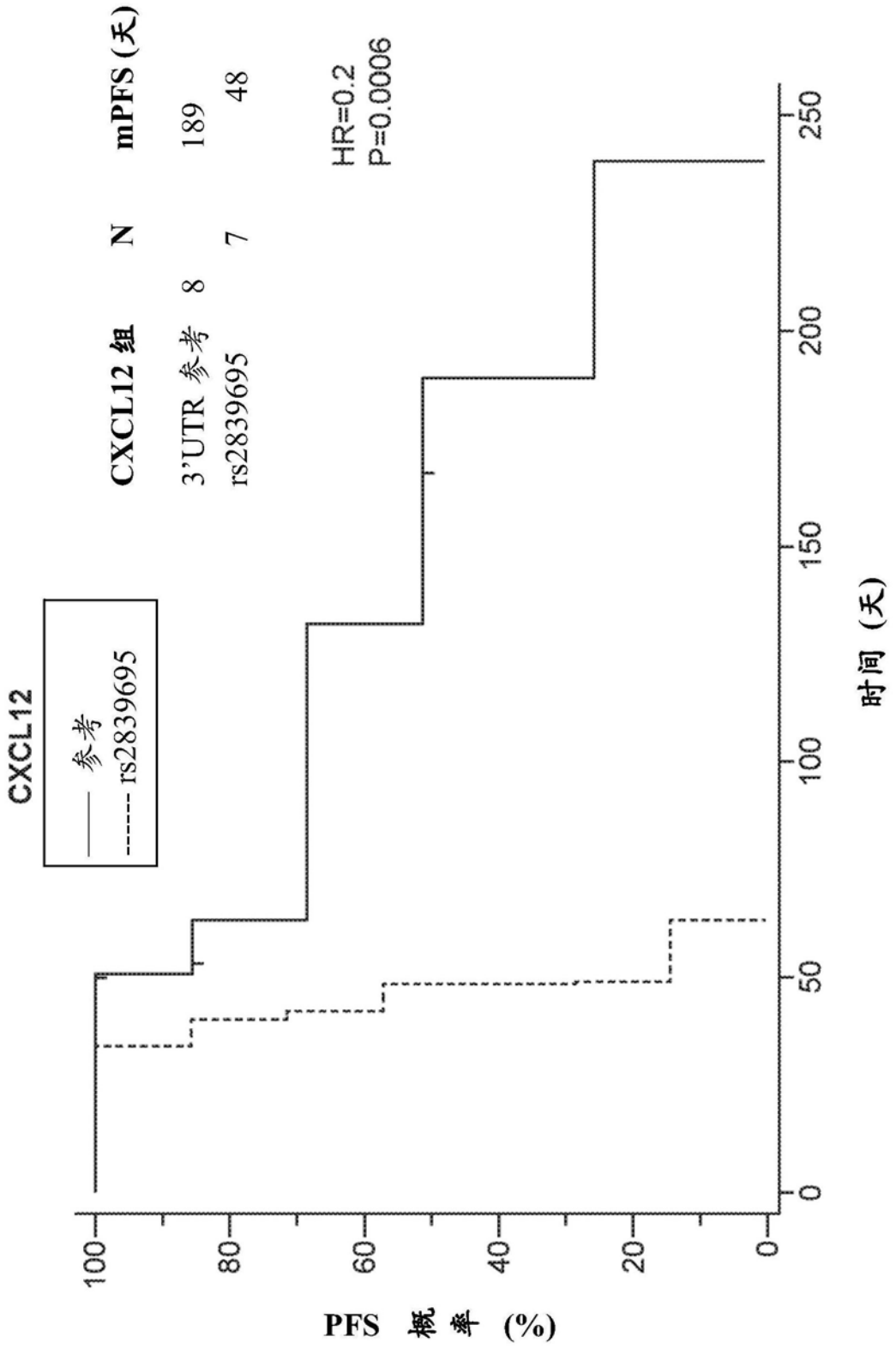

CXCL12
参考
rs2839695
CXCL12 组 N mPFS (天)
3'UTR 参考 8 189
rs2839695 7 48
HR=0.2
P=0.0006
PFS 概率 (%)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
时间 (天)

图4

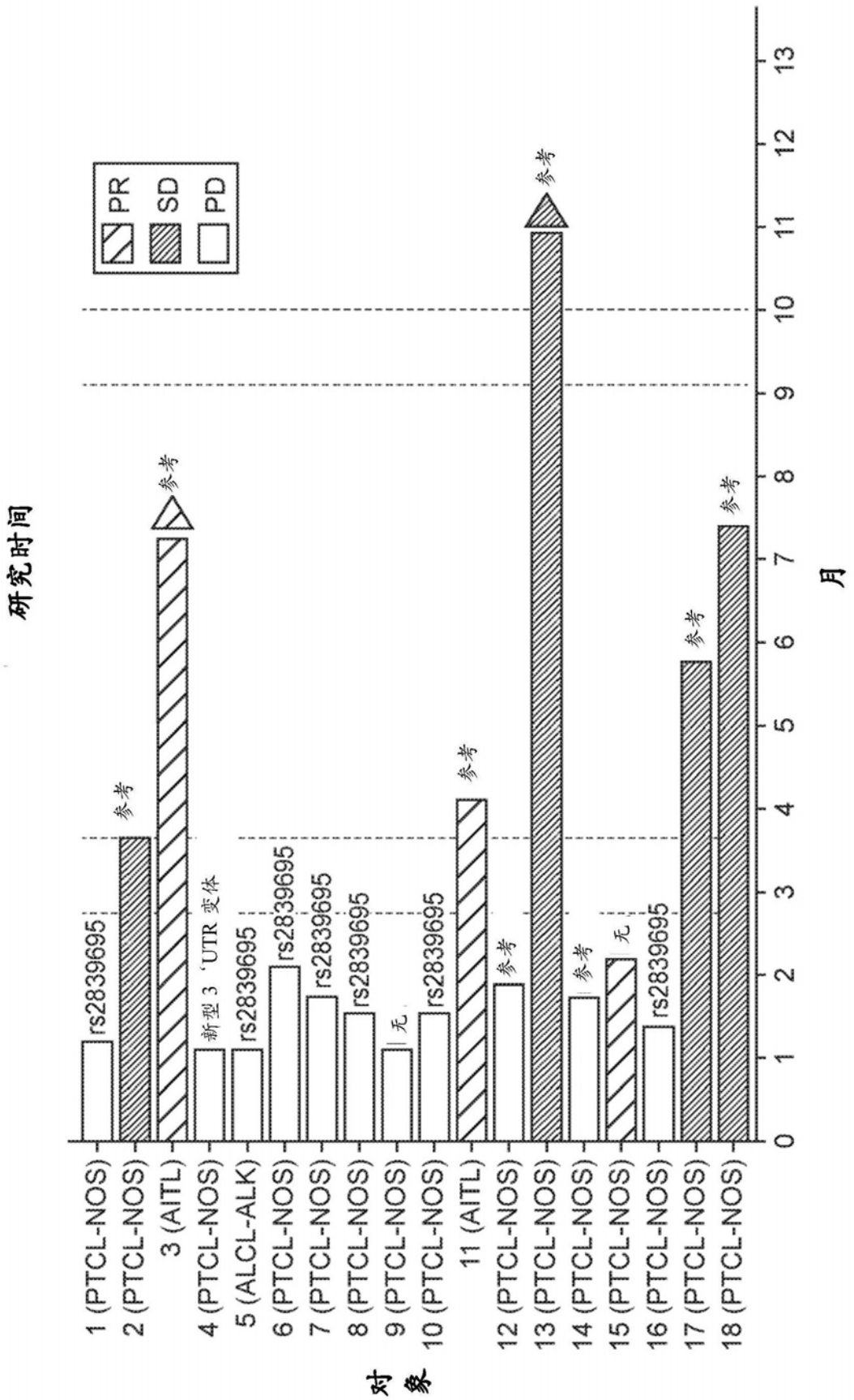

研究时间
PR
SD
PD
rs2839695
参考
新型 3 'UTR 变体
无
1 (PTCL-NOS)
2 (PTCL-NOS)
3 (AITL)
4 (PTCL-NOS)
5 (ALCL-ALK)
6 (PTCL-NOS)
7 (PTCL-NOS)
8 (PTCL-NOS)
9 (PTCL-NOS)
10 (PTCL-NOS)
11 (AITL)
12 (PTCL-NOS)
13 (PTCL-NOS)
14 (PTCL-NOS)
15 (PTCL-NOS)
16 (PTCL-NOS)
17 (PTCL-NOS)
18 (PTCL-NOS)
对象
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
月

图5

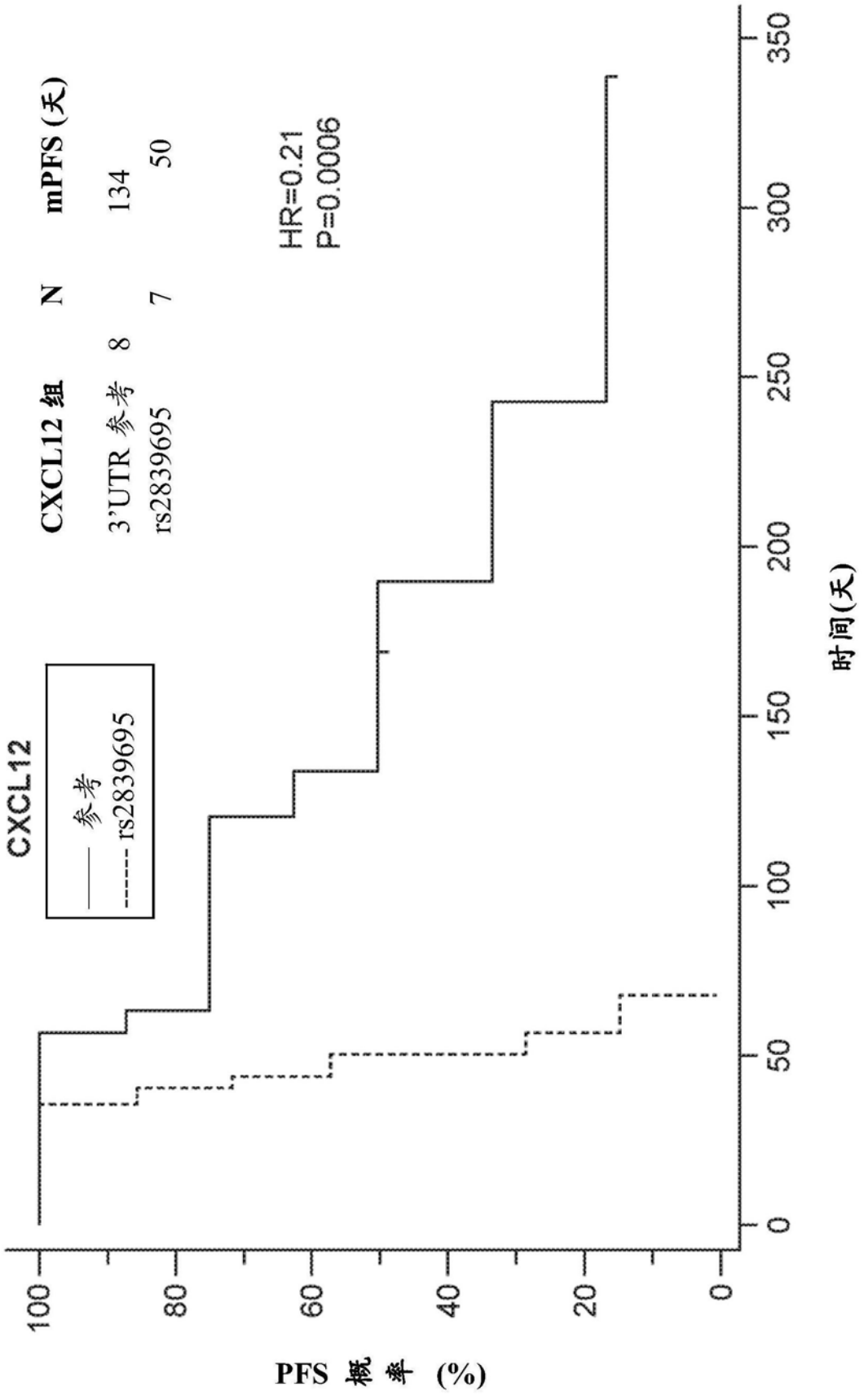

CXCL12
参考
rs2839695
CXCL12 组 N mPFS (天)
3'UTR 参考 8 134
rs2839695 7 50
HR=0.21
P=0.0006
PFS 概率 (%)
时间(天)
0
20
40
60
80
100
0
50
100
150
200
250
300
350

图6

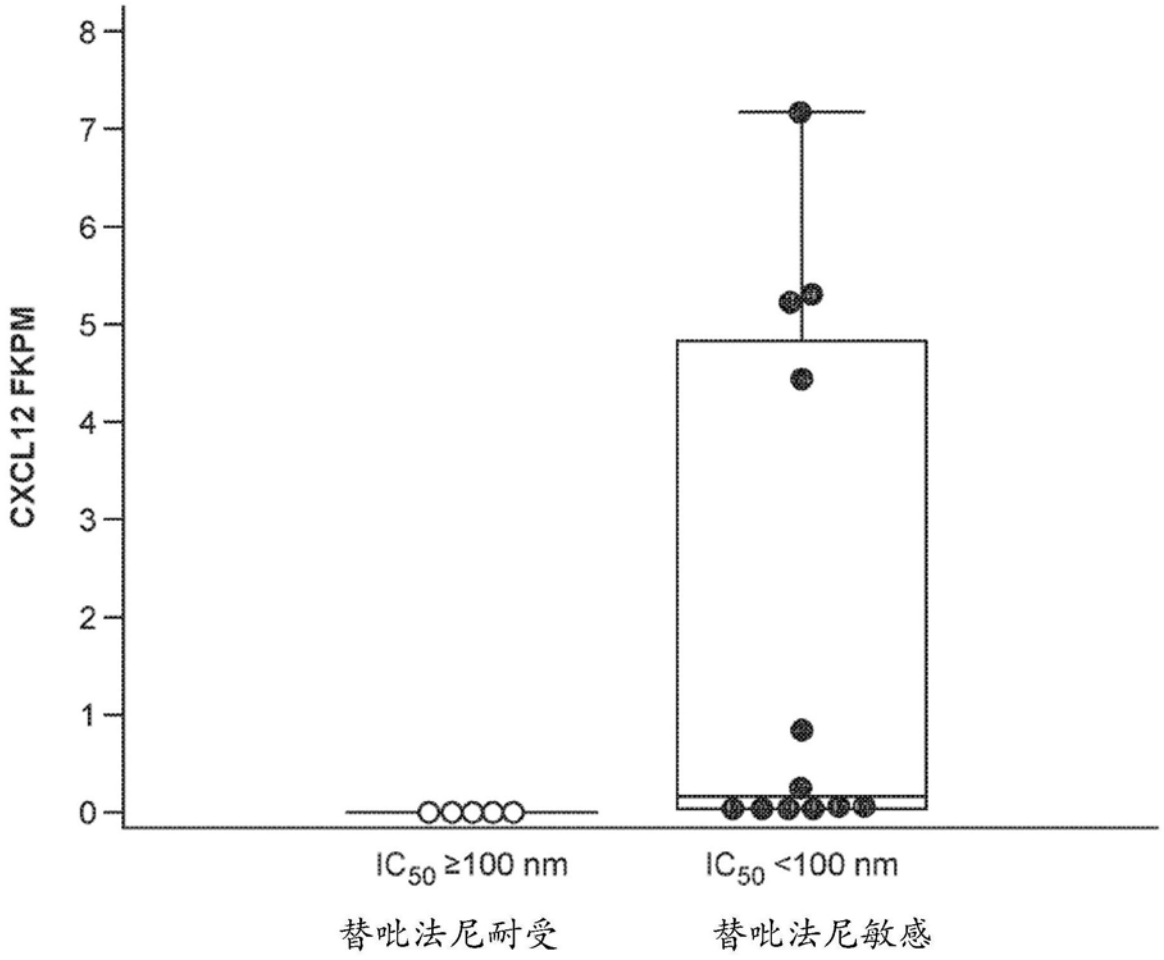


图7

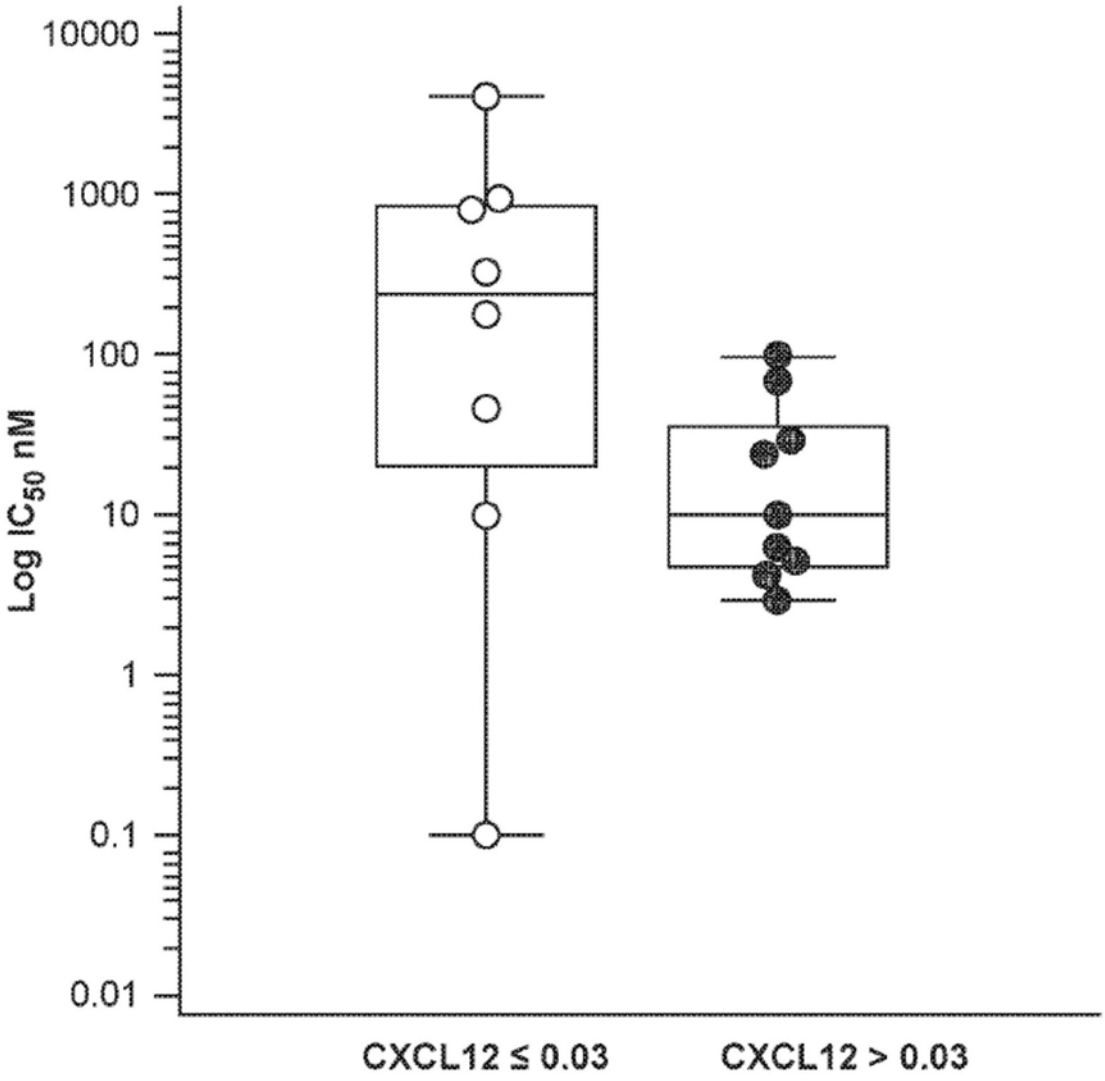


图8

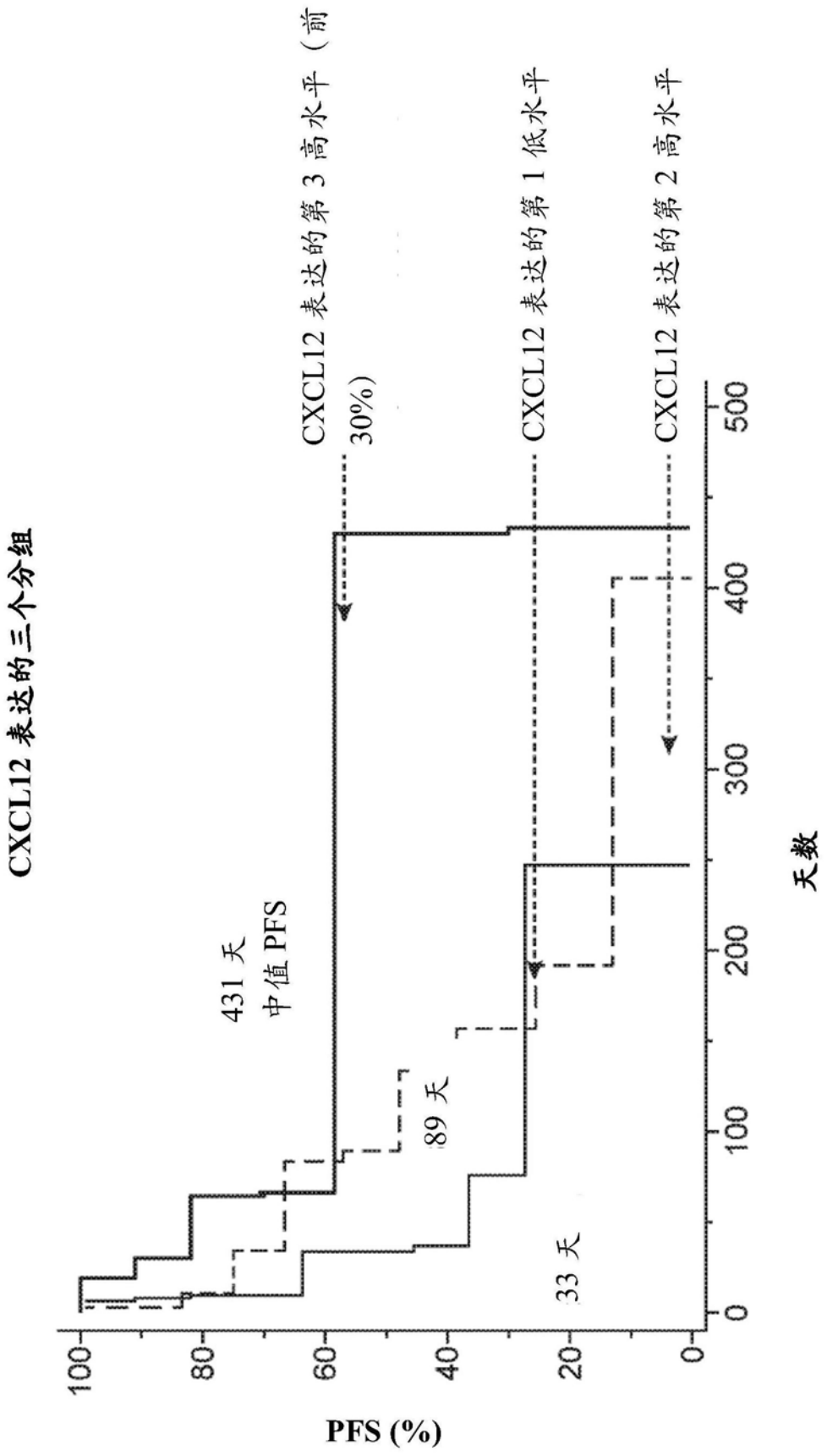

CXCL12 表达的三个分组
CXCL12 表达的第 3 高水平（前 30%）
CXCL12 表达的第 1 低水平
CXCL12 表达的第 2 高水平
431 天
中值 PFS
89 天
33 天
PFS (%)
天数
0
20
40
60
80
100
0
100
200
300
400
500

图9

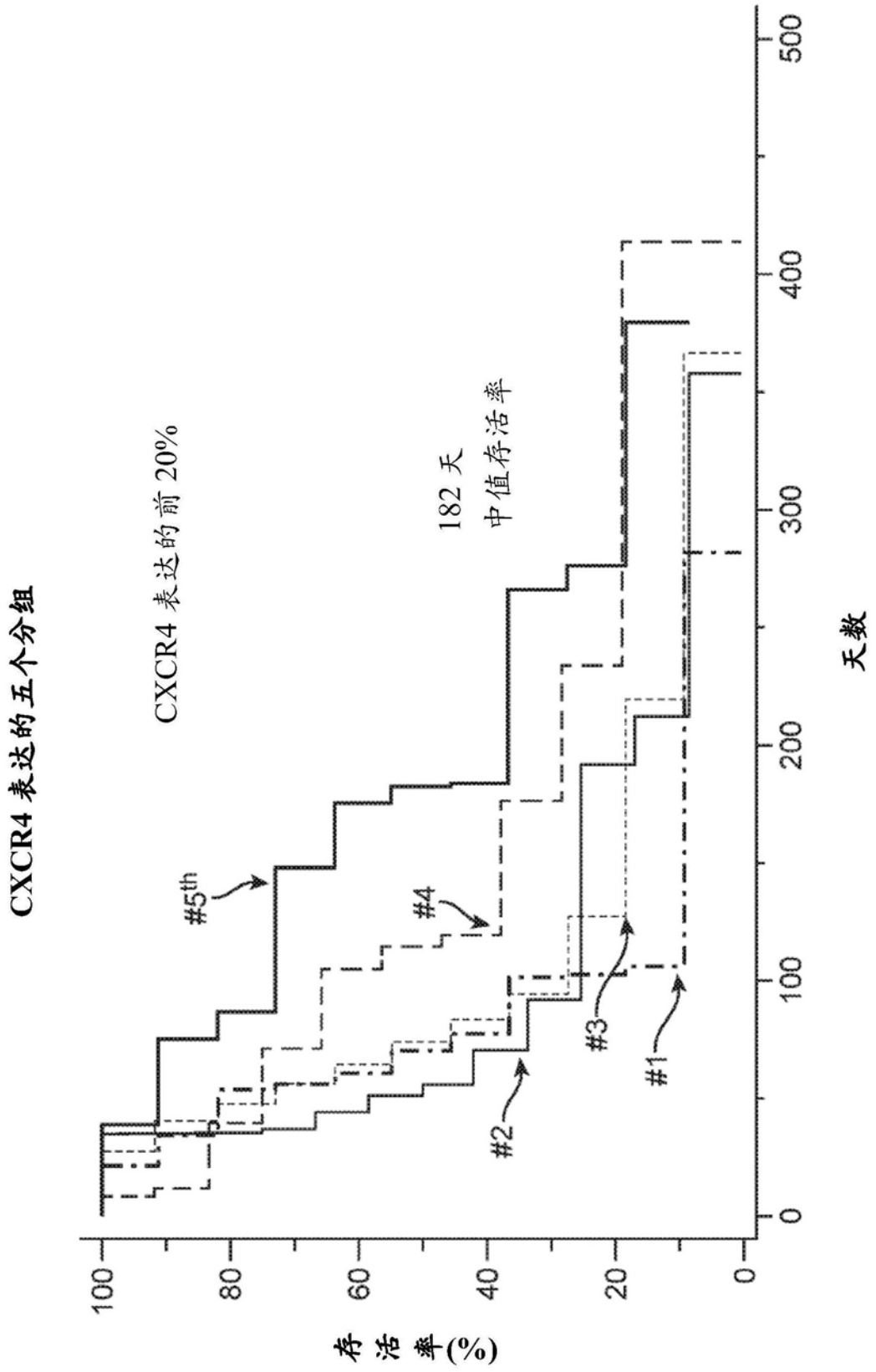

CXCR4 表达的五个分组
CXCR4 表达的前 20%
182 天
中值存活率
#5th
#4
#3
#2
#1
存活率(%)
天数
0
20
40
60
80
100
0
100
200
300
400
500

图10

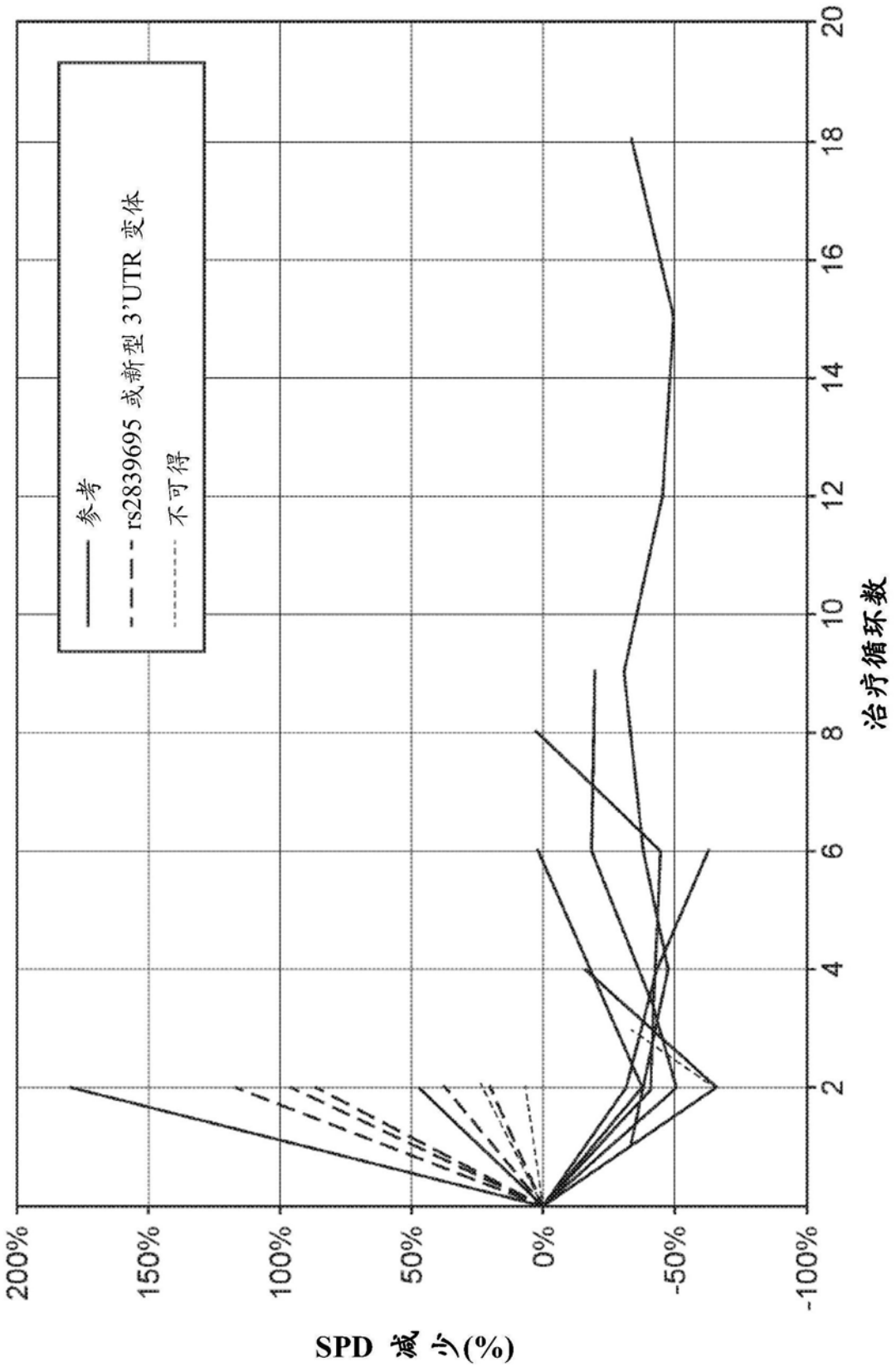

参考
rs2839695 或新型 3'UTR 变体
不可得
200%
150%
100%
50%
0%
-50%
-100%
SPD 减少(%)
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
治疗循环数

图11

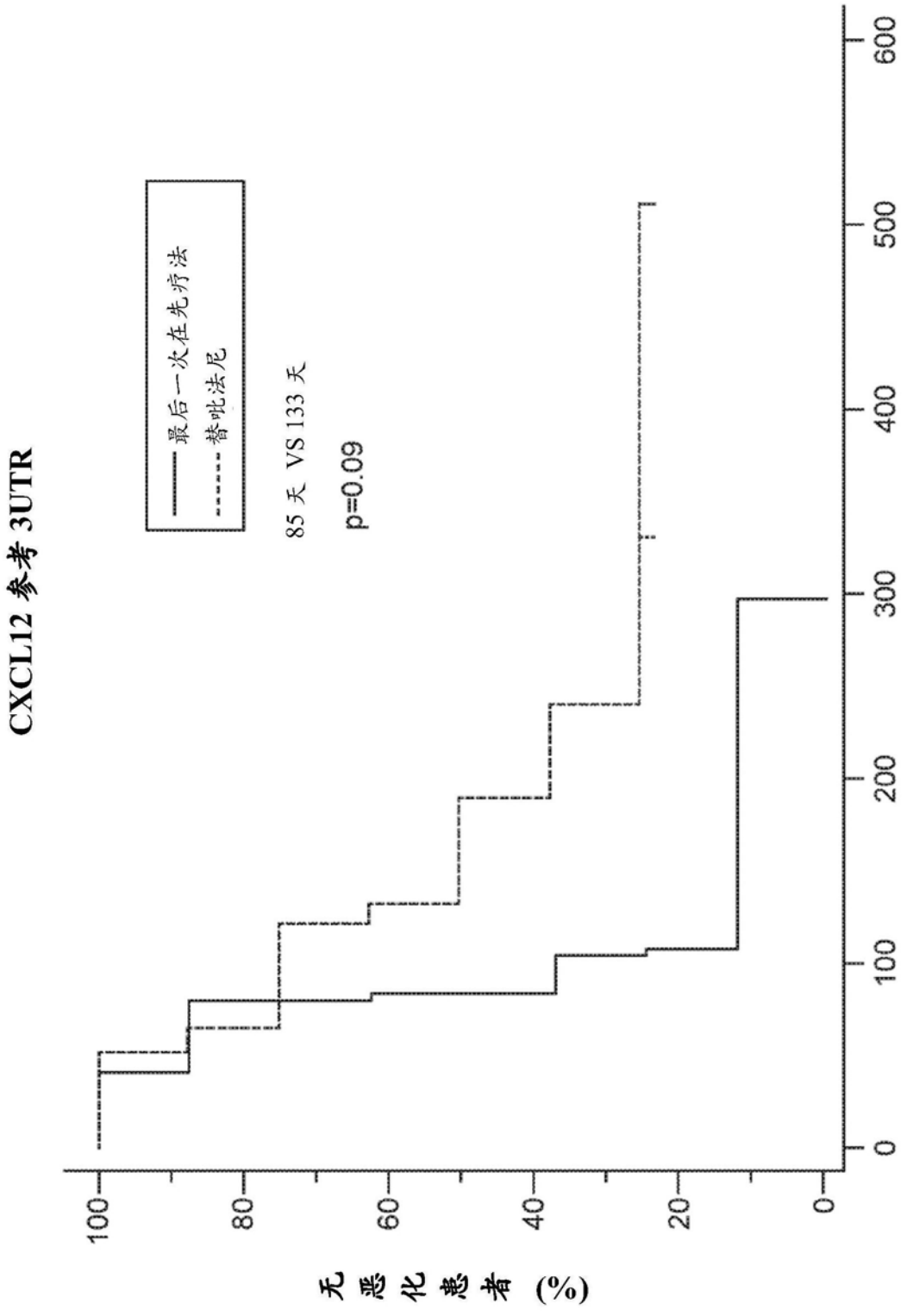

CXCL12 参考 3UTR
最后一次在先疗法
替吡法尼
85 天 VS 133 天
p=0.09
无恶化患者 (%)
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
600

图12A

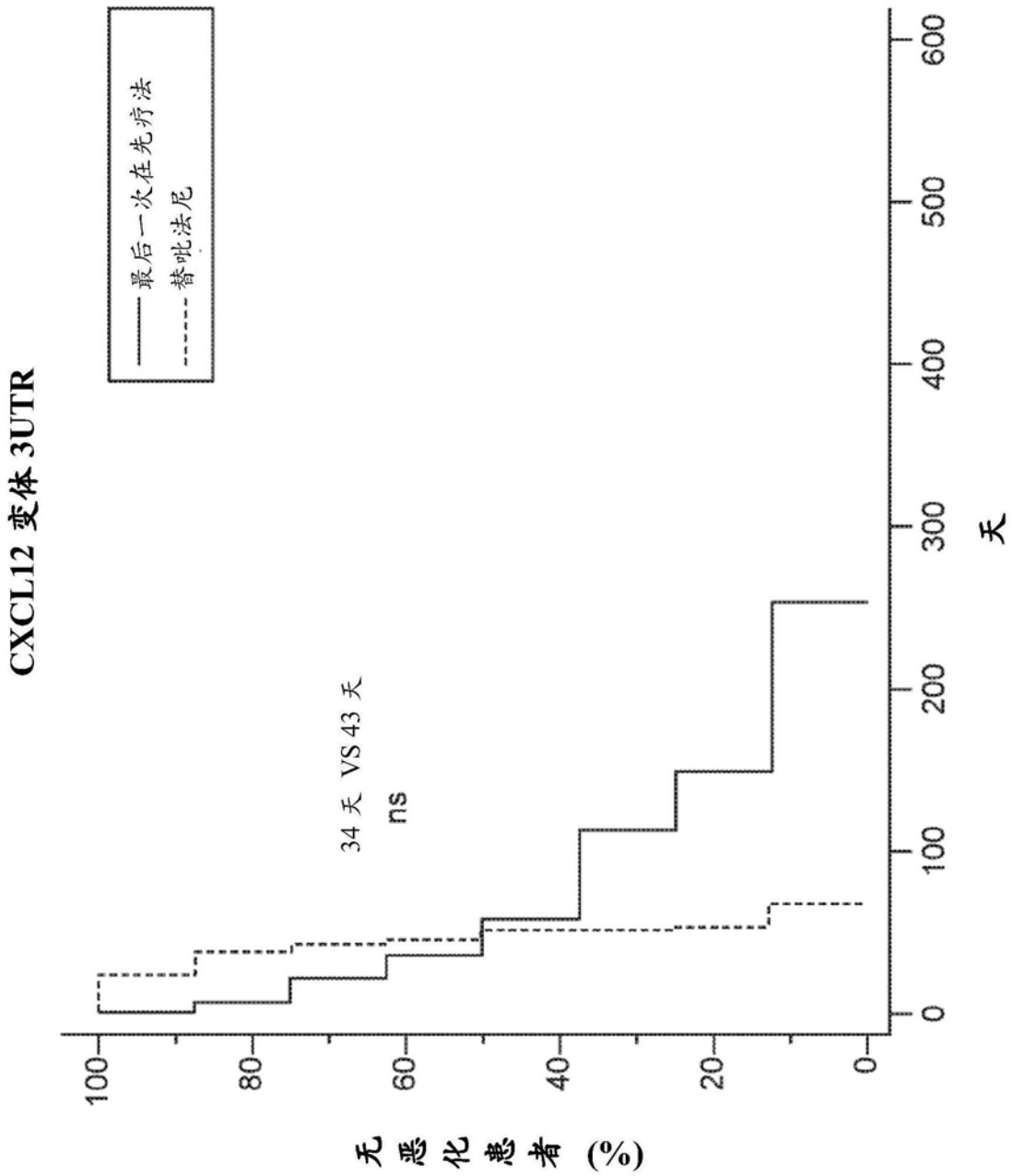

CXCL12 变体 3UTR
最后一次在先疗法
替吡法尼
34 天 VS 43 天
ns
无恶化患者 (%)
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
600
天

图12B

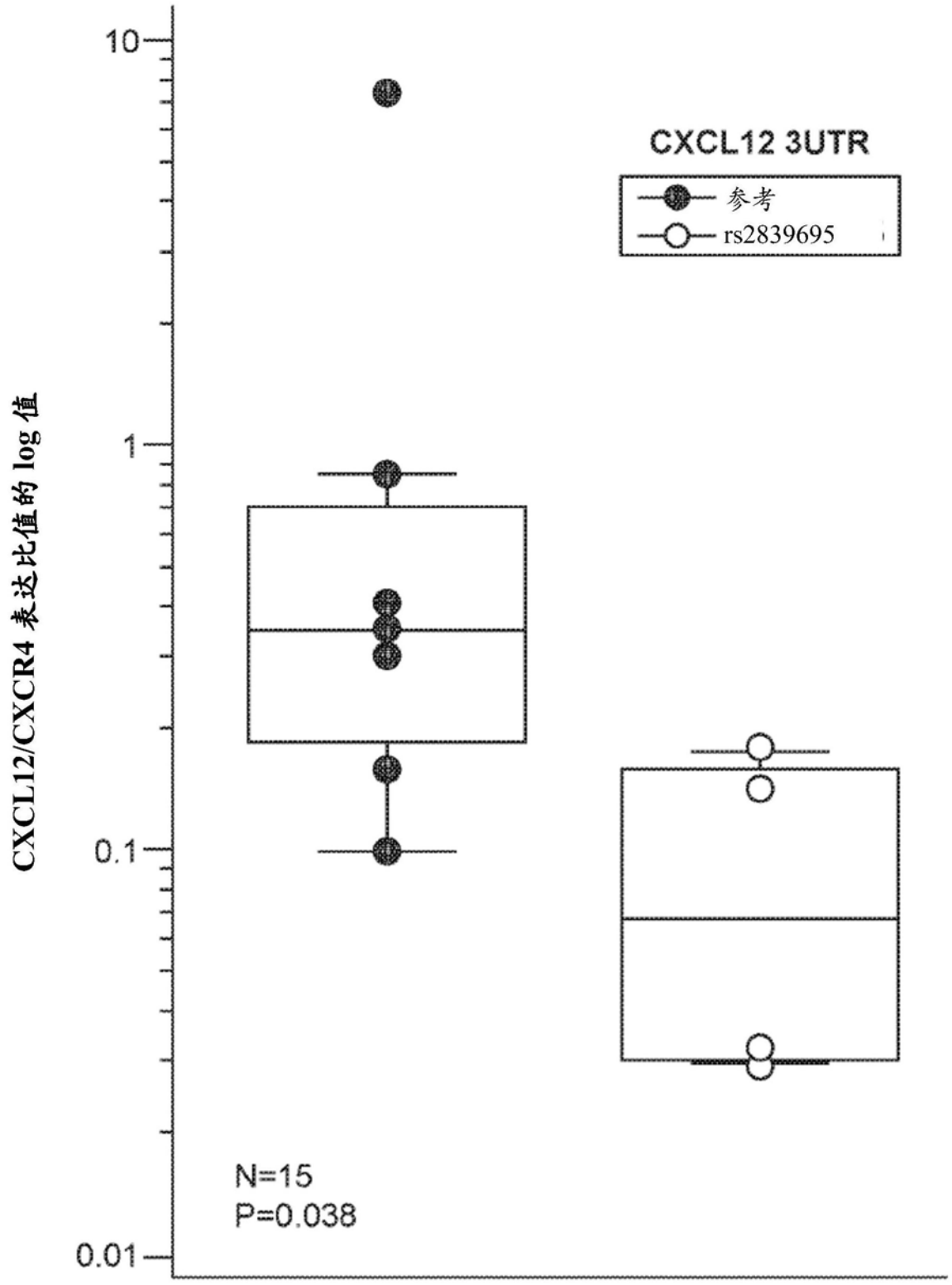

CXCL12 3UTR
参考
rs2839695
CXCL12/CXCR4 表达比值的 log 值
10
1
0.1
0.01
N=15
P=0.038

图12C

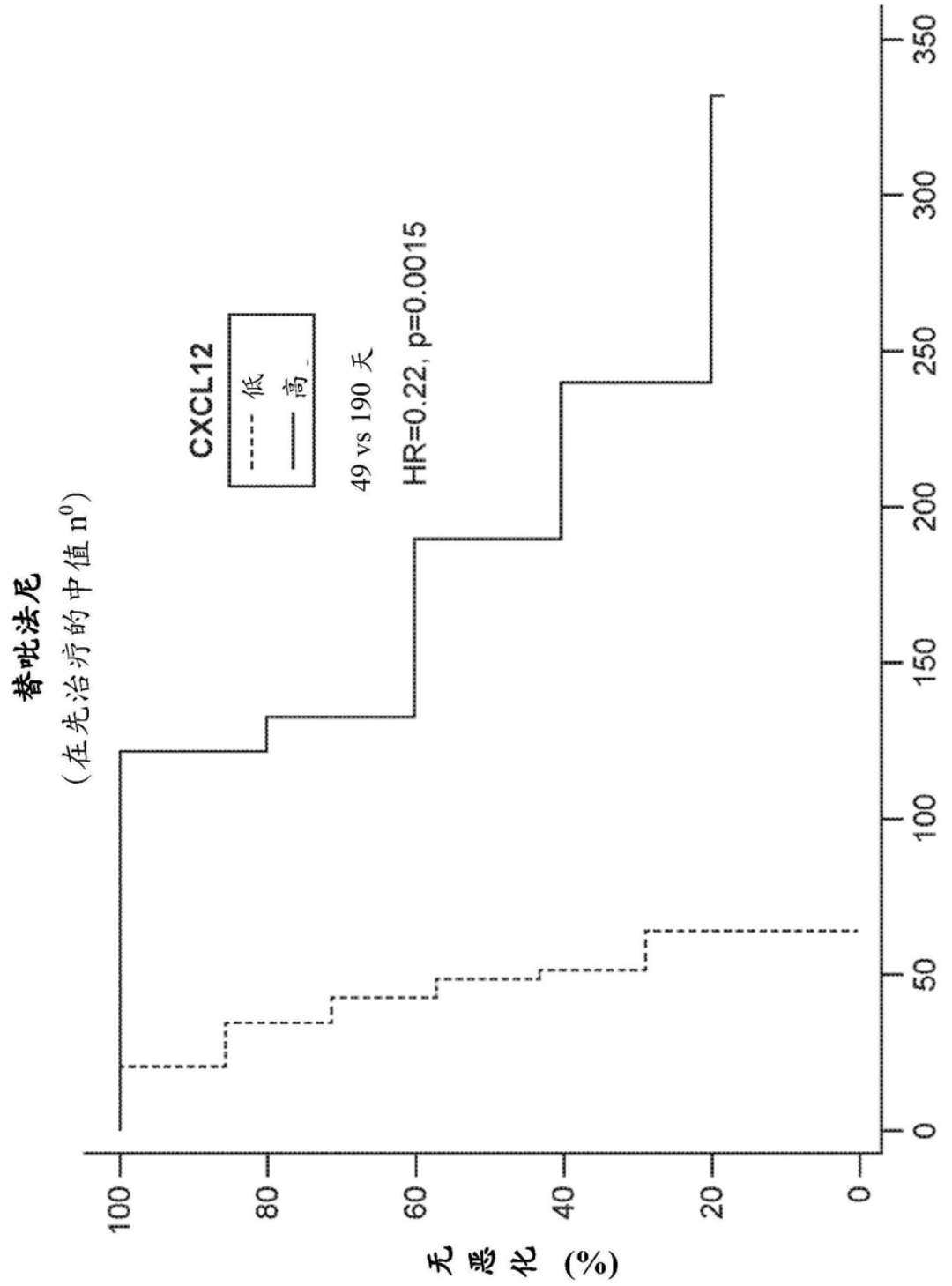

替吡法尼
(在先治疗的中值 n0)
CXCL12
低
高
49 vs 190 天
HR=0.22, p=0.0015
无恶化 (%)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
350

图13A

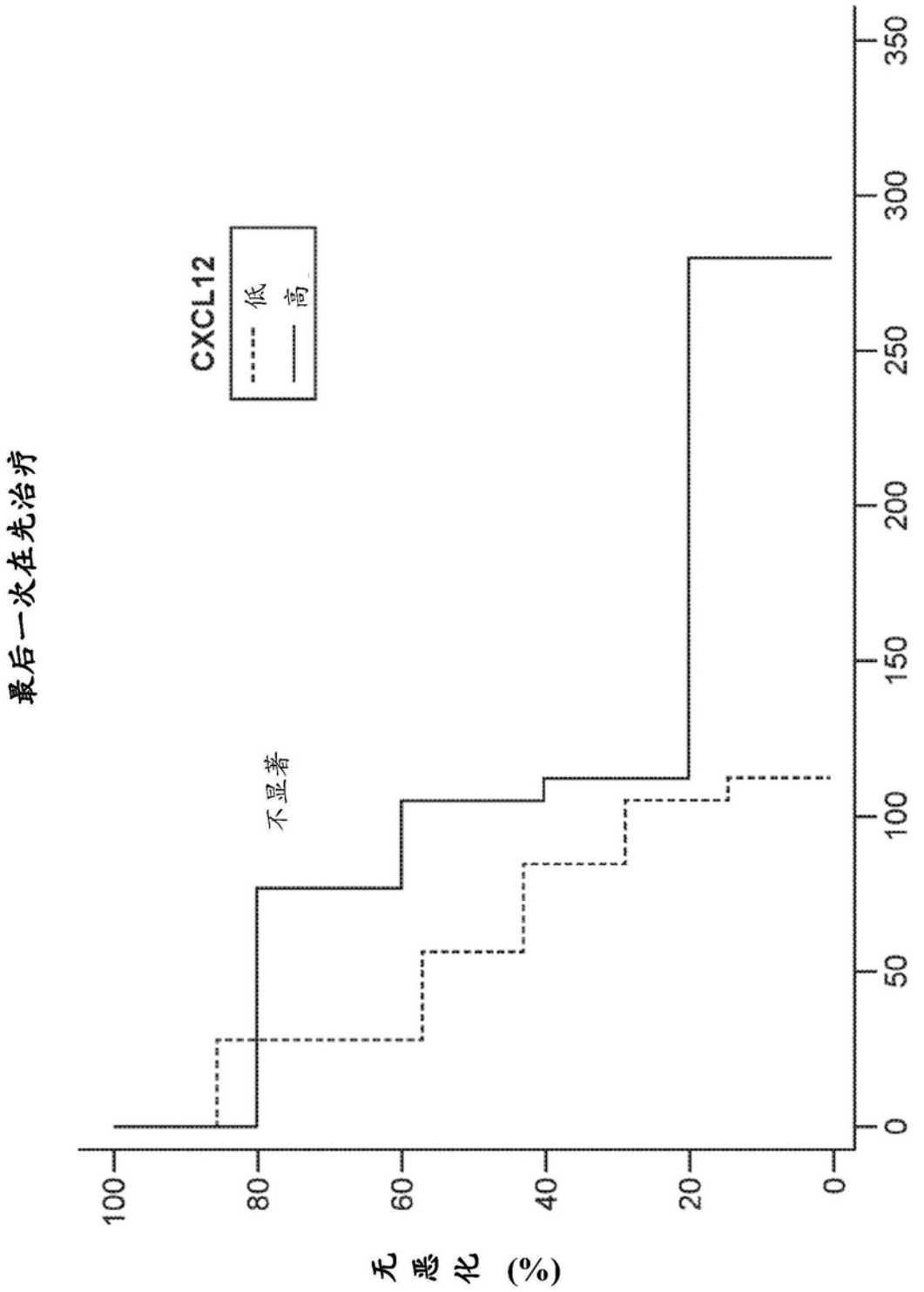

CXCL12
低
高
不显著
最后一次在先治疗
无恶化 (%)
100
80
60
40
20
0
0
50
100
150
200
250
300
350

图13B