



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119137282 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202380035733.6

(22) 申请日 2023.04.25

(30) 优先权数据

63/334,837 2022.04.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/066197 2023.04.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/212569 EN 2023.11.02

(71) 申请人 雷杰纳荣制药公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 W·K·林 K·盖维特 S·哈雷尔

J·D·汉密尔顿 S·哈蒙

M·F·威普曼

(74) 专利代理机构 深圳永慧知识产权代理事务

所(普通合伙) 44378

专利代理人 黄鑫

(51) Int.Cl.

C12Q 1/6809 (2006.01)

C12Q 1/6883 (2006.01)

权利要求书8页 说明书38页 附图16页

(54) 发明名称

用于治疗炎症的转录组分析

(57) 摘要

本公开提供了识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的方法。本公开还提供了识别患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法。本公开还提供了进行度匹鲁单抗治疗疾病或病患的临床试验的方法。

基因	RNA测序数据		度匹鲁单抗300 mg qw	
	相对于对照的Log ₂ 倍数变化	q值	相对于对照的Log ₂ 倍数变化	q值
TNFAIP6	9.54	3.80E-21	-9.24	3.10E-41
LRRC32	11.26	6.50E-31	8.46	6.40E-30
SLC28A4-AS1	9.78	3.40E-46	-8.2	5.70E-29
ALDH15	9.63	8.20E-45	-8.1	3.80E-52
COL26	8.45	4.20E-53	-6.56	6.30E-05
TGFA6	7.32	4.70E-08	-6.53	2.70E-19
ABOIN1	7.04	1.60E-31	-5.76	3.00E-32
PMCH	7.83	1.40E-13	-5.63	1.30E-15
SLC28A4	8.25	3.20E-33	-5.15	2.50E-27
CXCL3	6.78	2.10E-17	-5.28	5.90E-23
CCR3	6.59	2.05E-11	-5.02	4.30E-37
TNFAI2	5.85	2.60E-24	-4.96	1.40E-20
POSTN	8.35	4.90E-34	-4.92	6.70E-24
LURAP1L	5.72	2.30E-64	-4.87	7.10E-40
CXCL6	5.86	3.60E-12	-4.64	5.80E-20
CNTAC1	-6.76	1.10E-36	4.65	5.90E-18
BC10710F	-4.11	1.00E-06	4.68	4.40E-17
SPTA2	-5.36	7.20E-07	4.99	3.10E-19
Chof16	-1.84	4.30E-11	5.23	7.90E-17
ABTAP3L2	-7.46	1.70E-16	5.27	1.40E-19
PRNPPF3	-5.94	1.70E-16	5.27	2.00E-15
CIDEA	-5.38	5.40E-05	5.29	4.80E-19
SLC8A3-AS1	-5.97	8.20E-25	5.41	3.10E-20
SPINK8	-6.54	4.90E-13	5.42	6.80E-15
DNCR1	-5.37	6.60E-30	5.6	2.50E-15
AMUC22	-5.27	9.00E-05	5.72	1.40E-18
CRO22	-4.75	6.50E-08	5.76	2.60E-17
DSG1	-4.09	1.70E-09	5.81	9.00E-41
GYS2	-5.05	1.10E-06	6.67	8.70E-26
CRO33	-4.6	4.80E-10	7.63	1.10E-37

1. 一种识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的方法,所述方法包括:
 - a) 生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;
 - b) 针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签;以及
 - c) 在所述多项疾病研究中识别具有与所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签相反方向的差异基因表达的疾病或病患;从而识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患。
2. 如权利要求1所述的方法,其中生成所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。
4. 如权利要求2所述的方法,其中从所述差异基因表达中识别的所述核心基因标签中的所述基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。
5. 如权利要求4所述的方法,其中所述倍数变化包括从所述度匹鲁单抗治疗组中减去所述安慰剂治疗组中的所述表达变化。
6. 如权利要求3所述的方法,其中通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的所述基因表达来进行所述嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗 {ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 1研究的所述差异基因表达。
7. 如权利要求3所述的方法,其中通过比较有过敏原攻击的所述基因表达与没有过敏原攻击的所述基因表达来进行所述哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。
8. 如权利要求2所述的方法,其中通过微阵列或RNASeq分析所述差异基因表达。
9. 如权利要求8所述的方法,其中通过RNASeq分析所述嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。
10. 如权利要求8所述的方法,其中通过微阵列分析所述特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。
11. 如权利要求2所述的方法,其中差异表达的所述多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。
12. 如权利要求1所述的方法,其中针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签包括:
 - i) 对所述多项疾病研究中的每项疾病研究的所述全转录组谱进行差异基因表达分析;以及
 - ii) 使用差异表达且位于所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的 {ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 2

所述多个基因为所述多项疾病研究中的所有疾病生成标准化富集分数(NES)。

13. 如权利要求12所述的方法,其中对所述多项疾病研究中的每项疾病研究的所述全转录组谱进行差异基因表达分析是针对疾病相对于健康对照进行的。

14. 如权利要求12所述的方法,其中所述多项疾病研究包括Gene Expression Omnibus数据库或ArrayStudio DiseaseLand数据库。

15. 如权利要求12所述的方法,其中使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成所述NES。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述NES通过以下方式生成:

a) 将差异表达的所述多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,下调最多)值进行排位以生成排序基因列表(R+);

b) 独立地识别R+中的所述正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的所述负(即,下调最多)基因集(S-)的命中(即,核心标签中基因的排序),其中R-是具有倒数值值的R+的倒数排序;

c) 组合R+和R-并通过保留S+和S-的所述命中对所述值进行重新排位;

d) 通过沿所述组合排序向下走来计算运行分数,其中如果第i个基因是命中,则所述运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;

e) 将富集分数(ES)确定为沿着所述运行分数与零的最大偏差;

f) 使用随机基因集重复步骤a)-步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及

g) 将所述NES生成为ES除以所述ES零分布的平均值。

17. 如权利要求16所述的方法,所述方法还包括通过比较观察到的ES与所述零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。

18. 如权利要求16所述的方法,其中步骤a)包括使用log2倍数变化或z分数。

19. 如权利要求16所述的方法,其中通过比较疾病样品中的平均基因表达与健康样品中的平均基因表达的log2倍数变化对R+和R-进行排序。

20. 如权利要求16所述的方法,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的所述NES。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的方法,其中具有显著NES的疾病是适合用度匹鲁单抗治疗的疾病。

22. 一种识别患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法,所述方法包括:

a) 生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;

b) 针对所述受试者的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签;以及

c) 确定所述受试者是否适合度匹鲁单抗治疗。

23. 如权利要求22所述的方法,其中生成所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。

{ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 4

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎

炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。

25. 如权利要求23所述的方法,其中从所述差异基因表达中识别的所述核心基因标签中的所述基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述倍数变化包括从所述度匹鲁单抗治疗组中减去所述安慰剂治疗组中的表达变化。

27. 如权利要求24所述的方法,其中通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的所述基因表达来进行所述嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

28. 如权利要求24所述的方法,其中通过比较有过敏原攻击的所述基因表达与没有有过敏原攻击的所述基因表达来进行所述哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

29. 如权利要求23所述的方法,其中通过微阵列或RNASeq分析所述差异基因表达。

30. 如权利要求29所述的方法,其中通过RNASeq分析所述嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

31. 如权利要求29所述的方法,其中通过微阵列分析所述特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

32. 如权利要求23所述的方法,其中差异表达的所述多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。

33. 如权利要求22所述的方法,其中针对来自所述受试者的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签包括:

i) 将来自所述受试者的所述全转录组谱转换为z分数;

ii) 对所述z分数进行排序;以及

iii) 使用差异表达且位于所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的所述多个基因为所有排序的z分数生成标准富集分数(NES),从而代表所述受试者的所述度匹鲁单抗标签富集。

34. 如权利要求33所述的方法,其中使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成所述NES。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述NES通过以下方式生成:

a) 将所述多个基因内的每个基因表达转换为z分数,并将差异表达的所述多个基因从所述最正(即,上调最多)值到所述最负(即,下调最多)值进行排位以生成R+的值;

b) 独立地识别R+中的所述正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的所述负(即,下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;

c) 组合R+和R-并通过保留S+和S-的所述命中对所述值进行重{ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1}6

新排位;

d) 通过沿所述组合排序向下走来计算运行分数,其中如果第*i*个基因是命中,则所述运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因*i*的值,并且p是r的权重;

e) 将富集分数 (ES) 确定为沿着所述运行分数与零的最大偏差;

f) 使用随机基因集重复步骤a) - 步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及

g) 将所述NES生成为ES除以所述ES零分布的平均值。

36. 如权利要求35所述的方法,所述方法还包括通过确定健康对照样品的第95百分位数NES来计算所述统计显著性。

37. 如权利要求35所述的方法,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的所述NES。

38. 如权利要求22所述的方法,其中当所述受试者的所述NES高于健康对照的所述NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

39. 一种进行度匹鲁单抗治疗疾病或病患的临床试验的方法,所述方法包括使用度匹鲁单抗核心基因标签作为所述临床试验的临床终点。

40. 如权利要求39所述的方法,其中所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签通过以下方式生成:对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。

41. 如权利要求40所述的方法,其中所述多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。

42. 如权利要求40所述的方法,其中从所述差异基因表达中识别的所述核心基因标签中的所述基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述倍数变化包括从所述度匹鲁单抗治疗组中减去所述安慰剂治疗组中的表达变化。

44. 如权利要求41所述的方法,其中通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的所述基因表达来进行所述嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

45. 如权利要求41所述的方法,其中通过比较有过敏原攻击的所述基因表达与没有过敏原攻击的所述基因表达来进行所述哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

46. 如权利要求40所述的方法,其中通过微阵列或RNASeq分析所述差异基因表达。

47. 如权利要求46所述的方法,其中通过RNASeq分析所述嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

48. 如权利要求46所述的方法,其中通过微阵列分析所述特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

49. 如权利要求40所述的方法,其中差异表达的所述多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至 {ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 8

少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。

50. 如权利要求39所述的方法,其中所述临床试验包括在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之前以及在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之后的至少一个时间点为所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签生成标准化富集分数(NES)。

51. 如权利要求50所述的方法,其中当度匹鲁单抗治疗导致所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签的所述NES降低至可接受值时,即已实现所述临床终点。

52. 如权利要求50所述的方法,其中所述NES通过以下方式生成:

a) 将差异表达的所述多个基因从所述最正(即,上调最多)值到所述最负(即,下调最多)值进行排位以生成R+的值;

b) 独立地识别R+中的所述正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的所述负(即,下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;

c) 组合R+和R-并通过保留S+和S-的所述命中对所述值进行重新排位;

d) 通过沿所述组合排序向下走来计算运行分数,其中如果第i个基因是命中,则所述运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;

e) 将富集分数(ES)确定为沿着所述运行分数与零的最大偏差;

f) 使用随机基因集重复步骤a)-步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及

g) 将所述NES生成ES除以所述ES零分布的平均值。

53. 如权利要求52所述的方法,所述方法还包括通过比较观察到的ES与所述零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。

54. 如权利要求52所述的方法,其中步骤a)包括使用log2倍数变化比较度匹鲁单抗治疗后的基因表达与开始用度匹鲁单抗治疗之前的基因表达。

55. 如权利要求50所述的方法,其中从所述受试者获得多个样品并且为每个样品生成所述NES。

56. 一种治疗患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法,所述方法包括:

a) 识别所述受试者是否患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患,包括:

i) 生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;

ii) 针对所述受试者的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签;以及

iii) 确定所述受试者是否适合度匹鲁单抗治疗;以及

b) 向患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的所述受试者施用度匹鲁单抗。

57. 如权利要求56所述的方法,其中生成所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。

{ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 10

58. 如权利要求57所述的方法,其中所述多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。

59. 如权利要求57所述的方法,其中从所述差异基因表达中识别的所述核心基因标签中的所述基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述倍数变化包括从所述度匹鲁单抗治疗组中减去所述安慰剂治疗组中的表达变化。

61. 如权利要求58所述的方法,其中通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的所述基因表达来进行所述嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

62. 如权利要求58所述的方法,其中通过比较有过敏原攻击的所述基因表达与没有过敏原攻击的所述基因表达来进行所述哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

63. 如权利要求57所述的方法,其中通过微阵列或RNASeq分析所述差异基因表达。

64. 如权利要求63所述的方法,其中通过RNASeq分析所述嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的所述差异基因表达。

65. 如权利要求63所述的方法,其中通过微阵列分析所述特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的所述差异基因表达。

66. 如权利要求57所述的方法,其中差异表达的所述多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。

67. 如权利要求56所述的方法,其中针对来自所述受试者的全转录组谱筛选所述度匹鲁单抗核心基因标签包括:

i) 将来自所述受试者的所述全转录组谱转换为z分数;

ii) 对所述z分数进行排序;以及

iii) 使用差异表达且位于所述度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的所述多个基因为所有排序的z分数生成标准富集分数(NES),从而代表所述受试者的所述度匹鲁单抗标签富集。

68. 如权利要求67所述的方法,其中使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成所述NES。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述NES通过以下方式生成:

a) 将所述多个基因内的每个基因表达转换为z分数,并将差异表达的所述多个基因从所述最正(即,上调最多)值到所述最负(即,下调最多)值进行排位以生成R+的值;

b) 独立地识别R+中的所述正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的所述负(即,下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;

c) 组合R+和R-并通过保留S+和S-的所述命中对所述值进行重{ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 12

新排位;

d) 通过沿所述组合排序向下走来计算运行分数,其中如果第i个基因是命中,则所述运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r_i/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;

- e) 将富集分数 (ES) 确定为沿着所述运行分数与零的最大偏差;
- f) 使用随机基因集重复步骤a) - 步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及
- g) 将所述NES生成为ES除以所述ES零分布的平均值。

70. 如权利要求69所述的方法,所述方法还包括通过确定健康对照样品的第95百分位数NES来计算所述统计显著性。

71. 如权利要求69所述的方法,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的所述NES。

72. 如权利要求56所述的方法,其中当所述受试者的所述NES高于健康对照的所述NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

73. 一种包含多个核酸分子的试剂盒,其中所述多个核酸分子包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述核酸分子中的至少十个互补的核苷酸序列。

74. 如权利要求73所述的试剂盒,其中所述多个核酸分子中的每一个都连接至固体支持物。

75. 如权利要求74所述的试剂盒,其中所述固体支持物包括芯片、多孔板或珠粒。

76. 一种在用度匹鲁单抗治疗之后在受试者中检测多个核酸分子的方法,其中所述检测的多个核酸分子包含编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述核酸分子中的至少十个,所述方法包括:

使来自所述受试者的生物样品与多个核酸分子接触,所述多个核酸分子包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述核酸分子中的至少十个互补的核苷酸序列;以及

检测编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述至少十个核酸分子的存在或不存在。

77. 如权利要求76所述的方法,其中确定编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、

TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述至少十个核酸分子的量。

78. 如权利要求76或权利要求77所述的方法, 其中标记包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述至少十个核酸分子互补的核苷酸序列的所述多个核酸分子中的每一个, 并且检测步骤包括检测所述标记。

79. 如权利要求76至78中任一项所述的方法, 其中将包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、{ARMTEA-24027-CNPT/02078963v1} 15

CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的所述至少十个核酸分子中的互补的核苷酸序列的所述多个核酸分子中的每一个都连接至固体支持物。

80. 如权利要求79所述的方法, 其中所述固体支持物包括芯片、多孔板或珠粒。

用于治疗炎症的转录组分析

技术领域

[0001] 本公开提供了识别适合用度匹鲁单抗 (dupilumab) 治疗的疾病或病患的方法、识别患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法, 以及进行度匹鲁单抗治疗疾病或病患的临床试验的方法。

技术背景

[0002] 度匹鲁单抗是一种完全人单克隆抗体, 可阻断白细胞介素4 (IL-4) 和白细胞介素13 (IL-13) 的共用的受体组分, 这两种组分是多种疾病中的2型炎症 (包括嗜酸性食管炎 (EoE)) 的驱动因素。度匹鲁单抗在美国适用于治疗未控制的中度至重度特应性皮炎、嗜酸性表型的中度至重度哮喘或口服皮质类固醇依赖性哮喘以及控制不佳的伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎受试者。

[0003] 药物基因组学检验以及有关受试者及其疾病、病症或病患的其他信息可以在药物治疗中发挥重要作用。然而, 这些数据通常与肝脏或肾脏代谢已建立良好的小分子清除有关, 或者某些明确的生物标志物被视为疾病、病患或病症的指征。业界最近意识到了这种方法的一个警告: 通常, 疾病、病患或病症以及治疗剂对其的治疗可能涉及多个生物分子的微小波动, 有时是在未定义的生物途径中。单独地, 每一种生物制剂可能不会对受试者产生显著的效应, 但在治疗性治疗之前或之后, 在个体患者中发现的这些生物分子水平波动趋势的累积效应可能揭示特定治疗性治疗的适合性。因此, 对于识别将受益于用任何特定生物治疗剂治疗的受试者的方法存在长期存在但未满足的需求。

[0004] 在一些实施方案中, 度匹鲁单抗治疗核心基因标签是通过确定多项治疗研究的度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达并识别差异表达的多个基因来生成的。

[0005] 在一些实施方案中, 临床试验包括在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之前以及在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之后的至少一个时间点为度匹鲁单抗治疗核心基因标签生成标准化富集分数 (NES)。

[0006] 在一些实施方案中, 当度匹鲁单抗治疗导致度匹鲁单抗治疗核心基因标签的NES降低至可接受值时, 即已实现临床终点。

发明内容

[0007] 本公开提供了识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的方法, 所述方法包括: a) 生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签; b) 针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签; 以及 c) 识别多项疾病研究中具有与度匹鲁单抗治疗核心基因标签方向相反的差异基因表达的疾病或病患; 从而识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患。在一些实施方案中, 生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达, 并识别差异表达的多个基因。在一些实施方案中, 多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案中, 从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在5项治

疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较有过敏原攻击的基因表达与没有过敏原攻击的基因表达来进行哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,差异表达的多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。在一些实施方案中,针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签包括:i)对多项疾病研究中的每项疾病研究的全转录组谱进行差异基因表达分析;以及ii)使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为多项疾病研究中的所有疾病生成标准化富集分数(NES)。在一些实施方案中,对多项疾病研究中的每项疾病研究的全转录组谱进行差异基因表达分析是针对疾病相对于健康对照进行的。在一些实施方案中,多项疾病研究包括Gene Expression Omnibus数据库或ArrayStudio DiseaseLand数据库。在一些实施方案中,使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。在一些实施方案中,NES通过以下方式生成:a)将差异表达的多个基因从最正(即上调最多)值到最负(即下调最多)值进行排位以生成排序基因列表(R+);b)独立地识别R+中的正(即上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即下调最多)基因集(S-)的命中(即核心标签中基因的排序),其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;c)组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位;d)通过沿着组合排序向下走来计算运行分数,其中,如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;e)将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差;f)使用随机基因集重复步骤a)-步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及g)将NES生成ES除以ES零分布的平均值。在一些实施方案中,所述方法还包括通过比较观察到的ES与零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。在一些实施方案中,步骤a)包括使用 $\log_2$ 倍数变化或z分数。在一些实施方案中,通过比较疾病样品中的平均基因表达与健康样品中的平均基因表达的 $\log_2$ 倍数变化对R+和R-进行排序。在一些实施方案中,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES。在一些实施方案中,具有显著NES的疾病是适合用度匹鲁单抗治疗的疾病。

[0008] 本公开还提供了识别患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法,所述方法包括:a)生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;b)针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签;以及c)确定受试者是否适合度匹鲁单抗治疗。在一些实施方案中,生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和

安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较有过敏原攻击的基因表达与没有过敏原攻击的基因表达来进行哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,差异表达的多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。在一些实施方案中,针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签包括:i) 将来自受试者的全转录组谱转换为z分数;ii) 对z分数进行排序;以及iii) 使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为所有排序的z分数生成标准化富集分数(NES),从而代表受试者的度匹鲁单抗标签富集。在一些实施方案中,使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。在一些实施方案中,NES通过以下方式生成:a) 将多个基因内的每个基因表达转换为z分数,以及将差异表达的多个基因从最正(即上调最多)值到最负(即下调最多)值进行排位以生成R+的值;b) 独立地识别R+中的正(即上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;c) 组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位;d) 通过沿着组合排序向下走来计算运行分数,其中,如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r_i / p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;e) 将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差;f) 使用随机基因集重复步骤a)-步骤e) 1,000次以计算ES零分布;以及g) 将NES生成为ES除以ES零分布的平均值。在一些实施方案中,所述方法还包括通过确定来自健康对照样品的第95百分位数NES来计算统计显著性。在一些实施方案中,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES。在一些实施方案中,当受试者的NES高于健康对照的NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

[0009] 本公开还提供了进行度匹鲁单抗治疗疾病或病患的临床试验的方法,所述方法包括使用度匹鲁单抗核心基因标签作为临床试验的临床终点。在一些实施方案中,度匹鲁单抗治疗核心基因标签是通过确定多项治疗研究的度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达并识别差异表达的多个基因来生成的。在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案

中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较有过敏原攻击的基因表达与没有过敏原攻击的基因表达来进行哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,差异表达的多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。在一些实施方案中,临床试验包括在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之前以及在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之后的至少一个时间点为度匹鲁单抗治疗核心基因标签生成标准化富集分数(NES)。在一些实施方案中,当度匹鲁单抗治疗导致度匹鲁单抗治疗核心基因标签的NES降低至可接受值时,即已实现临床终点。在一些实施方案中,NES通过以下方式生成:a)将差异表达的多个基因从最正(即上调最多)值到最负(即下调最多)值进行排位以生成R+的值;b)独立地识别R+中的正(即上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值值的R+的倒数排序;c)组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位;d)通过沿着组合排序向下走来计算运行分数,其中,如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;e)将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差;f)使用随机基因集重复步骤a)-步骤e)1,000次以计算ES零分布;以及g)将NES生成ES除以ES零分布的平均值。在一些实施方案中,所述方法还包括通过比较观察到的ES与零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。在一些实施方案中,步骤a)包括使用log2倍数变化比较度匹鲁单抗治疗后的基因表达与开始用度匹鲁单抗治疗之前的基因表达。在一些实施方案中,从受试者获得多个样品,并为每个样品生成NES。

[0010] 本公开提供了治疗患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法,所述方法包括:a)识别受试者是否患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患,包括:i)生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;ii)针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签;以及iii)确定受试者是否适合度匹鲁单抗治疗;以及b)向患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者施用度匹鲁单抗。在一些实施方案中,度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 q

<0.05。在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较有过敏原攻击的基因表达与没有过敏原攻击的基因表达来进行哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,差异表达的多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。在一些实施方案中,针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签包括:i)将来自受试者的全转录组谱转换为z分数;ii)对z分数进行排序;以及iii)使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为所有排序的z分数生成标准化富集分数(NES),从而代表受试者的度匹鲁单抗标签富集。在一些实施方案中,使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。在一些实施方案中,NES通过以下方式生成:a)将多个基因内的每个基因表达转换为z分数,以及将差异表达的多个基因从最正(即上调最多)值到最负(即下调最多)值进行排位以生成R+的值;b)独立地识别R+中的正(即上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;c)组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位;d)通过沿着组合排序向下走来计算运行分数,其中,如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;e)将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差;f)使用随机基因集重复步骤a)-步骤e)1,000次以计算ES零分布;以及g)将NES生成为ES除以ES零分布的平均值。在一些实施方案中,所述方法还包括通过确定来自健康对照样品的第95百分位数NES来计算统计显著性。在一些实施方案中,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES。在一些实施方案中,当受试者的NES高于健康对照的NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

附图说明

[0011] 并入本说明书且构成其一部分的附图示出了本公开的若干特征。

[0012] 本专利或申请文件含有至少一张彩绘附图。带有一张或多张彩色附图的本专利或专利申请公布的副本将在请求和支付必要费用后由专利局提供。

[0013] 图1显示了度匹鲁单抗300mg qw施用后相对于基线表达变化最大的前30个基因。健康和EoE患者的转录组经Sherrill等人许可复制(Genes Immun., 2014, 15, 361-69)。所有基因都达到了显著性阈值。EoE,嗜酸性食管炎;qw,每周。粉色突出显示指示正向上调,并且蓝色突出显示指示负向下调。

[0014] 图2(小图A和小图B)显示度匹鲁单抗300mg qw相对于安慰剂对第12周食管组织中已公布的EoE转录组的效应。小图A显示了已公布的EoE转录组和度匹鲁单抗治疗后转录组的相关性。小图B显示了度匹鲁单抗300mg qw与安慰剂相比对参与EoE:基因本体分析中失调最显著的途径的基因表达的效应。

[0015] 图3显示了患有EoE、特应性皮炎、鼻息肉和哮喘的患者的2型炎症基因表达标签。

[0016] 图4显示了每一种适应症治疗后基因表达的log2倍数变化。粉色突出显示指示正向上调,并且蓝色突出显示指示负向下调。

[0017] 图5显示溃疡性结肠炎(UC) NES显著富集,但不在前10名中。当使用UC研究(GSE87466)对87名患者和21名健康对照在个体患者层面计算NES时,33%的患者的度匹鲁单抗NES在统计上显著。

[0018] 图6显示,在CRSwNP研究中,显示25个基因集(从治疗和临床反应标签中识别)比其他可用的循环生物标志物更能预测对每个CRSwNP临床终点(CONG、NPS、CT-LMK和UPSIT)的反应。使用接收者操作特性分析来评估代表转录标签和更多标准生物标志物的NES分数区分四个主要终点中的每一个终点的反应者以及多个终点的反应的能力。通过计算接收者操作特性曲线下面积(AUC)来总结每种生物标志物的预测性能。度匹鲁单抗核心基因标签与25个基因集高度重叠,并且可以预测对更广泛的度匹鲁单抗适应症的反应。

[0019] 图7(小图A和小图B)显示了来自TREET的度匹鲁单抗300mg qw组的基因表达谱的长期变化。小图A显示了EDP-NES从基线到第24周和第52周的变化。每条泳道代表一位不同的患者。小图D显示了从基线到第24周的EDP-NES变化在青少年和成人中都很显著。EDP, EoE诊断小组;EoE,嗜酸性食管炎;NES,标准化富集分数;qw,每周。

[0020] 图8(小图A至小图E)显示了度匹鲁单抗对用度匹鲁单抗300mg qw或安慰剂治疗的患者的细胞增殖、肥大细胞活化、T细胞和抗原呈递细胞的标志物的效应。小图A显示了细胞增殖标志物MIB-1(Ki67)的表达(左)以及从基线到第12周表达MIB-1的细胞比例的变化(右)。小图B显示了肥大细胞丝氨酸蛋白酶类胰蛋白酶的表达(左)以及从基线到第12周表达类胰蛋白酶的细胞比例的变化(右)。小图C显示了细胞毒性T细胞标志物CD8的表达(左)以及从基线到第12周表达CD8的细胞比例的变化(右)。小图D显示了辅助T细胞标志物CD4的表达(左)以及从基线到第12周表达CD4的细胞比例的变化(右)。小图E显示抗原呈递朗格汉斯细胞标志物CD1a的表达(左)以及从基线到第12周表达CD1a的细胞比例的变化(右)。使用HALO图像分析软件量化安慰剂和度匹鲁单抗免疫化学图像中阳性细胞百分比相对于基线的变化。使用非配对双侧t检验计算标称P值,以比较安慰剂组和治疗组之间相对于基线的绝对变化。NS,不显著;qw,每周。

[0021] 图9显示了EoE ph3中的Dpx3反应标签。

具体实施方式

[0022] 在整个说明书和权利要求书中使用与本公开的方面相关的各种术语。除非另外指明,否则此类术语将被赋予其在本领域中的普通含义。其他具体定义的术语应以与本文提供的定义一致的方式解释。

[0023] 除非另外明确说明,否则不意图将本文陈述的任何方法或方面解释为要求以特定顺序执行其步骤。因此,在权利要求书或说明书中,当方法权利要求没有特别地说明步骤是

限于特定顺序时,在任何方面并非意图推断顺序。这适用于任何可能的非表达解释基础,包括相对于步骤排列或操作流程的逻辑事项、从语法组织或标点中得到的普通含义或者在说明书中描述的方面的编号或类型。

[0024] 如本文所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个(种)(a/an)”和“所述(the)”包括复数指代物。

[0025] 如本文所用,术语“约”意指所列举的数值是近似值并且小的变化不会显著影响所公开的实施方案的实践。在使用数值的情况下,除非上下文另外指明,否则术语“约”意指数值可变化 $\pm 10\%$ 且仍在所公开的实施方案的范围内。

[0026] 如本文所用,在特定实施方案中,根据需要,术语“包含”可替换为“由……组成”或“基本上由……组成”。

[0027] 如本文所用,术语“核酸”、“核酸分子”、“核酸序列”、“多核苷酸”或“寡核苷酸”可包括任何长度的核苷酸的聚合物形式,可包括DNA和/或RNA,并且可以是单链的、双链的或多链的。核酸的一条链还指代其互补序列。

[0028] 如本文所用,术语“受试者”包括任何动物,包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于农场动物(例如马、牛、猪)、伴侣动物(例如狗、猫)、实验室动物(例如小鼠、大鼠、兔)和非人灵长类动物(例如猿和猴)。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是在医生或兽医护理下的患者。

[0029] 如本文所用,包括A、B“和/或”C的列表提供:(i)单独的A;(ii)单独的B;(iii)单独的C;(iv)A和B;(v)A和C;(vi)B和C;以及(viii)A、B和C。因此,包括A、B、C……和/或N的列表具有n个成分,其中n为正整数,提供了A、B、C……N的所有可能组合,至多并且包括所有n个成分的组合。

[0030] 如本文所用,疾病标签中的短语“相反方向”是指疾病样品与健康样品之间的比较。如果与健康基因相比,疾病基因的表达更高,则所述基因上调(红色/粉色)。在治疗标签中,比较是在治疗后和治疗前之间进行。如果与基线(治疗前)相比,治疗后基因表达较低,则基因下调(蓝色)。“相反方向”是指在疾病和治疗标签中基因在相反方向上显著变化,例如在疾病中上调(与健康相比)而在度匹鲁单抗治疗后下调(与治疗前相比)。

[0031] 在药物研发过程中,有益的是识别对新适应症(无论是疾病、病患或病症)有效的现有批准药物,或对现有药物反应更好的患者群体子集。在传统的药物效应研究中,对每个单独的基因进行药物治疗的单基因分析(即t检验)用于识别适合目标的生物标志物,并改变这种生物标志物的水平以达到假定的治疗效应。然而,这种方法可能会导致创建一长串统计上显著的基因,而没有将它们的生物学相关性联系起来。此外,不同临床研究之间的此类基因列表可能很少有重叠;并且最重要的是,它们可能会错过参与疾病、病患或治疗效应的每个基因的途径效应。例如,几个小的基因表达变化,虽然在t检验中单独不显著,但可能对给定疾病或病患产生比一个基因更多的综合影响,所述一个基因变化相当大但对疾病或病患具有可忽略的效应。为了避免这样的结果,本公开开发了一种全基因组方法,其中首先识别药物临床研究中的核心基因标签集,然后与感兴趣的全转录组谱进行比较,以获得标准化富集分数,用于识别对药物(特别是度匹鲁单抗)有反应的适当适应症或患者群体。

[0032] 本公开提供了识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的方法。在一些实施方案中,实施方案包括生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签。在一些实施方案中,所述方法包括针

对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签。在一些实施方案中,所述方法包括在多项疾病研究中识别具有与度匹鲁单抗治疗核心基因标签相反方向的差异基因表达的疾病或病患。在一些实施方案中,所述方法识别适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患。

[0033] 在一些实施方案中,所述方法包括生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签,包括确定多项治疗研究的度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达。在一些实施方案中,所述方法导致识别多个差异表达的基因。

[0034] 在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和/或伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎。在一些实施方案中,多项治疗研究包括特应性皮炎。在一些实施方案中,多项治疗研究包括哮喘。在一些实施方案中,多项治疗研究包括草过敏。在一些实施方案中,多项治疗研究包括伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。在一些实施方案中,多项治疗研究包括涉及或怀疑涉及IL-4和/或IL-13的任何疾病、病症或病患。

[0035] 在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在 $\geq 60\%$ 治疗研究中具有倍数变化 ≥ 2 和 $q < 0.05$ 。或者,可以使用倍数变化阈值1.5或p值(而不是q值)。在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在 $\geq 60\%$ 治疗研究中具有倍数变化 ≥ 2 。在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在 $\geq 60\%$ 治疗研究中具有 $q < 0.05$ 。

[0036] 在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。例如,倍数变化是第2组中的平均表达/第1组中的平均表达。

[0037] 在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和/或伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行特应性皮炎研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行哮喘治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。

[0038] 在一些实施方案中,通过比较过敏原攻击之后的基因表达与过敏原攻击之前的基因表达来进行哮喘过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较过敏原攻击之后的基因表达与过敏原攻击之前的基因表达来进行草过敏治疗研究的差异基因表达。

[0039] 在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,可以使用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)来测量基因表达。

[0040] 在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和/或伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq

分析嗜酸性食管炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析特应性皮炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析哮喘治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。

[0041] 在一些实施方案中,通过微阵列分析嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和/或伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析嗜酸性食管炎的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎的差异基因表达。在一些实施方案中,其中通过微阵列分析哮喘的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析草过敏的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎的差异基因表达。

[0042] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。

[0043] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括LRRC31、SLC45A4、BUB1、PARP12、TMEM154、AL831977、INPP4B、C2orf72、ALOX15、RASGRP1、WFDC5、CLSTN3、HBP1、LUZP6、SMCR7、KCNJ5、SLC26A4-AS1、VGLL1、PARVB、BCL6、PHACTR1、IFRD1、OR13A1、MAB21L3、TNFAIP6、IFIT2、AX747171、DNM3、DVL1、FBX027、KIAA2022、RNF224、CLC、GATA3、AK093551、EXOG、KIAA0226、FAM86DP、CA12、AL157440、CCL26、TENM3、TSPAN15、DTX3L、REEP6、EME2、HMOX1、C9orf169、POSTN、KLK1、DERL3、APBB1IP、ATP1B1、TMPRSS11E、RPS6KL1、MAMDC2、SLC26A4、PDLIM3、TNFRSF10D、ATP8A1、ZNF382、HIST1H2AC、KCTD17、EEF1A2、NTRK1、CLDN5、PROCA1、CPT1B、C1orf122、CNKSR3、GATSL3、S100A12、PMCH、KIF21B、GALNT6、GBP2、C7orf73、MYOM3、CAMK2N1、MYEOV、PTCHD4、SLAMF1、TLR2、CADPS2、MOSPD1、UCKL1-AS1、AX748345、SRGAP1、NRXN1、CXCR4、IL3RA、ITGA4、CRAT、FAM46B、HBB、YOD1、NEFL、GGH、OAS2、AX748379、EFNA2、TUBA4A、LRFN2、RHBG、CXCL1、AK124308、LINC00672、AK092098、HMOX2、LZTS1、PHGDH、SNX9、ATP13A5、ARHGAP25、BTN2A3P、NR5A2、ARHGAP28、SPRR1A、AGFG2、RNF180、NEFM、TSPAN3、GNRH1、PSMB10、ARHGEF26-AS1、SBSPON、RAB17、ISM1、TNIP3、NFE2L3、SEMA3A、PRC1、CNNM1、CARHSP1、PLIN3、VSIG2、CTSG、C5orf56、ELOVL5、FBX06、TOLLIP-AS1、C4orf3、CDKL5、ZNF101、DKFZp686016217、CD36、PPAP2C、COPZ2、AK026714、AK128153、WNT9A、LPIN1、IGH2、ADAMTS14、VAMP5、LOC115110、PEBP1、DNM1、TMEM61、CAP2、abParts、STAB1、DLGAP5、OSCAR、RNF11、STAR、UCA1、KRT4、IL1RL1、LAIR1、SH2D2A、NCKAP1L、AK289390、NUDT8、MYH11、LY6K、CPA3、CHST2、MPEG1、STARD4、AKR1C3、HEG1、PPP1R36、ALDH3B1、CXCL6、PSMB9、TIGIT、TFRC、JUN、PRSS27、KRT13、TP53TG3D、TREML2、MAPK10、GVINP1、HNRNPU-AS1、MORN4、CECR7、TSPAN7、MTUS2、LURAP1L、HLF、MYOF、NAIP、BC063600、FAM126A、LINC00482、HIST1H2BC、HDC、LIFR、TMPRSS4、ATP12A、PCDHGA1、ZNF662、STX1B、XCR1、AK128525、ADRA2A、ARMCX3、FAIM3、TPGS1、PPFIA4、SOSTDC1、HP07349、Igκ、BDNF、FAM69A、KLRAP1、ROMO1、MPZL3、ME1、TCN1、TMEM71、RUFY4、

CCDC146、FAM13A-AS1、BSPRY、AK127124、MT1E、LOC646329、EMR1、APOL4、CLU、C11orf92、AHNAK2、MRC2、PLEKHA6、PER1、CDH26、MDK、IGF2BP2、LIPA、SNX16、CEACAM3、PKNX2、FOXI2、IGJ、CEP290、BC144457、CLNS1A、RNF10、KIFC3、PTPN20A、BNIP3、LOXL4、POU2AF1、DFNA5、GTSE1、GBP6、ENTPD2、TRIB3、STXBP5-AS1、SUSD2、C11orf93、AK095112、TPX2、MGST1、PLLP、SLC16A9、SYT17、GPR97、CTSK、MAP3K14、IQCK、ALDH3A1、LINC00319、GMDS、ABCG2、IL19、LINC00939、FAM111B、IFNAR2、KRT31、ANKRD36BP1、BARX2、CWH43、MS4A2、LITAF、TNFRSF10A、ERG、HSFX2、DMPK、TREH、ACADL、SIGLEC6、ADAM8、ERCC6L、GLB1L、ZNF582、EML5、AIFM2、PCDH20、KCNJ16、P2RY14、HLA-B、MCAM、SERHL2、SERHL、GPSM1、XYLT1、SLC9A3、FETUB、HCK、SERPING1、SH3GL1、CCL17、FAM83A-AS1、AKR1B15、TRPM6、FLJ00157、CDC25C、AK091624、CDKN1A、WNK4、ENC1、DQ571917、EMILIN2、FBXL2、ATP2A3、DL490846、JUND、DZIP1、BC036236、ZYG11A、C1QTNF1、BX647608、HCP5、DKFZp547K2416、EGOT、OAZ3、SH3BP5、FAM171A2、APOBEC3A、USP32P2、CSGALNACT1、BAK1、SGTA、ZNF416、TMEM38A、EDNRB、COL6A6、LOC619207、UBASH3A、CXCL16、SUCO、IL22RA1、CAPN5、ZNF92、CNTN4、LTA4H、AF268386、PRICKLE4、RFFL、RNF169、QSOX1、PLK3、BCL2L15、HS3ST1、APOBR、FES、DOPEY2、PMM1、C18orf25、KCP、BMPR1B、LOC100506714、CDC45、BC013821、ARG2、C15orf48、SLC15A2、MAP1LC3A、AN01、PARP14、DEPDC1、CTSS、NCKAP5、UBTD1、PLEKHF1、TFAP2B、IL8、SH3RF2、SEMA6B、ARSB、NOV、NBPF16、FAM129B、HIST4H4、CDK15、PDZK1IP1、BTN3A2、AKAP2、RBM10、ACOT11、KLK5、DUSP13、DPP4、ICAM1、CHN2、ODF3B、NCK2、CD68、TRIM56、PLCXD2、TPSAB1、HEPHL1、ASB2、N4BP2L1、SALL2、AKAP6、AK093892、ZBED2、CXCR2P1、ABCC5、HDX、EVI2A、MLXIP、SYT8、SPECC1、HIST1H2AD、DKFZp667J0810、IQGAP2、GNLY、PDPR、TSPAN13、AK127120、UACA、BC020196、IL9R、SERPINE1、TSHZ3、RASA3、RAP2B、C8orf47、CPLX3、SULT1B1、C20orf197、NCF1C、MAP3K8、EBLN2、FAM149A、TMEM86A、RANBP9、ZDHHC15、RPTN、CHST7、SYCP2、ERI1、FRMD6-AS1、PPP1R15A、ANKRD20A11P、ENPP4、UBD、IL36G、ZC3H12A、TBC1D1、FAM222A、GSTA4、HLA-DQB2、FAM43A、GLDC、ANTXR2、TOP2A、PARP3、SCNN1D、TENM4、KIF26A、SLC6A15、MMP12、SDPR、MYO3A、TNFRSF10B、DNAJB5、AK4、TTC40、SESN2、WBSCR17、CCDC150、GCH1、RAB23、MUC1、KIAA0232、PTK6、KRT7、IGLL5、CCR1、IL18BP、ZC3H12D、SLC2A4、CTTNBP2、TOM1、CHST6、ADAMTS15、CTAGE15、DMD、SRGAP3、DCLK1、FBX034、TMEM57、KRT6B、TPSB2、CTLA4、C1QC、FAM46C、ZNF117、AHDC1、AX747793、KBTBD12、CD200R1、OLFML2B、SEMA3B、TLR8、ANKH、S100A14、LRRK2、CYP26B1、PRRX1、CYP4X1、CCL2、LINC00673、KYNU、RHCG、C2orf16、SLITRK5、ATP4A、GLCCI1、OASL、GLIPR2、CNPPD1、RNF222、GJA1、AX746725、SAMS1、PSTPIP2、MYL9、ZNF702P、PFKL、LINC00152、GPR1、MYO1H、CD209、GEMIN8P4、MMP14、SRPX、BNIPL、FBXL22、BC013229、ACOX2、SIGLEC17P、PABPC4L、CENPF、MAP1B、TMEM79、HBA1、CC2D2A、CST6、PHLDB2、ICAM5、GPR39、AX747833、CLDN8、CCL20、ZNR1、SPRR3、APOBEC3A_B、PARP8、BIK、TIFAB、BCKDHA、SNX24、CALML3、PPP2R2C、COL6A5、PTPN7、FAM101B、CCDC39、TMEM127、VPS37B、CCNG2、KRT6C、OLAH、PDE10A、KRT23、AJ515158、YPEL3、ISG20、PARK2、PORCN、KCNJ2、COL3A1、ALOX5AP、RGS20、BICD1、FRAS1、HES4、ALPK3、GATA2、PLA2G3、SAMD4A、IFNGR1、TNIP1、FLJ11235、SH3TC2、TSPAN12、P2RX1、PRIMA1、PTGS2、RIC8B、LOC646862、PLA2G4F、DEPTOR、BC048201、NTRK2、LCP2、AK093534、C4orf21、CYP27A1、CCDC110、DKK4、SMTNL2、IGHG1、LOC100507463、CLEC2B、LRP5L、SYNE4、BTBD19、B3GNT8、CLVS1、CTSC、ESR1、BIRC3、SP140L、SPNS3、AK056396、MIF、FAM107B、AK023178、C1orf74、

IL4I1、GLRX、C1orf170、NSG1、ARHGAP44、HIST1H4E、MGAT3、AK098438、SPTBN1、ACAP1、MDFIC、PAPPA、ACPP、BC033949、APOL1、IL15RA、SEC62、CYTIP、CRYL1、SPINK5、GPLD1、CXCL2、CCL24、CD84、FAS、CD28、SH2D3A、ARHGAP10、UBL3、ISM2、CCDC68、CD44、LAPTM5、PPP1R12B、ABCA3、TNNT2、USH1G、TMEM37、SECTM1、CCDC24、MB21D1、NLRC3、SAMD4B、ARID3A、PDZD4、DDAH1、RTP4、STK17B、RASSF6、LCK、C1orf210、RUNDC3B、GATSL2、COX7A1、LHFPL2、TAP1、EFCAB4A、CLDN23、LIPE-AS1、FAM35DP、TRAM1L1、DEGS2、AKAP12、GPR183、PIM2、GJA5、PPP2R2B、NAMPT、VARS2、IL18、LTF、PPM1H、DENND3、USP12、BAIAP2、TAX1BP1、SLC16A6、AADACL2、MSLN、P2RY10、AK054970、ZC3HAV1L、SEC14L2、SDCBP2、AX747393、SH3GL3、ITGA2B、NMI、COL6A1、SOAT1、CBX4、SPHK1、ESYT3、AK056618、AJ606330、IFI30、LRRC6、EVA1C、RABGGTA、S100A6、ETV1、LYPD2、RUNX2、CRMP1、AK128252、NEK2、ANXA11、ASCC2、AHCY、RGS11、SPON1、XAF1、FAM24B-CUZD1、RDH10、ETV5、ULK3、ANKRD36C、ER01L、KCNH2、C1RL-AS1、RNF183、PARVG、CDC34、SCEL、PABPC1、RASGEF1B、SERPINB4、HCST、IL27RA、DAB2、LOC100130705、TMEM217、RMND5A、CRNN、PRKD1、IFI44、SERPINB10、AK125301、LRG1、FAM214A、MGC39372、RASAL2-AS1、HRH1、SYT2、NDC80、VPS13C、CCSER1、CLEC4F、PPL、TDRD5、SYNPO、DAPK2、BTG1、PTBLP、FAM161B、SULT2B1、ELN、PAQR8、LOX、RHOH、LRP12、ITGA1、MN1、CCDC157、CXorf57、AK095621、HPGDS、TRANK1、GABRP、CAMK1D、CPPED1、IER3、SBSN、BTNL9、IGF1、ADAMTS9、AK097957、AURKB、UNC13D、KRT1、SMC04、DSC1、SAA1、LILRB1、NEK3、PRR11、NHSL1、KIF21A、GYLTL1B、LINC00443、TSPAN1、THBS1、GBP4、ITGAE、RPS6KA6、CDKN2B、ACADM、RDH5、LBH、STRIP2、PRSS12、NUSAP1、UPRT、VSIG10、TMC1、RFK、EPPK1、SKAP1、CD33、LOC100506100、C20orf24、ARHGEF26、LOC646999、SLC04A1、PDCD1LG2、P2RY1、CELSR3、BTG3、STXBP1、SLC13A4、ZNF726、UNC93A、CFI、EGLN3、NEDD9、LINC00865、FAM134B、CYP4F3、BOC、TP53INP2、LYPD6B、KRT16P2、DL491896、TMC8、GNA15、ASPG、SFTPD、CNFN、CHL1、MMRN1、C10orf10、DKFZp686M11215、STK33、SNCG、WNK1、C21orf15、CMYA5、CCDC34、C1QTNF3、PITRM1-AS1、FAM222B、NAPRT1、DGAT2、AGAP11、COL4A4、LOC100129550、ALDH1L2、TRGC2、SH3D19、PYGB、PHLDA1、SAMD5、SOCS3、HLA-F、PLCE1、LPCAT4、MKNK2、CASP10、LOC100653515、MAPT、SLC28A3、AK123771、MMP28、SMC2、ITPRIP、GPCR5D、STEAP4、SPNS2、TESPA1、STAT4、MELK、PLK1、HEBP2、C10orf99、GRIN2A、MMEL1、RGS1、RBMS3、NCAPH、CLEC4A、MEGF9、LCA5、PDGFRA、RBM11、PAMR1、FN1、USP54、CCDC74A、DNAJC5、SEC24C、NUCB2、VASN、DOC2B、RNF207、ANLN、DOCK11、WNT4、NTF3、PI4K2A、IL36A、LAX1、GBP1、CLUAP1、PIEZ02、N4BP3、PRSS8、SH3BGRL2、ANKRD20A9P、F13A1、GIMAP2、SFXN3、DLC1、SEC14L1、NCCRP1、NOX5、DUSP5、GRAP2、IFITM1、CENPI、TNFAIP8L1、FAM86EP、CHAC2、MT1X、ESAM、KCNJ2-AS1、ASB9、ROBO1、CKS2、SPINT1、MAPK8IP1、HOGA1、FW340055、ADAMTS1、FAM124B、ARHGAP15、MMD、EGLN2、DSC2、FSBP、BEAN1、LOC645638、DUSP10、ASS1、DHX58、SLC6A9、IMPA2、HCAR1、GRPEL2、CA2、CASP7、L3MBTL1、FADS1、FBX032、PTN、KRT79、ACHE、CREB3L1、HLA-C、IL16、TMEM229B、IGLON5、SRPX2、CYP2W1、LCE3E、SGK1、TNRC6C-AS1、LAG3、SH2D1A、DHRS2、LOC100505702、BEX4、DES、CFB、IFFO2、IFI6、ITGAL、TMEM65、PLEKHG6、NRG4、AL122050、ADRBK2、ATF3、TOP1P1、TLDC2、PPP1CB、PLEKHM1、FAM86B1、HIST1H2BF、P2RY6、B2M、AL831889、NPEPPS、DHRS4L2、EFNB3、STRADB、BC015433、AX747758、TG、MET、THSD4、TMED3、WNK2、AX747150、NRTN、TRIM17、TRAF3IP3、OLR1、NREP、FKBP8、BC02、ROR1、GPR78、PP7080、DDX60L、ARHGEF37、RRAGD、HIST1H3F、ARHGEF4、SLC6A8、CCBE1、SLC2A3、ITK、KIF4A、IL1RL2、FAM83A、

RDH12、CX3CR1、LOC399715、CD300LF、LOC100506123、CASC5、C7orf60、PLA2G4B、DEAF1、SPSB3、ECM1、HAS3、FARP1、ADA、SARM1、HSPB8、HIST1H2BJ、C15orf59、UPK2、TIMP1、VDR、CD52、TOR1AIP2、ZNF556、MERTK、PLEKHG4B、DIRAS1、TPK1、AK126693、CEP19、KIAA1683、STXBP6、RAP2A、B3GNT7、SPRR2A、IL18R1、SH3PXD2B、HSD17B11、MGC2752、AX748015、DAGLA、SOWAHA、AX747544、KIT、SMC02、HDAC9、ZSWIM4、BC133670、AF143871、TF、TREX2、MRC1、SLC7A7、IL32、PDE6A、NCOA1、SRGAP2C、A2ML1、LOC100289511、LIF、CASS4、NBEA、CAPS、NAGK、WDR26、SPAG1、CPZ、EMR4P、TRAF5、CAPN3、ANKRD20A4、ARSG、ZNF185、TRIP10、ZNF426、CYP2S1、KIAA1456、KBTBD11、SV2A、UBE2E2、HOPX、SDR9C7、PADI1、IGFBP3、BC040358、DQ573949、BC019880、PDZD8、BC040935、MAP1S、PANX2、SIDT1、AP4B1-AS1、AK127443、NPAS1、LRMP、SLC2A4RG、UGT1A7、KRT78、CACNB4、IL2RG、APOD、HRNR、XYLB、SLC27A6、FAM20A、GADD45B、C2、TMEM98、SLC16A2、PLAGL1、TYRO3、PDLIM2、ZNF578、HIST1H3D、IFI35、KLRB1、A4GALT、CMAS、MCOLN3、TUBB6、OTOP2、AGPAT9ANKDD1B、N4BP2L2-IT2、CEP152、BCOR、AKR1C1、PLCXD1、FAM174B、RNF182、CBRC7TM_40、AK092331、KIF20A、TPRG1L、PCLO、METRNL、LOC96610、ANKRD37、PTGES、CD9、HUNK、TEC、ZNF800、SEPT3、VSIG10L、MT2A、CD163L1、SLFN13、LAT、PLB1、PCBP1、PNMA1、NQO1、KRT40、HNF4G、CLMN、NUP62CL、SOCS6、TMEM40、ARHGAP5-AS1、ZNF667-AS1、MYRF、CH25H、PRR5L、TAGLN、BC039551、RPL23AP82、WASF3、IVL、AK097184、SLC6A14、GAB3、ANKRD36B、OXR1、FAM78B1、CLEC5A、FUT11、TP53I11、PRG2、SLC27A2、KCND1、LGMN、ATP6VOC、PLCD3、MXD1、CDA、PGBD5、KLHL5、SFMBT2、LNX2、MXRA8、FAM122C、BC039389、SYT7、CDH3、GPR153、EIF3CL、SCRIB、SCAND1、FFAR4、BC131755、NRG2、NEK6、CTAGE4、AF157115、SORBS2、TMEM254、CCL21、C9orf66、AX747517、SRGN、FCER1G、LOXL2、CHI3L1、CYP2C18、B4GALT5、AMFR、ADIRF、BC040701、MC1R、C9orf40、PCNXL2、SLPI、PIH1D2、AMACR、RNF103-CHMP3、GFI1、PLAT、TYROBP、PKDREJ、RNF24、LINC00887、PDZRN3、NPC1L1、EMR2、COL1A2、STIL、ZSCAN18、SCNN1G、TP53BP2、RAP1GAP、AK123263、BX649158、FA2H、ZNF1X1、KCNC5、DLGAP1-AS1、RTN4RL1、PDE1A、FTH1、ITGAM、ZNF503-AS2、PPARGC1B、DIS3L2、FBXW4P1、ATG9B、HIST1H2AE、AFF3、SDK1、DUOX1、IQGAP3、S100A10、UNC13B、PAPL、IL1A、CPA4、LINC00707、POC1B、IFI16、CX3CL1、NCR3LG1、LINC00933、TRIM2、RHOF、ITGA9、TNFRSF18、MTFR2、IGFBP2、IL36B、FLJ23867、FAM109A、FER1L6、VCAM1、C1orf216、IFITM3、KCTD11、SMIM5、ADM2、CXCR2、EML1、SLC44A4、SULF1、FAM3C、BC038574、SDK2、BAI1、SPIRE1、TAS1R3、SLC45A3、BTN3A3、AX746775、AREG、S100A16、CXXC5、CHRNA4、LRRRC20、RASGRP4、ARNTL、GZMA、SPAG4、BOK、ZNF460、CDH22、GSTT2、TFPI、AL832891、AK308965、SERTAD1、PWWP2B、WWTR1、TPTEP1、BC017578、LRRRC8D、NFATC2、AX747179、CDR2L、SERTAD2、AKR1B10、LOC729970、SPTBN4、SCUBE2、SERPINA1、BC034424、MVD、VMAC、AL110181、PELI1、HTR3B、NCF1B、FAM26F、SHCBP1、PCDHGA5、SYNGR3、WNT2B、CEACAM7、SPRR2D、NCF1、FLG2、KPNA2、MAP1LC3B2、FBX039、CITED2、SASH1、LINC00664、KITLG、ZNF487P、TTK、HIST1H2BK、ABHD12、ACTG1、MYZAP、CYP2B7P1、GALNT4、BTN3A1、BC069212、ANKRD6、KLB、RNF128、PKIB、CPNE4、IL17RB、F2R、ZNF827、ARMCX5-GPRASP2、USP6NL、HIST2H2BF、CECR6、HS3ST6、MICB、FBN1、PDE4D、INPP5A、AK130329、RND3、AK096475、CRYAB、CD69、RAC2、GMFG、CAPS2、TSPYL4、VAV1、MGLL、UPK1A、GPRC5B、C3orf52、CD37、SH3BP5L、AK094188、RP1L1、FAM180A、PPP1R3G、ARHGEF6、BST2、CLDN1、TBKBP1、EDIL3、C15orf62、S100A8、GNA14、CFH、COL6A2、MAN1A1、HMGCS1、ZFAND5、ZNF254、VIPR1、CYP4F35P、NPR1、GIMAP1-GIMAP5、TMEM133、

SP6、TM4SF19、EFNA5、AK097370、SMOX、CNRIP1、TNS4、DKFZp686B07190、BC040700、ITGBL1、DBNDD1、TMEM8A、SLC38A4、PKP2、MSRB1、SKA1、LINC00265、FER、CYP2C9、TGM1、CGNL1、TNFSF13、PRODH、BUB1B、TSP0、ZNF425、ZNF430、TNNT1、ETNK2、CSF2RB、RGS18、RGS16、SRXN1、ABHD5、PCSK5、KLRG2、HMGCS2、ADAM28、HCG26、PIK3AP1、ZDHHC2、GCNT1、ADAM11、EPAH10、SPRR2B、GPR160、ORAI1、PLEKHG2、PRSS22、TAB3、CTIF、EPS8L1、HSPA2、KLHL6、CD274、FM04、TEF、PPM1K、SHROOM4、BCAR3、ZNF812、TMEM176B、PARP9、AK123332、SYAP1、HIST2H2BE、ST3GAL4、ZNF667、TGM3、CECR2、IL18RAP、PCCA、XXYLT1、GLTP、ANKS1B、ATP6V0A4、KRT77、NYAP1、RGS2、LOC283070、NAPA、CSRNP3、NEL2、CD207、NHLH2、CMKLR1、TGM2、LIMA1、SAMD10、ARL4C、CPT1C、GCHFR、PAK7、PLAUR、MTHFD1L、KIF23、MARCKS、GLTPD1、SPRY1、MT1L、OR7E91P、HTR2B、EPSTI1、ASPM、PANK1、FAM83D、KCNA1、TTC22、PRRT4、SCIN、RAD51AP2、IRF1、TEX9、ZNF703、GATM、USP13、ENDOU、PMP22、ISLR、FAM83E、NINJ2、PRKACB、COL21A1、RHOD、DKK1、IFIT3、BID、C1QA、LRIG1、NUP214、SNPH、MAGED4、HCN2、ABCA12、ECT2、WIPF1、PHACTR4、KIAA0355、ST6GALNAC1、LYNX1、CALB2、BTK、AMICA1、TMED7-TICAM2、LFNG、CNN3、FAM3D、SLC46A2、SLURP1、RSAD2、EPAH4、BC063788、CLCF1、FAM102A、TUFT1、ICOSLG、RUSC2、EDAR、UBE2L6、BC051760、ITM2A、BC040684、FCER1A、FIBIN、DLGAP1、CEP72、ABCA8、AK095366、ALKBH7、ATP6V1C2、B3GNT3、IL1RN、CTNNA1、COL8A2、CYP2R1、CLEC2D、CCDC85B、GUCY2D、IL36RN、SLC9A3R2、AR、ADORA3、GPR143、SLC18A2、PANK2、CEACAM19、MFSD7、S100A9、IGFL1、GCNT3、CD300A、KRT17、ALDH5A1、CCDC127、TMEM80、SLC16A3、NDUFA4L2、SFRP1、CYTH4、KIF2C、SIRT7、KIAA1244、TOB1、HIST1H1C、EPAH6、DPYD、GPR82、TYMS、C15orf52、C17orf103、FAM86FP、LOC100127983、CR936677、LOC100129034、ICOS、LAT2、TNS1、C1orf21、TMOD3、ARHGAP27、EPB41L3、MMP25、CTSW、UBA7、BDKRB1、LTBP2、CD1A、CYP4F22、NKPD1、C1orf110、RAB20、CCNB1、METTL21A、CHMP4C、LOC401052、HERC2P4、KRT32、RAB44、TLR4、SCIMP、FOXO3、ITGB5、ADCY9、UPK3B、AQP7P1、FCGR3A、GSDMB、GPR68、TEAD1、SNX8、DHRS1、NAP1L2、NGEF、MMP9、CBWD5、KIF14、MYL12A、DMTN、FSCN2、ZNF555、LGI3、OR2A7、ADAMTS2、DDX26B、PIP5K1C、AK056780、COBL、MAL、C3orf80、LILRB2、SLC03A1、FOLH1、SDC1、TPRN、IL34、HHIPL1、ANKRD20A5P、AADAC、FAM46A、AK123872、GALNT14、SLC10A6、BAIAP3、SNX21、RNASE7、PPARGC1A、NCF4、SELL、GCAT、CAMSAP3、KRT33A、CDHR1、LOC100127888、POC1B-GALNT4、HJURP、TCIRG1、GPD1、ARHGAP39、PADI3、DAPL1、AIF1L、CMPK2、PSMB8、UBE2C、MACROD1、BCAS1、CAB39L、LNX1、C1orf168、SPP1、CHST15、CDK1、JUNB、CLEC3B、AK125699、SLC6A11、RNF223、SLC15A1、LIMD2、KIF18A、COL7A1、FKBP1A-SDCBP2、SHROOM3、DUSP4、FLG、MEOX1、IKBKAP、FJX1、FOSL2、AVPI1、CLIC3、DHRS9、BAIAP2L2、RNASE1、ORAI2、CSF1、NMRK1、RTN1、CDKN1C、POU3F1、ST6GAL2、PXD1、ATP8B4、CLIC6、DOCK9、RAB36、PIK3C2G、SLC35F3、ALOX12、ANKRD65、MX1、GCSAM、SEMA4D、DUSP14、LCN2、FADS6、NKX6-2、RYR3、CD226、AK123584、MAP2K1、FAM84A、PITX1、C7orf57、C1orf177、MFHAS1、WDR52、PTPRB、CYP2U1、ARRDC1、TNFRSF11A、TMPRSS11B、FAM25C、SLC16A1、NFKBIE、RELB、CPNE5、SLC2A11、HOMER2、UNC79、HTR3A、ZSWIM5、CADM1、MMP19、ITPRIPL2、EREG、DYNAP、TSC22D2、SLC13A5、CAPN14、NTN1、GALNT5、RCOR2、LPIN2、FBXL16、HNMT、RAB6B、STOM、TMTC3、CCNB2、KRT18、KPNA7、LDHD、BC033124、CHAC1、CYP7B1、IFIH1、FANCI、MYRIP、CSRNP1、LOC100132891、TUBB2A、RGS17、SHF、SLC39A8、RALGAP2、SRCIN1、AMDHD2、SLC02B1、VIT、DSG1、GAPT、PLIN5、LINC00900、PQLC1、NDRG4、CACNA1G、

RNF39、BC107108、TRIM22、LOC100288637、CHST11、DEF8、AK311374、TTC9、TMEM74、ABTB2、OSMR、CEL、PLCB2、AK125212、ZFPM1、AX747104、NPPC、PSCA、AKAP5、CAPN13、NTF4、FAM167A、VSIG8、LOC100996255、PCBP1-AS1、SLC6A1、SELP、FAM118B、APOBEC3D、FHOD3、ELL2、ABHD16B、TMIE、NR1D1、NCF2、SLC9B2、CD53、LOC285074、FABP5、VWA2、TMEM105、RHCE、TMEM253、DENND4A、FAM111A、DQ586822、ZNF519、SERPINB1、KDM5B-AS1、AK097161、TMEM176A、FLT3LG、SLC38A5、KIF1C、PINK1、MAPK3、SLC7A5、MC5R、DDX60、LY75、LYZ、XK、NPR3、SCNN1B、GRB14、DKFZp667P0924、C12orf75、RNF213、CD48、HOTAIRM1、PAX9、SRGAP2D、SEPT5-GP1BB、CRCT1、C3AR1、LOC729603、SLC22A3、ABLIM2、H2AFJ、NOXO1、KRT3、MUC21、VWA5A、GPR65、NKG7、FCRLB、C10orf12、DOCK3、GP6、SAMD11、IL15、IL7R、IGFBP7、HSPA6、FZD7、CYP2C19、TICAM1、CLDN10、LONRF2、AK055623、PITRM1、ACSL6、NETO2、PKP3、BC046483、ZNF365、NRP2、ATP10A、CDCA2、NFKBIA、ZNF208、SPTBN5、SPRR2E、IRX6、TMEM173、JAK3、SMAD1、CD164L2、HIF1A、AX747832、GGTA1P、LOC284551、NAV1、THY1、SPAG5、AURKC、RIOK3、DTX2、C6orf132、ACER1、CD22、ITGAX、ATP11C、LOC100129195、GDPD3、PMAIP1、TCP11L2、CES1P2、C12orf54、PDE4A、PLAU、RASGEF1A、COL14A1、LINC00675、C19orf26、LGR6、FOX E1、GIPR、SLC38A6、AK126286、LOC344887、LOC100288181、AKR1C2、BC070322、CD101、FGF1、MEIS1-AS3、MAPK7、ALDH1L1、PRKAA2、CDK14、ANKRD62、PDE3B、FASLG、ARHGAP9、DHCR24、TST、KCNMA1、BPGM、SPINK7、COL6A3、ABCA10、CTSL1、CAST、COL18A1、AK311497、GPX3、KPRP、UPK1B、C1S、DOCK2、JARID2、DBN1、TGFB1、ZNF714、BC042588、DDX58、FPR1、IKZF1、LOC730101、WWC1、DMRT2、HIF1A-AS2、LRRN2、GPR34、DSE、APCDD1、DQ576756、ID1、PIM1、LINC00346、AK054845、CISH、NFIL3、LINC00173、NDUFA6-AS1、TMEM63C、CSNK1E、CSTB、IGSF11、GCNT2、LY96、FAR2、AMER1、SLC34A3、MROH6、SYT15、C4orf6、LINC00839、EDNRA、PTP4A3、FUT3、CTNNBIP1、UBALD1、EMP1、ANKRD31、RARRES3、AURKA、PCOLCE、SSBP3、CSK、MBLAC1、SCN2B、CRISP2、CHST9、VSIG4、LINC00511、SIPA1L2、PALMD、TIMP2、ADM、MYOZ1、IFI44L、HMMR、DKFZp686D16130、RAB40C、MMP24-AS1、RECQL4、THRA1、CRYM、GRK5、SASH3、RRM2、KIAA0913、SH3RF3、ERV3-1、C12orf56、REN、CBLN3、DOCK7、PBK、DIRAS3、PXDC1、RASAL1、LDLRAD1、EPGN、IFI27、C1QB、CCNA2、NFKBIZ、PRDM1、GFOD2、CGREF1、EDN2、DNAH11、IRF9、SCARA3、LGALS3、SERPINB9、CCDC69、MAFF、HSN2、MFAP3L、LOC646214、FPR3、NDUFB11、ADIPOR2、PACRG、SERINC2、PSORS1C2、APOL2、KLK7、LAMP3、PLA2G4A、HTR7、BC044939、RNF208、PEG10、PIK3R6、DOK3、SERTAD4、RCAN3、AK8、CABLES1、HIST1H4H、HCG22、TCERG1L、PIF1、APOL6、ARRDC3、CCL22、ZFP36、SORBS1、EDN3、COL12A1、MDGA1、ZNF37BP、PRDM4、CCDC6、C4orf19、RBP7、GYS2、SIGLEC1、AEBP1、TUBBP5、SAMD9、ABLIM1、DUOXA2、HIST1H2BG、GGT8P、ID3、DNAH17、BC150585、LLGL1、BLVRA、BC068095、NBP10、ARG1、ZEB2、ZMYND15、ABHD4、HECA、ABHD6、BC041455、PFKFB3、DKK2、RARB、SLC15A3、SAV1、ZDHHC20、PLEKHN1、FCGBP、ZNF431、FAM25A、SHC2、KCNMB3、RASL11A、ABO、HK2、THSD7B、PHACTR2、FNDC4、CD163、PCP4L1、CENPW、EHD1、ELF3、FAM228B、LINC00628、BC024173、NR4A1、MIAT、BLM、PFKFB2、SLIT2、SFT2D2、CRIP2、PRLR、NUP210、HAPLN3、PRELID2、NME4、PTK2B、PFN2、ABLIM3、MUC22、RAB37、FOXQ1、TRIM21、AK095151、ITPKC、GHR、LRRC24、SFTA2、APOBEC3B、CAMK1、AOAH、EPN1、TMEM52、CXCL14、AK097590、DPCR1、CHI3L2、SCCPDH、ACSL4、GJA3、LINC00920、SLC5A10、MIPEPP3、RTP1、APOL3、CD40、PDPN、SYTL5、PHC1、BBOX1、EEPDP1、CIDEA、MUC4、ETV7、TMEM91、ADAMTS17、SLC37A2、MALL、NKX2-8、CES1、ASPN、BIN2、MFSD4、

PRDX5、TRPS1、LRRC37A4P、LINC00568、HILPDA、SIGLEC10、TFEC、STON1、FAM221A、GTPBP2、AIM1L、DISP2、GCKR、C21orf88、FMO1、SMPDL3B、MAF、GALE、UFSP1、AL832737、KRT2、TMC5、COL1A1、SERPINB3、HDAC5、RGCC、BC064974、C3orf67、LOC286297、AQP7、AK096066、SOX2-OT、AX748273、UBAP1L、EPS8L2、CLDN17、MT1H、PRKXP1、AX747264、AB209185、EPCAM、RPS6KB2、FUT6、UPP1、MT1G、AIM2、RANBP17、SGOL2、LRRC16B、DBP、SH3RF1、TP53I3、PNLIPRP3、ST6GAL1、PLSCR4、NUF2、UNC5B、HIPK2、GPR111、H19、SLC8A1-AS1、LTBP1、FUT8、XPR1、MAP3K9、NDOR1、CNST、PPDPF、SYNP02L、CCBL1、IGFBP6、CCDC82、CCT6B、ADSSL1、MACROD2、OSBP2、SPINK8、ANPEP、CDH11、EPAS1、PARD6B、CFTR、ANKRD20A3、SERPINA11、CRISP3、LUM、OLFML3、SEC14L1P1、KLC3、GYPC、BLVRB、CCNYL1、CRTAC1、SERPINE2、BC041347、SIRPG、PDGFD、MARCH1、MRVI1-AS1、TNFAIP8L3、LAMB4、PRTFDC1、CEP55、EPAH3、OPTN、SLC4A4、LOC100130476、ACOT4、KRTAP3-2、ACSL5、CENPE、LOC100130557、SPRR1B、NR1D2、AK056431、KCNQ5、FSTL1、MKI67、LOC100506472、KATNBL1、CNTNAP2、THEM5、MARCO、PRICKLE2、ACOT9、SLC9A2、ZNF770、MCF2L2、CSTA和/或IL12A。在一些实施方案中,可以从基因表达分析中省略上述差异表达的多个基因中的任何一个、任何两个、任何三个、任何四个、任何五个、任何六个、任何七个、任何八个、任何九个、任何十个、任何十一个、任何十二个、任何十三个、任何十四个、任何十五个、任何十六个、任何十七个、任何十八个、任何十九个或任何二十个基因。

[0044] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因不包括MEOX1、ARHGEF6、GPR34、PIK3R6、STK17B、CAMK1、CNRIP1、IFIT3、AK055623、WFDC5、ADAM28、FBXL2、NFIL3、FOXQ1、CEP55、VAMP5、CCL2、MELK、SHCBP1、RRM2、PSMB10、BAK1L、KIT、SLC45A3、ZSWIM5、KRT16P2、GPR143、DDX58、RARB、LIMD2、PLIN5、C1QB、SLC16A2、CXCL16、CBRC7TM_40、PSMB9、SLC7A7、CD9、ECT2、SLC15A3、ARHGEF37、DNM3、AK098438、HLA-F、HLA-B、CDC45、FAS、SCIMP、IL18R1、MICB、NFE2L3、BDNF、SDPR、TNFRSF18、DSE、DLGAP5、KPNA2、BC069212、SKA1、MEIS1-AS3、C3AR1、APOL3、RUFY4、RGS18、TYROBP、TCIRG1、GALNT5、FPR3、ZC3HAV1L、PLK1、AX747758、CTLA4、TAP1、GPR183、CYP2R1、ORAI2、DENND4A、SCCPDH、CENPE、CDC25C、FJX1、SAV1、CHST15、SLC39A8、FLT3LG、HMMR、CENPW、CD101、SH3PXD2B、KRT23、ADA、UBE2C、FAM46A、ETV7、FAM111B、MMP14、NDC80、AADAC、CCR1、RAC2、HCK、GABRP、KIF4A、ABHD4、PRELID2、COL6A6、BC040701、NAV1、FCER1G、POC1B、PRODH、LY96、ACOT9、BUB1、PPAP2C、FAM69A、ERCC6L、MTFR2、C1QA、PRR11、GFI1、MFAP3L、SHC2、ACSL5、PSMB8、LRP12、IFITM3、IRF1、GTSE1、AQP7、LOC100506714、CASP7、C1QC、CASC5、CCNB1、GPR68、CDCA2、LAMP3、SGOL2、NUF2、SMC2、TCERG1L、MUC4、PTPN7、NCAPH、CEP19、TAGLN、C9orf40、CCNB2、SPP1、SELP、DDX60、HCST、LOC100129550、ICOS、RANBP17、SEMA6B、KIF2C、CCNA2、COPZ2、TBC1D1、TRIM22、C5orf56、CDK1、PBK、RDH10、PARP8、SMC02、GPR82、DEPDC1、TOP2A、MB21D1、HUNK、TTK、RYR3、FSTL1、CXCR4、GLCCI1、CLMN、IFIH1、DOK3、OASL、BC038574、GPR39、ZNF827、NEK2、ST6GAL1、GATA3、CTAGE4、DUOX1、HJURP、TMPRSS4、SEC62、EFCAB4A、ANLN、KIF20A、KIF18A、LOC100506100、CLEC4A、VWA5A、MAPK10、AMICA1、CD300A、PIF1、PARVB、LAT2、SPAG5、LTBP1、IL15RA、RHOH、IKBKAP、CHN2、BTG1、FAM83E、LINC00900、PRICKLE4、TLR8、AURKB、ABCA12、STRIP2、B2M、TMEM98、SULF1、TNFRSF10A、CENPF、CD52、PITRM1、XPR1、LIPA、CLNS1A、TPX2、ARSB、FES、IFIT2、PPM1H、ASB2、PIM2、STIL、RGS16、PIK3AP1、LOC115110、LPCAT4、COL6A5、HNF4G、ZEB2、CD274、MTHFD1L、TFEC、MKI67、KIF23、ASPM、FBX06、IL15、HLA-C、SASH3、FMO1、CENPI、ERI1、OLFML2B、LY75、

TNFRSF10D、DMD、SPTBN1、BUB1B、CHST11、LYZ、AOAH、PRC1、FAM46C、PARP14、CEL、RASL11A、OSCAR、PDE10A、LCP2、PLAT、CYTH4、APOBR、PLEKHG2、LIMA1、CLIC6、CFH、TNRC6C-AS1、TG、SFXN3、A4GALT、ODF3B、PRRX1、OR2A7、APOL4、BST2、MYL9、TYMS、STARD4、CD69、CHST9、CASS4、FLG2、NCF4、IGFBP6、HCP5、ATP2A3、LOC283070、KIF14、BLM、NUSAP1、C11orf93、C1RL-AS1、PRR5L、RAB20、ITGAX、GALNT6、MYOF、GCH1、SEMA3B、PPARGC1B、SLC38A5、PARP12、SOAT1、KIF21B、CD84、AK123771、RNF207、PROCA1、CLUAP1、IFI16、CSF1、MFSD4、UBE2L6、MX1、ATP8B4、IQGAP3、PCCA、ATP11C、BCL6、ZC3H12D、ABCC5、SLFN13、HDX、RASSF6、ROB01、GMFG、SMAD1、PLAU、PDPN、PDE3B、ANTXR2、CCDC150、LOC100507463、C1orf216、FAM101B、NUP62CL、UBA7、FANCI、CTSL1、IQCK、AKAP2、ITGAE、ZNF13、CLDN1、USP12、C3orf52、EPSTI1、CD40、PLSCR4、SH2D2A、LAPTM5、NBEA、APOBEC3D、PXDN、CTSW、HDAC9、CTSS、PARP3、EVA1C、CCDC74A、IQGAP2、GBP1、EDNRA、IL3RA、ARMCX3、BC013821、IFNGR1、MC1R、ARNTL、IL7R、TLR2、BTN3A2、GNLY、LAT、ACSL4、ADAMTS9、FUT8、MPEG1、AK097957、ANKRD36B、SERTAD4、SCARA3、CAMK1D、PARP9、GPR65、DOCK7、BIN2、IFI6、TNFRSF10B、SERPINE1、LOC100288637、GIPR、IFI44、BTN3A3、ZNF487P、TLR4、IRF9、ASS1、TMED7-TICAM2、NTF4、RAB23、BX647608、TRANK1、USP54、HSD17B11、PDE4D、PTP4A3、MYO3A、CD37、SLC38A6、BTG3、SLAMF1、RNF213、CEP152、RALGAP2、PLCB2、CD53、APCDD1、CLSTN3、SKAP1、THY1、PDE4A、KCNMB3、FAM3C、WIPF1、LINC00173、TRIM21、TFRC、MCAM、EPHA4、CAPN13、CLU、TMEM91、TRAF3IP3、HCG26、DTX3L、NCKAP1L、GIMAP2、MDGA1、FAR2、APBB1IP、ERG、EVI2A、CD28、XAF1、DENND3、ARHGAP15、FOLH1、GLB1L、RIC8B、LINC00865、TIGIT、IGF2BP2、IL32、CADPS2、KCND1、APOL6、TMC8、CTSK、ESR1、BTN3A1、ATP10A、ARHGAP9、SIRPG、ATP8A1、RASA3、DAB2、IL18BP、MAN1A1、ATP12A、GLRX、DDX60L、ALOX5AP、LRRC6、PRSS12、LINC00673、TRAF5、COL6A1、LAG3、DOCK2、IKZF1、EPAS1、IFITM1、OAS2、SAMD4A、IFNAR2、DOCK11、COL12A1、CD226、NEDD9、L3MBTL1、SFMBT2、STON1、SRPX、C4orf21、PARVG、BC144457、TSHZ3、SMPDL3B、KIAA1456、GAB3、GSDMB、LOC729603、JAK3、DFNA5、NEK3、EXO6、KLRB1、CCDC146、CCDC82、CPT1B、N4BP2L1、SRGAP3、CYTIP、CD33、KBTBD11、SIGLEC1、AK123584、SLC22A3、CELSR3、IL16、FAM111A、ZNF702P、ACAP1、IL18RAP、GZMA、GCSAM、LRP5L、PRKXP1、MAP3K8、LOXL2、CD48、ITGA4、PDPR、P2RY10、PCP4L1、LINC00672、C10orf10、PCOLCE、SERPINB3、ITK、TMEM133、DLC1、GBP2、FAIM3、NAIP、GLIPR2、ASB9、COL6A2、AEBP1、OLFML3、BTN2A3P、SYCP2、AK054970、COL6A3、NKG7、STAT4、EIF3CL、DDX26B、ZNF37BP、COL1A1、GBP4、DL491896、LINC00939、FN1、RAD51AP2、CBWD5、WDR52、FM04、SP140L、NLRC3、BC063788、LINC00511、PPP1R12B、AX747171、AK128252、PLCE1、PTPRB、KLRAP1、PTBLP、BC040358、MIAT、EBLN2、LCK、GNRH1、GVINP1、CLEC2B、ALDH1L2、CAPN3、NR5A2、VPS13C、C1S、AF157115、N4BP2L2-IT2、F2R、AF268386、FAM24B-CUZD1、FASLG、AX747179、SOX2-OT、LOC100506123、FARP1、AK093551、UBASH3A、ABCA10、AK127443、CLEC2D、AK095366、AK092098、TIFAB、IGFBP7、MAP1B、AL831889、RNF183、AK308965、AK092331、CECR2、FBN1、ISLR、CDH11、PTGS2、DKFZp686B07190、GIMAP1-GIMAP5、C11orf92、FAM13A-AS1、BC051760、AX747833、AK095112、ITGA1、LUM、LOC646214、SLC9A2、LOC619207、DQ573949、LOC100506472、AX748379、TOP1P1、LOC100130557、AK091624、DL490846、FGF1、AK093534、APOD、COL1A2、AK123872、C1QTNF3、AX746775、COL3A1、AK125301、ASPN、HNRNPU-AS1、SERPING1、AK123332、TRGC2、IFI44L、ADAMTS2、SEMA3A、SEC14L1P1、USP32P2、TUBBP5、PITRM1-AS1、DKFZp686M11215、RBMS3、

EPHA3、PIEZO2、CSGALNACT1、AL832891、BX649158、ABCA8、FCRLB、TPGS1、SCNN1D、NFKBIA、MYH11、HES4、AK126286、SYNGR3、SPNS3、SCAND1、ZNF578、JUNB、NELL2、BC041455、PRSS22、BC068095、TGFB1、KLK5、TPTEP1、PCDHGA5、PQLC1、RASGEF1A、ZFPM1、OTOP2、LOC100129195、CECR7、CPT1C、DUOXA2、C1orf122、ROMO1、SGTA、ZNF460、EPN1、BC064974、ALKBH7、DUSP14、MVD、TEF、NDUFB11、COX7A1、TNIP1、FBXW4P1、HIST1H2BJ、CDR2L、CCDC85B和/或CYP27A1,或它们的任何组合。

[0045] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因不包括CDC34、ZNF703、BC019880、BC063600、VSIG8、OPTN、ADCY9、SERTAD1、MACROD1、SRCIN1、SPRR1B、BICD1、DNAJB5、AMDHD2、DEAF1、ZNF726、GJA3、SLC2A4、NME4、CCL22、EHD1、ETV5、SLC6A9、ATP6V0C、UBTD1、PITX1、JUND、MUC1、EGLN2、PPP1R15A、SNPH、TSPO、AURKC、NBP16、METTL21A、CD164L2、PCBP1、TTC40、MARCO、SV2A、ITM2A、SYNE4、AX748015、BOK、KRT18、RAB40C、LGALS3、LLGL1、LOC646862、CCDC157、VAV1、KCTD17、DIS3L2、PIP5K1C、LOC100130705、STXBP6、ARHGAP44、XXYLT1、DVL1、LRG1、C17orf103、RAB36、NAPRT1、GCAT、ZNF556、NETO2、ZNF208、ARID3A、GATSL2、NBP10、KIF1C、RPL23AP82、DBP、OAZ3、CDKN1A、GLTPD1、CNTNAP2、METRNL、MIF、SDC1、KLC3、HMOX2、FBX032、NUDT8、MRC2、PFKFB2、RBM10、TMEM127、RABGGTA、MAPK8IP1、SRXN1、RAP2B、FRMD6-AS1、BAIAP2、FKBP8、RPS6KB2、FAM122C、ITPRIPL2、FAM222A、LZTS1、ENTPD2、PTPN20A、STEAP4、BPGM、SCRIB、LFNG、NFKBIZ、PCDHGA1、MLXIP、CBX4、PWWP2B、TPRG1L、SH3BP5L、SYAP1、NAPA、RCAN3、AK095151、NCK2、DLGAP1-AS1、ARRDC1、PTK2B、LOC100996255、BC040700、TEX9、ABLIM2、RNF10、SH3GL1、HSFX2、CSRNP1、ANKS1B、KCTD11、REEP6、C1orf210、GNA15、IER3、PLCD3、BLVRB、PCNXL2、GALNT14、GPD1、BCKDHA、PLA2G4B、FKBP1A-SDCBP2、SLC34A3、UBALD1、MAPK7、LRRC16B、TPRN、C10orf12、MMP24-AS1、ITPKC、NDOR1、FAM86DP、SLC2A4RG、HIST1H2AE、SAMD10、KIAA0913、EPCAM、MEGF9、FAM86EP、MXRA8、FBXL22、ACTG1、CX3CL1、AREG、ZDHHC2、MARCKS、MYL12A、SIRT7、MYRIP、ACSL6、JARID2、PFKL、SH2D3A、STXBP1、DHRS4L2、DZIP1、SPHK1、CHAC2、CABLES1、ANKRD36C、S100A10、CCT6B、ANXA11、SPINT1、SERTAD2、DMTN、CHMP4C、RTN1、EME2、KCNK5、SSBP3、MAF、SAMD4B、ARL4C、FAM83D、TUBA4A、YPEL3、UPRT、DNAJC5、DBN1、PXDC1、TMEM86A、BTBD19、SDCBP2、PLCXD1、CYP2W1、IL1A、DKFZp667P0924、SPAG4、PANK1、FOXO3、CYP2U1、HSPA6、HECA、UNC5B、PARD6B、PEBP1、EGOT、WWC1、NR1D2、C4orf19、HBB、DEF8、HDAC5、KIAA0226、CNNM1、BSPRY、UBE2E2、NDRG4、AK311374、MBLAC1、RPS6KL1、GPSM1、SLC9A3R2、TMEM74、CDK14、PRDM4、SERHL2、SEC14L1、HSPB8、H2AFJ、PINK1、UFSP1、PER1、ZSWIM4、ANKRD20A4、IGFBP2、LINC00265、CPNE5、DQ576756、MORN4、UNC13D、FAM222B、AVPI1、TMEM63C、PMAIP1、HIST1H4E、HMGCS1、ARMCX5-GPRASP2、LRIG1、ZDHHC20、MAP3K9、RNF11、ZNF800、VMAC、CXXC5、RND3、TMEM80、LCN2、ZFP36、SIPA1L2、PDGFD、CNPPD1、FAM134B、TMED3、FZD7、DNM1、TUBB6、NINJ2、CLCF1、MAP2K1、XK、HOTAIRM1、SALL2、C20orf24、ISG20、PNMA1、LNX2、DHCR24、PLA2G4A、PRDX5、CEACAM19、FBX027、C15orf48、PLA2G4F、CSNK1E、SOCS6、TEAD1、PDZD8、HIST2H2BE、FAM102A、STAR、HIST2H2BF、B3GNT7、HP07349、LGMN、TMEM79、CRYL1、SEC14L2、RNF24、CCDC127、COL18A1、FLJ11235、RUNDC3B、EFNB3、B3GNT8、AHCY、OXR1、TBKBP1、PHACTR4、ATP1B1、TSPAN13、HEBP2、S100A16、ITGB5、SULT2B1、CTIF、ZSCAN18、SP6、PANK2、RCOR2、ARHGEF26-AS1、FAM161B、MKNK2、KIAA1244、ARHGAP39、TST、AK8、FAM46B、AHDC1、VPS37B、IMPA2、FOSL2、ZNF770、TMEM40、HIPK2、PRSS27、ZNF430、AX748345、KIF26A、

PLEKHG4B、XYLB、AK094188、GLTP、GUCY2D、SNX8、ADIPOR2、SERPINB9、HBA1、PRSS8、PKP3、DTX2、ZNF382、JUN、TSPYL4、CAMSAP3、CSK、ABHD6、ELF3、TMEM52、GTPBP2、LINC00319、PAPL、BC046483、RFFL、WNT4、NUP214、MFSD7、CGREF1、C7orf73、FAM149A、NAGK、TYRO3、ID1、PLIN3、HIST1H2BK、SNX16、ZNF582、ZFAND5、ABHD5、LDHD、SFT2D2、LOC646999、FAM20A、NDUFA6-AS1、N4BP3、PPP1CB、CCDC6、GALE、ASCC2、FFAR4、WWTR1、NOXO1、INPP5A、FER、FAM84A、CNKSR3、SPRR1A、PIK3C2G、MROH6、SPECC1、LOC285074、FUT3、DIRAS3、ARHGAP28、GBP6、TMEM65、KIFC3、S100A14、DBNDD1、MAP1S、THRA1、BCOR、SH3D19、DMPK、AKAP6、PLEKHG6、C9orf66、IL1RL2、NHSL1、PLEKHN1、IFRD1、CCDC110、TP53BP2、TTC9、SRGAP2D、KCNMA1、RNF208、ENPP4、RRAGD、PLB1、BDKRB1、AMER1、AK289390、NCKAP5、ANKH、FAM83A、PCLO、ZNF425、HEG1、SYT8、PDLIM2、CDKN1C、MRVI1-AS1、FAM78B、PLLP、ASPG、CASP10、RDH5、CAPS2、CAST、MDFIC、USP6NL、SLC10A6、BLVRA、ADSSL1、SEC24C、RTN4RL1、GFOD2、CCDC69、SPSB3、BC131755、CMAS、ANKRD6、HBP1、C8orf47、NSG1、PLEKHM1、BAI1、RNF128、TMOD3、SLC6A8、TMEM8A、RHOD、PKDREJ、NMRK1、AK130329、TAB3、CTNNBIP1、TRPS1、WNK2、RDH12、UPP1、ABHD12、KIAA0355、UBAP1L、ARHGEF4、LINC00887、EFNA5、FAM86FP、SMCR7、KRT79、TEC、SAMD9、AKR1C3、MGST1、NOV、ITPRIP、LINC00152、S100A6、LOC401052、FAM129B、TRIM56、PDZD4、GYLTL1B、FAM109A、PKIB、HIST1H4H、FAM221A、PAX9、PYGB、AL110181、PLEKHF1、RNF224、ARRDC3、SLC2A11、PRDM1、GYPC、PMM1、ARHGAP10、CLIC3、RECQL4、BC039551、AX748273、TMEM154、NCOA1、CLEC3B、C15orf62、UCA1、C19orf26、SERINC2、PHACTR1、AHNAK2、ABCA3、RIOK3、MYOM3、CLEC5A、TIMP2、MT1X、LINC00568、FOXI2、DOCK9、SUCO、UCKL1-AS1、MPZL3、TAX1BP1、WNT2B、GATM、LINC00675、CXorf57、CECR6、C6orf132、ABO、MOSPD1、ARG2、ELL2、HTR7、RAP2A、SRGAP2C、TOB1、TMIE、TICAM1、FHOD3、KATNBL1、CPPED1、UNC13B、C1orf21、MARCH1、CITED2、TUFT1、AIFM2、KLRG2、TUBB2A、SLC7A5、COL7A1、HIST1H3F、CNN3、HIST1H2AC、CD68、AK4、SNX24、FBXL16、MACROD2、HK2、EPS8L2、DOPEY2、SMIM5、SLIT2、IL22RA1、AK127120、FAM214A、NCCRP1、ARHGAP5-AS1、DHRS1、HCAR1、HIST1H1C、POU3F1、ADM、LINC00628、ARSG、RNF169、ADM2、BAIAP3、AIM1L、HMOX1、C15orf52、TNS1、SLPI、NCR3LG1、KLB、AK127124、FBX034、RPS6KA6、TMEM254、SNCG、RP1L1、CNST、C4orf3、WASF3、AX747104、RAB17、SMC04、BC039389、BNIPL、B3GNT3、PPDPF、SNED1、FAM95C、CXCR7、CLCA3P、C7orf55-LUC7L2、LINC00551、ARHGAP20、MB、FAM13C、SLC1A3、OR7E14P、ADARB2、AK093443、SPTSSB、AK128563、ANGPT1、FM02、RBP1、CCL14、NWD1、TRPC1、ZNF471、ZFP28、OCA2、GNE、CTH、SFRP2、FAM181B、AX747081、AGR2、PDE4C、CACNA2D3、NHS、UGT1A9、BC027846、GSTM3、OXGR1、LINC00202-1、MROH7、TUB、PLCD4、B4GALNT4、CD177、TEX101、ABI3BP、CDKL2、TNFSF9、PLEKHG1、AK128534、RTEL1、WNT5A、AK128619、NAALADL2、PGLYRP4、FLJ41484、GLDN、CLCA4、RIMBP2、COL4A6、PMFBP1、TNNT3、CD302、AK127224、AK094577、FGF14、AQP5、SPRR2C、B3GNT6、BC010924、GSTA1、CYP3A4、LHX4、C17orf61-PLSCR3、FM09P、PLSCR3、IL23A、NOS3、IGFBP5、FCGR1A、APOE、SLC26A9、KRT14、RRAD、SEMA3C、APOC1、GABRA4、PLA2G4E、TPPP3、NFKB2、C8orf44-SGK3、AL049415、CCDC28B和/或DKFZp586B1922,或它们的任何组合。

[0046] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括ANKRD20A12P、SGSM1、TRIM39-RPP21、MT1F、LRRc37A、HIST2H2BA、HYDIN、CAMK2B、IFNE、TSNAX-DISC1、CXCR1、AK300387、DQ587119、LOC100499484-C9ORF174、PLA2G4D、AK316321、X69637、SLC38A3、

KCNQ3、LRRC37、FLJ22184、ZNF625-ZNF20、NOG、GDF7、TMEM189-UBE2V1、LOC400891、ARC、LPA、TDRG1、CDH20、C18orf61、MT1M、LOC441178、LOC149086、LMAN1L、AQP7P3、MT1A、MUC5B、TGM6、CCR3、SHD、SIX2、C6orf223、LOC154092、CEBPE、LINC00092、C12orf28、NFE2、MZB1、CLDN24、ELK2AP、HK3、CLDN22、FAM110B、FW340046、GATA1、MGC45800、SLC5A8、CR1、MGC32805、IL5RA、SOCS1、FOXD1、RGS13、TREM2、LIPG、STAP1、TTLL13、LOC100506585、GFRA2、ENPP3、CAPN8、FAIM2、SAA2、HAS2、OSM、DEFB104B、KIAA0125、LILRA6、AK124806、C9orf84、EGR2、CD1B、SIGLEC8、SNORA21、SIRPB1、SIGLEC7、MKX、ADAM12、C1orf167、CD300LB、APOC4-APOC2、ICAM4、LILRB5、IL13、BATF3、DBC1、C1orf228、BC075797、HRH2、COL4A3、AFF2、EXOC3L4、GCSAML、CD180、TNNC1、GFRA3、BC045578、CCDC60、DDO、GALR2、C1orf186、PITX2、APOC2、SLC2A6、CCL11、CD79A、TMEM92、NPY4R、TNFRSF4、RPPH1、DPEP2、TPSD1、HSP90AB4P、CHST1、C2CD4C、MUC16、CDHR3、AK125558、ASRGL1、LYPD1、C4orf48、LILRB4、CRB2、SAMD14、C19orf38、DQ658414、LRRC25、CD300C、FOXD2-AS1、TMOD1、CYP1B1、RENBP、CCDC19、CYP4Z1、LILRA1、CCDC170、HSD17B2、HAGHL、P2RX5、PTGDR2、BCL2A1、USP30-AS1、LYL1、CCRL2、IL2RA、CD1D、ERN2、MISP、BCL2L14、AK126744、ST8SIA6、KLHDC7B、TESC、AX747756、URGCP-MRPS24、LBX2-AS1、AATK、CTRL、CLNK和/或RET,或它们的任何组合。在一些实施方案中,可以从基因表达分析中省略上述差异表达的多个基因中的任何一个、任何两个、任何三个、任何四个、任何五个、任何六个、任何七个、任何八个、任何九个或任何十个基因。

[0047] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因不包括HRNR、MAP1LC3B2、TOLLIP-AS1、DCLK1、C1orf170、CCSER1、STK33、IGLON5、DHRS2、BC133670、FBX039、ITGBL1、LINC00920、MCF2L2、AL831977、SBSPON、ANKRD36BP1、CCL20、AK056396、FAM35DP、SEPT3、CCL21、PDXP、LOC100132891、ABHD16B、LOC100288181、DMRT2、PPP1R36、FAM83A-AS1、TRAM1L1、GRIN2A、SOWAHA、LOC729970、LOC100127983、SLC35F3、NPPC、HIF1A-AS2、DISP2、SERPINA11、MTUS2、ACADL、PCDH20、KBTBD12、SLITRK5、AX746725、CXCL2、ISM2、AADACL2、TDRD5、AK095621、DES、DIRAS1、LOC100289511、RNF182、CYP2B7P1、CR936677、IRX6、CES1P2、AK054845、REN、PEG10、DKK2、RTP1、IL19、KCNJ16、CTAGE15、SYT2、MMRN1、AP4B1-AS1、DNAH17、AK096066、BC041347、BC034424、DKFZp686D16130、BC150585、AB209185、DKFZp547K2416、CCDC39和/或AJ515158,或它们的任何组合。

[0048] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括IFNGR1、STAT4、CTLA4、IL12A、IRF1、STAT1、GZMA、LAG3、CD28、CCL5、CD8A、IL12RB2、PRF1、CXCL9和/或CXCL10,或其包括至少10个基因、至少11个基因、至少12个基因、至少13个基因或至少14个基因的任何子集。

[0049] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括AN01、TMEM71、CCL26、CTSC、HRH1、ALOX15、SIDT1、POSTN、SLC26A4、HDC、LRRC31、CPA3、DPYD、TNFAIP6、NTRK1、HLF、CXCL1、CLC、B2M、COL8A2、CA2、CXCL6、DPP4、SERPINB4、DSG1、FCER1A、KRT14和/或KRT16或其包括至少20个基因、至少22个基因、至少24个基因、至少26个基因或至少27个基因的任何子集。

[0050] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CDH26、LOXL4、CFI、CCL24、CH25H、KRTAP3-2、IVL、SPRR3、TPSAB1、MMP12、UBC、RASGRP1、MKI67、TGFB1、VCAM1、FLG、TFRC、MMP9、GATA3、CTSS、EML5、IL13RA1、EDNRA、UPK1B、DHRS9、VIM、SPRR2D、COL3A1、COL1A1、TUBB、

CEACAM7、SERPINE1、COL1A2、TNFSF13B、SPP1、FZD10、CCL5、KIAA1199、MMP2、TNC、SPRR2C、COL5A2、PPIA、CLTC、STAT6、SH2D1B、HPRT1、CDH1、GUSB、FM02、CLEC7A、CLDN7和/或ALAS1。在一些实施方案中,可以从基因表达分析中省略上述差异表达的多个基因中的任何一个、任何两个、任何三个、任何四个、任何五个、任何六个、任何七个、任何八个、任何九个或任何十个基因。

[0051] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CTSC、ANO1、ORAI1、ATIP1345、C1orf74、GCNT2、TRPM6、AP2M1、NTRK1、TRAPPC3、PITRMI1、MFHAS1、CLNS1A、NDUFA4、PHLDB2、TNIP2、CA2、ID3、COX6C和/或GLDC,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CRISP3、C1orf177、SPINK8、NUCB2、ZNF416、AMACR、TP5313、AMFR、BC107108、MUC21、CRISP2、GYS2、SFTA2、PAQR8、A1F1L、SPRR3、NDUFA4L2、CSTB、KRT4和/或AK097161,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。

[0052] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括GPR97、LRRC31、GCNT2、VSTM1、HK3、CCL26、CEBPE、ATP13A5、CCR3、TRPM6、CTSC、ANO1、SUSD2、SLC26A4-AS1、BCL2L15、MT-CO2、LITAF、SYNP0、AP2M1和/或CLC,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括ZNF416、ENDOU、SEPT5-GP1BB、EPGN、CRISP3、C2orf16、

[0053] HSPA2、C1orf177、UACA、SPINK8、EPB41L3、CCNYL1、NDUFA4L2、SFTA2、NCOA1、AMFR、TGM3、KRT13、DPCR1和/或NUCB2,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。

[0054] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括BC043620、ARHGEF16、ATP13A5、MT-ATP6、RBM38、ARHGEF35、RHOT2、PPARGC1B、MRPL43、GIPC2、PP7080、GAD1、SCRN2、UQCC、FADD、LINC00116、ZNF48、NDUFB10、CLNS1A和/或PHLDA3,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括EPB41L3、NUCB2、A2ML1、CRISP3、TMED3、ZNF426、KRT32、MAPK3、CRYAB、C1orf177、LAMB4、AIF1L、BC107108、TMEM57、TNFRSF11A、CSTB、DPCR1、VSIG10L、CRISP2和/或ACPP,或其包括至少15个基因、至少16个基因、至少17个基因、至少18个基因或至少19个基因的任何子集。

[0055] 在一些实施方案中,多个基因中在向下方向上差异表达的基因包括ALOX15、CCL26、POSTN、NRXN1和/或CCR3。在一些实施方案中,多个基因中在向上方向上差异表达的基因包括SPINK8和/或DSG1。

[0056] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括MUC5AC、CCL18、CCL13、FCER2、CCL11、IL33、PTGDS、TSLP、DPP4、IL25、IL4、IL13、IL5、GATA3、CCR4、CLC、CCR3、PTGDR2、TPSAB1、HDC、IL1RL1、GATA1、SIGLEC8、CMA1、POSTN、ALOX15、CCL24、HRH1、STAT6、IL4R、MUC5B、ARG1、FCER1A、CCL17和/或IL13RA,或其包括至少38个基因、至少30个基因、至少32个基因、至少33个基因或至少34个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CDA、EMR4P、CPR97、SIGLEC10、CD500LB、IL5RA、SIGLEC8、RAB37、IL1RL1、TESC、TREML2、ADAM5、MMP25、DAPK2、TRPM6、TPSAB1、CPA3、TPSB2、AIM2、SFRP1、

CADM1、SCIN、CFI、CCNT3、CDH25、NTN1、EDAR、CAPN14、CALNT4、SIDT1、PLA2G3、IFFO2、HAS3、CDH3、ID3、MFHAS1、SLC10A1、SERPINB4、IGFBP3、SUSD2、TNFSF13、LHFPL2、CTSC、CCNT2、SH3RF2、LITAF、KCNJ2、MAP3K14、TMTC3、KITLG、SCK1、TMEM173、PDZK1P1、IGFL1、EML1、SPINK7、CNFN、ZNF365、BNIP3、ME1、PPP2R2C、ANKRD37、CCNYL1、HSPA2、SAMO5、RFK、ZNF101、ZNF555、ZNF662、KIF21A、KRTAP3-2、YOD1、ZNF02、PHACTR2、PALMD、CYP2C15、TFAP2B、BOC、PFN2和/或FAM125A,或其包括至少75个基因、至少76个基因、至少77个基因、至少78个基因或至少79个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CCL26、MUC5B、CLC、IL1RL1、HDC、IL13、FCER1G、GATA2和/或KIT。

[0057] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括FLG、DSG1、SPINK7、SPINK8、SPINK5、KLK7、HAS3、THBS1、MMP9、LOX、POSTN、TIMP1、HAS2、IL13、PDGFRA和/或LTBP2,或其包括至少10个基因、至少11个基因、至少12个基因、至少13个基因或至少14个基因的任何子集。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括DSG1、SPINK5、SPINK7和/或SPINK8。

[0058] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CCL26、CCR3、ANO1和/或SPINK8。

[0059] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括UPK1B、SH2D1B、CDH26、POSTN和/或DSG1。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括ALOX15。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括CCL26和/或CCR3。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括POSTN。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括MUC5B。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括mKi67、几种胶原基因、DSG1和/或SPINK家族成员。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括SPINK5、SPINK7和/或SPINK8。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括ANO1。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括NRXN1和/或NTRK1。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括IL13、CCL17、CCL18和/或CCL26。在一些实施方案中,差异表达的多个基因中的基因包括K16和/或MKI67。

[0060] 在一些实施方案中,所述方法包括针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签,包括对多项疾病研究中的每项疾病研究的全转录组谱进行差异基因表达分析。在一些实施方案中,针对来自多项疾病研究的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签包括使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为多项疾病研究中的所有疾病生成标准化富集分数(NES)。

[0061] 在一些实施方案中,NES包括嗜酸性食管炎的NES(EoE-NES)、EoE中的2型基因表达标签(2型-NES)和/或DpxOme-EoETMNES。在一些实施方案中,NES包括EoE-NES。在一些实施方案中,NES包括2型-NES。在一些实施方案中,NES包括DpxOme-EoETMNES。

[0062] 在一些实施方案中,所述方法包括对多项疾病研究中的每项疾病研究的全转录组谱进行差异基因表达分析是针对疾病相对于健康对照进行的。

[0063] 在一些实施方案中,多项疾病研究包括Gene Expression Omnibus数据库或ArrayStudio DiseaseLand数据库。

[0064] 在一些实施方案中,使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。在一些实施方案中,NES是针对正基因集和负基因集分别计算的。

[0065] 在一些实施方案中,NES是通过将差异表达的多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,下调最多)值进行排位以生成排序基因列表(R+)来生成的。在一些实施方案中,NES是通过独立地识别R+中的正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即,下调最多)基因集(S-)的命中(即,核心标签中基因的排序)来生成的,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序。在一些实施方案中,NES是通过组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位来生成的。在一些实施方案中,NES是通过沿组合排序向下走来计算运行分数来生成的,其中如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r_i/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重。在一些实施方案中,NES是通过将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差来生成的。在一些实施方案中,使用随机基因集重复本段落中公开的排位、识别、组合、计算和确定1,000次以计算ES零分布。在一些实施方案中,随机基因集是从全转录组中随机选择的基因列表(与原始基因集大小相同)。在一些实施方案中,NES是由ES除以ES零分布的算术平均值生成的。

[0066] 在一些实施方案中,所述方法包括通过比较观察到的ES与零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。

[0067] 在一些实施方案中,将差异表达的多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,下调最多)值进行排位以生成排序基因列表(R+)包括使用log2倍数变化或z分数。在一些实施方案中,倍数变化、统计数据(例如,Wald检验、T检验)、信噪比(均值差除以标准差)可用于2组比较。在一些实施方案中,基因表达值或z分数可用于单个样品NES。

[0068] 在一些实施方案中,通过比较疾病样品中的平均基因表达与健康样品中的平均基因表达的log2倍数变化对R+和R-进行排序。

[0069] 在一些实施方案中,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES。

[0070] 在一些实施方案中,具有显著NES的疾病是适合用度匹鲁单抗治疗的疾病。

[0071] 本公开提供了识别患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法。在一些实施方案中,所述方法包括生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签。在一些实施方案中,所述方法包括针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签。在一些实施方案中,所述方法包括确定受试者是否适合接受度匹鲁单抗治疗。

[0072] 在一些实施方案中,所述方法包括生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签,包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。

[0073] 在一些实施方案中,所述方法包括将来自受试者的全转录组谱转换为z分数。在一些实施方案中,所述方法包括对z分数排序。在一些实施方案中,所述方法包括使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为所有排序的z分数生成标准化富集分数(NES)。

[0074] 在一些实施方案中,所述方法包括使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。

[0075] 在一些实施方案中,NES是通过将多个基因内的每个基因表达转换为z分数并将差异表达的多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,下调最多)值进行排位以生成R+的值而生成的。在一些实施方案中,所述方法可以使用基因表达值(未经任何转换)进行排序。

在一些实施方案中,NES是通过独立地识别R+中的正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即,下调最多)基因集(S-)的命中来生成的,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序。在一些实施方案中,NES是通过组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位来生成的。

[0076] 在一些实施方案中,NES是通过沿组合排序向下走来计算运行分数来生成的,其中如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i^p / \sum_{i \in S} r_i^p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重。在一些实施方案中,NES是通过将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差来生成的。在一些实施方案中,使用随机基因集重复本段落中公开的转换、识别、组合、计算和确定1,000次以计算ES零分布。在一些实施方案中,NES是由ES除以ES零分布的平均值作为NES生成的。

[0077] 在一些实施方案中,NES是通过确定来自健康对照样品的第95百分位数NES来计算统计显著性来生成的。

[0078] 在一些实施方案中,NES是通过使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES来生成的。在一些实施方案中,NES是通过使用多项疾病研究中的每项疾病研究的排序列表来计算多项疾病研究中的所有疾病研究的NES来生成的。

[0079] 在一些实施方案中,当受试者的NES高于健康对照的NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

[0080] 本公开提供了进行度匹鲁单抗治疗疾病、病症或病患的临床试验的方法,所述方法包括使用度匹鲁单抗核心基因标签作为临床试验的临床终点。

[0081] 在一些实施方案中,度匹鲁单抗治疗核心基因标签是通过确定多项治疗研究的度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达并识别差异表达的多个基因来生成的。

[0082] 在一些实施方案中,临床试验包括在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之前以及在开始用度匹鲁单抗对受试者进行治疗之后的至少一个时间点为度匹鲁单抗治疗核心基因标签生成标准化富集分数(NES)。

[0083] 在一些实施方案中,当度匹鲁单抗治疗导致度匹鲁单抗治疗核心基因标签的NES降低至可接受值时,即已实现临床终点。

[0084] 在一些实施方案中,NES是通过将差异表达的多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,下调最多)值进行排位以生成R+的值来生成的。在一些实施方案中,NES是通过独立地识别R+中的正(即,上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即,下调最多)基因集(S-)的命中来生成的,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序。在一些实施方案中,NES是通过组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位来生成的。在一些实施方案中,NES是通过沿组合排序向下走来计算运行分数来生成的,其中如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i^p / \sum_{i \in S} r_i^p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重。在一些实施方案中,NES是通过将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差来生成的。在一些实施方案中,使用随机基因集重复本段落中公开的排位、识别、组合、计算和确定1,000次以计算ES零分布。在一些实施方案中,NES是由ES除以ES零分布的平均值生成的。

[0085] 在一些实施方案中,NES是通过比较观察到的ES与零分布或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性来生成的。

[0086] 在一些实施方案中,将差异表达的多个基因从最正(即,上调最多)值到最负(即,

下调最多)值进行排位以生成R+的值包括使用log2倍数变化比较度匹鲁单抗治疗后的基因表达与开始用度匹鲁单抗治疗之前的基因表达。

[0087] 在一些实施方案中,从受试者获得多个样品,并为每个样品生成NES。

[0088] 差异基因表达包括来自受试者的生物样品中的至少一种基因的RNA/转录本表达的量化(即,基于潜在许多RNA的测量)。如本文所用,“基因”还意指捕获非编码基因/生物型(例如,长非编码RNA)。在一些实施方案中,差异基因表达包括来自受试者的生物样品中的至少一种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少10种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少20种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少30种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少40种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少50种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少60种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少70种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少80种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少90种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少100种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少125种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少150种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少175种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少200种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少300种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少400种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少500种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少600种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少700种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少800种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少900种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少1,000种基因的一个或多个RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少5,000种基因的RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少10,000种基因的RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少15,000种基因的RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少20,000种基因的RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少25,000种基因的RNA表达水平的量化。在一些实施方案中,差异基因表达包括至少30,000种基因的RNA表达水平的量化。

[0089] 在一些实施方案中,至少一种基因包括蛋白质编码基因、非编码基因、长非编码RNA、线粒体rRNA、线粒体tRNA、rRNA、核酶、B细胞受体亚基恒定基因和/或T细胞受体亚基恒定基因或其任何组合。在一些实施方案中,至少一种基因包括蛋白质编码基因。在一些实施方案中,至少一种基因包括非编码基因。在一些实施方案中,至少一种基因包括长非编码RNA。在一些实施方案中,至少一种基因包括线粒体rRNA。在一些实施方案中,至少一种基因

包括线粒体tRNA。在一些实施方案中,至少一种基因包括rRNA。在一些实施方案中,至少一种基因包括核酶。在一些实施方案中,至少一种基因包括B细胞受体亚基恒定基因。在一些实施方案中,至少一种基因包括T细胞受体亚基恒定基因。

[0090] 在本文所述的任何实施方案中,生物样品包括来自受试者的器官、组织、细胞和/或生物流体的样品。在一些实施方案中,生物流体包括血浆、血清、淋巴、精液和/或粘膜分泌物。在一些实施方案中,生物样品包括血液、精液、唾液、尿液、粪便、毛发、牙齿、骨骼、组织或口腔样品。在一些实施方案中,生物样品通过活检从受试者获得。

[0091] 在一些实施方案中,RNA表达可以部分地通过RNA测序来确定。

[0092] 在一些实施方案中,RNA测序读段可以映射到基因组。在一些实施方案中,基因组是人基因组。在一些实施方案中,人基因组是参考组装GRCh38。在一些实施方案中,RNA测序读段可以限于至少一种蛋白质编码基因、至少一种长非编码RNA、至少一种线粒体rRNA、至少一种线粒体tRNA、至少一种rRNA、至少一种核酶、至少一种B细胞受体亚基恒定基因和/或至少一种T细胞受体亚基恒定基因的那些读段。在一些实施方案中,RNA测序读段不限于此。在一些实施方案中,可以在没有链特异性的情况下用链特异性反向首读映射或用链特异性正向首读映射对序列进行映射。在一些实施方案中,可以使用kallisto v0.45.0用链特异性反向首读映射来映射序列(Bray等人,Nat.Biotechnol.,2016,34,525)。在一些实施方案中,转录本计数可以聚合为基因计数。在一些实施方案中,可以使用tximport (Soneson等人,F1000Research,2015,4,1521)进行聚集。

[0093] 在一些实施方案中,受试者的NES的确定包括确定来自受试者的生物样品中一种或多种基因的一个或多个RNA表达水平,比较所述RNA表达与来自安慰剂治疗组的对应基因的RNA表达,确定RNA表达的相对差异,以及将个体RNA表达的变化整合到NES中。在一些实施方案中,受试者的NES的确定包括确定来自受试者的多个生物样品中的一个或多个基因的一个或多个RNA表达水平,确定多个样品中RNA表达的相对差异,并将个体RNA表达的变化整合到NES中。在一些实施方案中,测量其一个或多个RNA表达水平的基因包括蛋白质编码基因、长非编码RNA、线粒体rRNA、线粒体tRNA、rRNA、核酶、B细胞受体亚基恒定基因和/或T细胞受体亚基恒定基因。在一些实施方案中,比较小组中的基因的RNA表达的相对差异与不在小组中的基因的RNA表达的相对差异。

[0094] 本公开提供了治疗患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者的方法,所述方法包括:a)识别受试者是否患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患,包括:i)生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签;ii)针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签;以及iii)确定受试者是否适合度匹鲁单抗治疗;以及b)向患有适合用度匹鲁单抗治疗的疾病或病患的受试者施用度匹鲁单抗。

[0095] 在一些实施方案中,度匹鲁单抗治疗核心基因标签包括对于多项治疗研究确定度匹鲁单抗治疗组和安慰剂治疗组的差异基因表达,并识别差异表达的多个基因。

[0096] 在一些实施方案中,多项治疗研究包括嗜酸性食管炎、特应性皮炎、哮喘、草过敏和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎。

[0097] 在一些实施方案中,从差异基因表达中识别的核心基因标签中的基因被选择为在5项治疗研究中的 ≥ 3 项中具有倍数变化 ≥ 2 和/或 $q < 0.05$ 。在一些实施方案中,倍数变化包括从度匹鲁单抗治疗组中减去安慰剂治疗组中的表达变化。

[0098] 在一些实施方案中,通过比较用度匹鲁单抗治疗之前的基线基因表达与用度匹鲁单抗治疗之后的基因表达来进行嗜酸性食管炎、特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过比较有过敏原攻击的基因表达与没有过敏原攻击的基因表达来进行哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列或RNASeq分析差异基因表达。在一些实施方案中,通过RNASeq分析嗜酸性食管炎、哮喘和草过敏治疗研究的差异基因表达。在一些实施方案中,通过微阵列分析特应性皮炎和伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎治疗研究的差异基因表达。

[0099] 在一些实施方案中,差异表达的多个基因包括ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、

[0100] S100A8和RNF103-CHMP3,或其任何包含至少40个基因、至少42个基因、至少44个基因、至少46个基因或至少47个基因的子集。

[0101] 在一些实施方案中,针对来自受试者的全转录组谱筛选度匹鲁单抗核心基因标签包括:i)将来自受试者的全转录组谱转换为z分数;ii)对z分数进行排序;以及iii)使用差异表达且位于度匹鲁单抗治疗核心基因标签中的多个基因为所有排序的z分数生成标准化富集分数(NES),从而代表受试者的度匹鲁单抗标签富集。

[0102] 在一些实施方案中,使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具来生成NES。在一些实施方案中,NES通过以下方式生成:a)将多个基因内的每个基因表达转换为z分数,以及将差异表达的多个基因从最正(即上调最多)值到最负(即下调最多)值进行排位以生成R+的值;b)独立地识别R+中的正(即上调最多)基因集(S+)和R-中的负(即下调最多)基因集(S-)的命中,其中R-是具有倒数值R+的倒数排序;c)组合R+和R-并通过保留S+和S-的命中对值进行重新排位;d)通过沿着组合排序向下走来计算运行分数,其中,如果第i个基因是命中,则运行分数增加 $r_i/p / \sum_{i \in S} r_i/p$,否则减少 $1/(2N-S)$,其中S是S+和S-中基因的组合总数; r_i 是基因i的值,并且p是r的权重;e)将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差;f)使用随机基因集重复步骤a)-步骤e)1,000次以计算ES零分布;以及g)将NES生成为ES除以ES零分布的平均值。

[0103] 在一些实施方案中,所述方法还包括通过确定来自健康对照样品的第95百分位数NES来计算统计显著性。在一些实施方案中,所述方法包括使用每项疾病研究的排序列表来计算所有疾病研究的NES。在一些实施方案中,当受试者的NES高于健康对照的NES时,所述受试者适合度匹鲁单抗治疗。

[0104] 本公开还提供了试剂盒和使用试剂盒的方法。所述试剂盒可用于例如检测编码以下中任一种或多种的基因的存在或不存在:ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3,和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子。在一些实施方案中,可以在用度匹鲁单抗治疗之前在受试者中检测上述基因中的任一

种或多种(和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子)。在一些实施方案中,可以在用度匹鲁单抗治疗之后在受试者中检测上述基因中的任一种或多种(和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子)。在一些实施方案中,可以在用度匹鲁单抗治疗之前和在用度匹鲁单抗治疗之后在受试者中检测上述基因中的任一种或多种(和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子)。

[0105] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含多个核酸分子,其中所述多个核酸分子包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的核酸分子中的至少十个互补的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述试剂盒包含多个核酸分子,其中所述多个核酸分子包含与编码上述基因(和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子)的核酸分子中的至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个或至少45个互补的核苷酸序列。

[0106] 在一些实施方案中,包含与编码上述基因(和/或由其衍生的mRNA分子和/或cDNA分子)的核酸分子中的至少十个互补的核苷酸序列的核酸分子是探针。在一些实施方案中,探针的核苷酸序列包含与目标基因至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%的序列互补性。在一些实施方案中,探针长度为8个至100个、10个至75个、12个至50个、15个至25个或18个至23个核苷酸。

[0107] 在本公开通篇描述的任何实施方案中,探针可包含标记。在一些实施方案中,标记是荧光标记、放射性标记或生物素。

[0108] 在本公开通篇描述的任何实施方案中,多个核酸分子中的每一个都连接至固体支持物。固体支持物是分子(诸如本文公开的探针中的任一种)可与其缔合的固态基底或支持物。固体支持物的一种形式是阵列。固体支持物的另一种形式是阵列检测物。阵列检测物是多种不同的探针以阵列、网格或其它组织化模式与其偶联的固体支持物。固态基底的一种形式是多孔板,诸如标准96孔类型。在一些实施方案中,可采用通常每孔含有一个阵列的多孔载玻片。在一些实施方案中,固体支持物是微阵列。在一些实施方案中,固体支持物是芯片。在一些实施方案中,固体支持物是珠粒。

[0109] 本公开还提供了检测受试者中的多个核酸分子的方法,其中所检测的多个核酸分子包含编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的核酸分子中的至少十个。所述方法包括:将来自受试者的生物样品与多个核酸分子接触,所述多个核酸分子包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的核酸分子中的至少十种

互补的核苷酸序列;并检测编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的至少十种核酸分子的存在或不存在。本文所述的任何试剂盒均可用于这些方法。此外,本文所述的任何探针或其组合均可用于这些方法。本文所述的任何生物样品均可用于这些方法。

[0110] 在一些实施方案中,确定生物样品中编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的至少十个核酸分子的量。

[0111] 在一些实施方案中,标记包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的至少十个核酸分子互补的核苷酸序列的多个核酸分子中的每一个,并且检测步骤包括检测标记。

[0112] 在一些实施方案中,将包含与编码ALOX15、CCL26、SLC26A4、POSTN、SLC9A3、CLC、DPP4、MMP12、CDH26、CD209、NTRK2、SOCS1、CH25H、TREM2、CPA3、SERPINB4、IL1RL1、PDCD1LG2、F13A1、CDH3、TPSAB1、CMYA5、CD1B、HAS3、TPSB2、IGFBP3、ATF3、P2RY6、IGFBP5、TMC5、ADORA3、RAB44、EMR4P、SERPINB10、P2RY1、P2RY14、AURKA、CLEC10A、CD1C、CD1E、CST1、NOS2、FAM19A2、ALDH5A1、CEACAM3、DGAT2、S100A8和RNF103-CHMP3的至少十个核酸分子中的互补的核苷酸序列的多个核酸分子中的每一个都连接至固体支持物。本文所述的任何固体支持物均可用于这些方法。

[0113] 提供以下实施例来更详细地描述实施方案。它们旨在说明但不限制所要求保护的实施方案。以下实施例为本领域普通技术人员提供本文所述的化合物、组合物、制品、装置和/或方法如何制备和评价的公开和描述,并且仅仅旨在是示例性的且并不旨在限制任何权利要求的范围。已经努力确保关于数字(诸如例如量、温度等)的准确性,但可考虑一些误差和偏差。

[0114] 实施例

[0115] 实施例1:度匹鲁单抗使嗜酸性食管炎疾病转录组标准化

[0116] 研究设计

[0117] 收集所公开的数据作为度匹鲁单抗在患有活动性嗜酸性食管炎(EoE)的成人中的多中心、随机化、双盲、平行组、安慰剂对照的2期研究的一部分。例如,在Hirano等人的Gastroenterology,2020,

[0118] 158,111-22中提供了研究设计的完整描述。

[0119] 在2期研究中,受试者完成35天筛选期,随后按1:1随机化每周接受300mg度匹鲁单

抗(第1天负荷剂量为600mg)皮下注射或接受匹配的安慰剂,持续12周,并进行16周的随访期。独立的数据和安全监测委员会对受试者的安全数据进行了盲法监测。研究的主要终点是从基线到第10周的士卓曼吞咽困难仪器(Straumann Dysphagia Instrument,SDI)患者报告结果(PRO)分数。

[0120] 3期TREET由三部分组成。在A部分中,将患者随机化(1:1)至皮下度匹鲁单抗300mg qw或匹配的安慰剂,持续24周。所有来自A部分并在C部分中继续(部分A-部分C)的患者随后均接受度匹鲁单抗300mg qw,持续额外28周。在B部分中,将患者随机化(1:1:1)至度匹鲁单抗300mg qw、度匹鲁单抗300mg q2w或安慰剂qw。来自部分B的患者继续至部分B-部分C(正在进行);度匹鲁单抗组继续采用相同的剂量方案,并且来自安慰剂组的患者重新随机化(1:1)至度匹鲁单抗300mg qw或q2w。对患者停用研究药物进行12周的随访。共同主要终点是在第24周组织学缓解(定义为每高倍视野[eos/hpf] ≤ 6 个嗜酸性粒细胞)和吞咽困难症状问卷[DSQ]分数相对于基线的变化)(Dellon等人,N.Engl.J.Med.,2022,387,2317-2330)。

[0121] 受试者

[0122] 2期研究招募了记录有EoE的成人受试者(18岁-65岁),所述成人受试者对蛋白泵抑制剂(PPI)无反应并且在筛选时患有活动性食管炎症。通过确定每个高倍视野(0.3mm^2 视野的 $400\times$ 放大率) ≥ 15 个嗜酸性粒细胞的峰值细胞计数,如由来自3个食管部位中的至少2个的食管夹捏活检样本所指示,来鉴定此类患者。这些样本是通过在使用高剂量(或每日两次给药)PPI治疗至少8周后不超过2周进行内窥镜检查获得的。还要求受试者在筛选前4周内具有每周平均 ≥ 2 次吞咽困难发作的自我报告病史,在筛选和基线时SDIPRO分数 ≥ 5 ,以及记录的病史或存在至少一种2型共病特异性疾病。完整的纳入和排除标准之前已经公布(参见Hirano等人,Gastroenterology,2020,158,111-22)。

[0123] 3期TREET招募了年龄 ≥ 12 岁的患有EoE的患者,所述患者对 ≥ 8 周的高剂量PPI无反应,在三个活检食管区域中至少两个区域中的峰值上皮内嗜酸性粒细胞计数 $\geq 15\text{eos/hpf}$,并且在筛选前4周内具有每周平均两次或更多次吞咽困难的患者报告病史(Dellon等人,N.Engl.J.Med.,2022,387,2317-2330)。符合条件的患者还在基线前2周内出现过至少四次吞咽困难发作,由DSQ eDiary记录(其中至少两次需要液体、咳嗽、作呕、呕吐或医疗护理以获得缓解),在基线前2周内完成了14天中的至少11天的DSQ eDiary,并且基线DSQ分数 ≥ 10 (Dellon等人,N.Engl.J.Med.,2022,387,2317-2330)。

[0124] RNA测序和分析

[0125] 在筛选和第12周内窥镜检查过程中,从近端、中部和远端食管收集用于RNA分析的活检样品,并将其冷冻在RNALater™中。提取RNA后,使用KAPA链式mRNA-Seq试剂盒(KAPA Biosystems,Roche Sequencing and Life Sciences,MA,USA)制备链特异性RNA-seq文库。扩增后,在Illumina HiSeq®2000装置(Illumina Inc.,CA,USA)上通过多路复用单读取运行(80bp,40M读取)进行测序。使用Array Studio软件(OmicSoft,NC,USA)将读取映射到人类基因组(National Center for Biotechnology Information GRCh37)。使用DESeq2包识别差异表达的基因。

[0126] 使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具(参见万维网“mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/33599-gsea2”;Lim等人,

Pac.Symp.Biocomput.,2009,504-15),EoE中上调最多的前50个基因和下调最多的前50个基因用于生成标准化富集分数(NES)。对于单样品NES,首先将基因表达谱转换为z分数,并且使用每个样品中排序的z分数计算单样品NES,以代表样品的整体疾病标签分数,表示为EoE-NES。

[0127] 基因本体术语富集分析

[0128] 使用基因集富集分析(Wapenaar等人,Immunogenetics,2007,59,349-57)与来自分子标签数据库的基因本体(GO)生物过程基因集(MSigDB,c5.bp.v7.0;The Gene Ontology Consortium,Nucleic Acids Res.,2019,47,D330-D338;Ashburner等人,Nat.Genet.,2000,25,25-29)进行无偏全局转录组分析。对大小>100的基因集进行预过滤,以确保生物过程特异性,并且如果EoE相对于健康以及度匹鲁单抗治疗后相对于基线比较中的错误发现率均<0.05,则选择顶级GO术语。嗜酸性粒细胞相关基因和肥大细胞相关基因源自文献(Esnault等人,PLoS One,2013,8,e67560;和Abonia等人,J.Allergy Clin.Immunol.,2010,126,140-149)。

[0129] 免疫组织化学(IHC)

[0130] 将食管活检用以下IHC标志物染色:增殖标志物(MIB-1)、淋巴细胞标志物(CD4、CD8)、肥大细胞标志物(糜蛋白酶、类胰蛋白酶)、Fc受体IgE标志物(FcεRI)和朗格汉斯细胞标志物(CD1a)。扫描的IHC图像由委员会认证的兽医病理学家单独注释,并使用HALO(版本2.2)图像分析软件进行分析。CD4表达的量化是使用面积量化算法进行的,并且对于其余标志物(CD8、MIB-1、CD1a、糜蛋白酶、类胰蛋白酶、FcεRI),则使用细胞核算法。

[0131] 统计学分析

[0132] 使用DESeq2版本1.26.0进行差异表达分析。对于2期研究,比较第12周的数据与两个组(安慰剂和度匹鲁单抗300mg qw)的基线。对于3期TREET研究,比较第24周和第52周的数据与三个组(度匹鲁单抗300mg qw、度匹鲁单抗300mg q2w和安慰剂)内的基线值。度匹鲁单抗300mg qw组包括从A部分和B部分汇集的患者,以便在基线和第24周进行评估,以及所有分配到C部分中每周给药的患者,以便在第52周进行评估。度匹鲁单抗300mg q2w组包括来自B部分的患者,以便在基线和第24周进行评估,以及所有C部分中分配到隔周给药的患者,以便在第52周进行评估。安慰剂组包括从A部分和B部分汇集的患者,以便在基线和第24周进行评估。第52周的安慰剂/度匹鲁单抗300mg qw组包括A部分和B部分中分配到安慰剂的患者,而仅在C部分中接受度匹鲁单抗300mg qw。

[0133] 如果达到相对于基线的相对对数变化 ≥ 2 倍且q值 ≤ 0.05 的阈值,则认为基因受到治疗(度匹鲁单抗或安慰剂)的显著调节,从而反映了多重检验的调整。计算了EoE中已公布的基因变化(疾病相对于健康)与度匹鲁单抗治疗后基因变化(治疗后相对于治疗前)之间的皮尔逊相关性(Pearson correlation)。对于IHC分析,使用非配对双侧t检验计算标称P值,以比较安慰剂组和治疗组之间相对于基线的绝对变化。

[0134] 转录组分析

[0135] 参加第2期临床试验(NCT02379052)的24名安慰剂患者中16名(67%)和23名度匹鲁单抗患者中22名(96%)可获得转录组结果。然而,不能从6名患者获得活检样本,这些患者被排除在分析之外(参见Hirano等人,Gastroenterology,2020,158,111-22)。

[0136] 与基线表达水平相比,第12周安慰剂组中没有发现差异表达的基因(与基线相比

的相对对数变化 ≥ 2 , $q \leq 0.05$)。每周 (qw) 300mg 度匹鲁单抗治疗在第12周相对于基线调节了1,302个基因 (Dpx0me-EoE™) 的表达, 其中513个基因下调, 并且789个基因上调 (热图数据未显示)。由于治疗后结果在采样的所有3个食管区域中非常相似 (数据未显示), 因此在所有样品中呈现平均值 (数据未显示)。EoE中上调最多的前50个基因和下调最多的前50个基因用于生成标准化富集分数 (EoE-NES)。在上调或下调的基因中, 度匹鲁单抗治疗与显著较低的EoE-NES相关 (威尔科克森秩和检验 (Wilcoxon rank sum test), $P < 5.0 \times 10^{-8}$)。相比之下, 安慰剂组没有出现显著变化。显示因度匹鲁单抗导致表达变化最高的30个基因包括与2型炎症、组织重塑/纤维化、屏障功能和增殖/分化相关的基因 (见图1)。由度匹鲁单抗下调的EoE转录组中上调的基因包括ALOX15、CCL26、POSTN、NRXN1和CCR3; 安慰剂受试者中下调且由度匹鲁单抗上调的基因包括SPINK8和DSG1。

[0137] EoE转录组的标准化

[0138] 如通过与已公布的EoE转录组和健康转录组比较可以看出, 用度匹鲁单抗治疗 (第12周相对于基线) 使第12周的转录组标准化。如图2 (小图A) 所示, 在已公布的EoE转录组相对于健康转录组与Dpx0me-EoE™ (第12周相对于基线) 之间观察到强烈的负相关性 (皮尔逊相关系数: $\rho = -0.872$; $P < 1 \times 10^{-6}$)。对于未达到显著性阈值的基因, 存在标准化趋势 (热图数据未显示)。度匹鲁单抗还显著调节了已公布的EoE转录组中未包括的许多基因 (热图数据未显示)。此外, EoE和度匹鲁单抗标签之间不重叠的许多基因无法在一个或另一个数据集中不可测量。图2 (小图B) 显示, 在EoE中改变且通过度匹鲁单抗治疗修饰的主要基因包括以下GO组: (i) 免疫功能/炎症 (例如白细胞介素-12产生、B细胞介导的免疫、对I型干扰素的反应); (ii) 嗜酸性粒细胞迁移重塑 (例如细胞外基质解体); (iii) 肥大细胞活化; (iv) 上皮分化 (例如角化和角质化)。

[0139] 炎症相关基因

[0140] 在第12周, 度匹鲁单抗调节2型炎症基因, 包括IL4、IL13、IL13RA1、IL4R、IL5、IL33、TSLP、IL25、CCL11、CCL13、CCL17、CCL18、CCL24、CCL26、IL1RL1、FCER1A、FCER2、CCR3、CCR4、SIGLEC8、HDC、PTGDS、PTGDR2、CLC、ALOX15、MUC5B、MUC5AC、POSTN、DPP4、CMA1、TPSAB1、HRH1、GATA1、GATA3、ARG1和STAT6 (热图数据未显示)。在第12周, 度匹鲁单抗还调节了嗜酸性粒细胞相关基因, 包括ADAM8、CD300LB、DAPK2、EMR4P、GPR97、IL1RL1、IL5RA、MMP25、RAB37、SIGLEC10、SIGLEC8、TESC、TREML2、TRPM6和CDA, 以及与肥大细胞活化相关的基因, 包括AIM2、CADM1、CAPN14、CDH26、CDH3、CFI、CPA3、CTSC、EDAR、GALNT4、GCNT2、GCNT3、HAS3、ID3、IFFO2、IGFBP3、KCNJ2、KITLG、LHFPL2、LITAF、MAP3K14、MFHAS1、NTN1、PDZK1IP1、PLA2G3、SCIN、SERPINB4、SFRP1、SGK1、SH3RF2、SIDT1、SLC16A1、SUSD2、TMEM173、TMTC3、TNFSF13、TPSAB1、TPSB2、ANKRD37、BNIP3、BOC、CCNYL1、CNFN、CYP2C18、EML1、FAM126A、HSPA2、IGFL1、KIF21A、KRTAP3-2、ME1、PALMD、PFN2、PHACTR2、PPP2R2C、RFK、SAMD5、SPINK7、TFAP2B、YOD1、ZNF101、ZNF365、ZNF555、ZNF662和ZNF92 (数据未显示)。具体来说, 包括CCL26、MUC5B、CLC、IL1RL1、HDC、IL13、FCER1G、GATA2和KIT。此外, 度匹鲁单抗治疗在第12周减少了嗜酸性粒细胞组织浸润, 对取样的所有3个区域均产生了相似的效应 (Hirano等人, *Gastroenterology*, 2020, 158, 111-22)。嗜酸性粒细胞相关基因表达的变化与度匹单抗治疗后食管活检中观察到的嗜酸性粒细胞密度的降低一致。

[0141] 纤维化、重塑和屏障功能相关基因

[0142] 在第12周,度匹鲁单抗治疗还调节了与纤维化、基质重塑、TGF β 和整合素信号传导相关的基因,诸如胶原家族基因和屏障相关基因,包括FLG、DSG1、SPINK7、SPINK8、SPINK5、KLK7、HAS3、THBS1、MMP9、LOX、POSTN、TIMP1、HAS2、IL13、PDGFRA和LTBP2(热图数据未显示)。值得注意的是,这些基因包括DSG1、SPINK5、SPINK7和SPINK8。

[0143] 跨2型炎症疾病的转录组分析

[0144] 由于IL-4和IL-13是2型炎症的中心介质,与相关对照组织相比,从公开的试验、其他试验和已公布的其他特应性适应症研究中评估EoE中的2型基因表达标签(2型-NES)(热图数据未显示)。尽管异质性在所有适应症中都是明显的,但相对于对照,2型-NES在以下疾病组中显著更高:EoE($P=0.026$;Mishra等人,IL-5promotes eosinophil trafficking to the esophagus,J.Immunol.,2002,168,2464-69)、特应性皮炎(GSE121212; $P=6.9\times 10^{-7}$;Tsoi等人,J.Invest.Dermatol.2019,139,1480-89)、鼻息肉(GSE136825; $P=0.00073$;Peng等人,Eur.Respir.J.,2019,54,1900732)和哮喘(GSE85567; $P=0.0047$;Nicodemus-Johnson等人,2016,JCI Insight 1,e90151)(见图3)。

[0145] 讨论

[0146] 在公开的研究中,度匹鲁单抗显著调节了1,302个基因的表达,逆转了EoE中的疾病转录标签。用度匹鲁单抗治疗导致显著更低的EoE-NES($P<5.0\times 10^{-8}$),而在安慰剂组中未观察到显著变化。度匹鲁单抗使EoE中失调的基因在食管中的表达标准化,包括那些参与1型和2型炎症、纤维化/重塑、屏障功能、肥大细胞活化、细胞增殖/分化和嗜酸性炎症的基因,以及那些无法通过皮质类固醇治疗标准化的基因(UPK1B、SH2D1B、CDH26、POSTN和DSG1;Nhu和Moawad,Curr.Treat.Options.Gastroenterol.,2019,17,48-62)。

[0147] EoE的最典型特征是嗜酸性粒细胞浸润到食管粘膜中(Collins,Dig.Dis.,2014,32,68-73)。与EoE相关的其他病理变化包括基底细胞增生和细胞间间隙扩张、固有层纤维化和肌肉肥大(Guarino等人,World J.Gastrointest.Pharmacol.Ther.,2016,7,66-77)。GO途径分析将免疫反应和炎症、嗜酸性粒细胞迁移和上皮分化(角质化和角化)识别为EoE中失调并由度匹鲁单抗调节的主要途径,指示度匹鲁单抗治疗对与EoE相关的组织学变化和潜在炎症具有潜在影响。先前对靶向EoE中2型炎症反应的其他生物治疗的研究具有混合的结果,其中一些(例如抗IL-13和抗IL-5剂;Ko和Chehade,Clin.Rev.Allergy Immunol.,2018,55,205-16;Rothenberg等人,J.Allergy Clin.Immunol.,135,500-07;Hirano等人,Gastroenterology,2019,156,592-603)导致组织学改善但没有症状消退,而其他(例如抗IgE)没有影响(Clayton等人,Gastroenterology,2014,147,602-09)。除了度匹鲁单抗尚无其他生物制剂在EoE试验中证明吞咽困难症状的改善,这表明度匹鲁单抗的IL-4/IL-13途径效应对于改善EoE疾病严重程度是重要的。此外,尽管已经显示IL-13可在鼠类模型中诱导EoE,但缺乏IL-5、嗜酸性粒细胞趋化因子-1或STAT-6的小鼠在IL-13攻击后,证明对EoE发展有重大保护(Mishra和Rothenberg,Gastroenterology,2003,125,1419-27),这指示在疾病发病机制中多种2型炎症组分相互作用。

[0148] EoE患者的食管活检中的基因表达失调不仅证明2型炎症的异常,还证明纤维化/重塑、屏障功能受损和上皮增殖的异常。用度匹鲁单抗治疗逆转患有活动性EoE的患者中观察到的2型炎症。在2期研究中,到第12周,度匹鲁单抗将平均嗜酸性粒细胞计数降低了107%,并显著降低了峰值上皮内嗜酸性粒细胞计数(Hirano等人,Gastroenterology,

2020,158,111-22)。当前的分析识别了许多由度匹鲁单抗调节的与2型炎症反应相关的EoE失调基因。ALOX15(15-脂氧合酶)是由度匹鲁单抗最高度调节的基因之一,它是哮喘中上调的促炎介质(Clayton等人,Gastroenterology,147,602-09(2014))。ALOX15受IL-4和IL-13两者调控,这解释了度匹鲁单抗治疗对所述基因表达的重大影响(Snodgrass和Brüne,Front.Pharmacol.2019,10,719)。已公布的EoE转录组(Blanchard等人,J.Clin.Invest.,2006,116,536-47)中失调最严重的基因嗜酸性粒细胞趋化因子CCL26(嗜酸性粒细胞趋化因子-3)及其受体CCR3(Pease和Williams,J.Allergy Clin.Immunol.,2019,143,552-53)在本研究中均由度匹鲁单抗下调。嗜酸性粒细胞趋化因子在EoE中的嗜酸性粒细胞浸润中的关键作用先前已经在CCR3缺陷小鼠中体内证明(Blanchard等人,J.Clin.Invest.,

[0149] 2006,116,536-47)。POSTN(骨膜蛋白)是一种可能在纤维化和2型炎症反应中起作用的在EoE中上调的细胞外基质蛋白,在度匹鲁单抗治疗的情况下显著下调,而先前已显示所述POSTN在皮质类固醇治疗的情况下保持失调(Blanchard等人,J.Allergy Clin.Immunol.,2007,120,1292-1300;O'Dwyer和Moore,Cell.Mol.Life.Sci.,2017,74,4305-14)。小鼠中的研究指示POSTN在EoE中嗜酸性粒细胞募集到食管中的作用(Blanchard等人,Mucosal Immunol.,2008,1,289-96)。与2型炎症相关的其他调节基因包括MUC5B,所述MUC5B在EoE中下调,但在伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎中过表达(Zhang等人,Allergy,2019,74,131-40)并且在哮喘患者的呼吸道中表达不足(Bonser和Erle,J.Clin.Med.,2017,6,112)。用度匹鲁单抗治疗导致MUC5B上调,从而产生与健康对照类似的表达模式。

[0150] 与哮喘类似,重塑和纤维化是促成症状和疾病严重程度的慢性EoE的关键临床特征。鼠类模型已证明IL-5介导的嗜酸性粒细胞增多症在EoE中的纤维化和组织重塑中的作用(Mishra等人,Gastroenterology,2018,134,204-14)。在本文公开的研究中,度匹鲁单抗降低了胶原基因和POSTN的表达,证明对与纤维化相关的基因的直接效应。持续的嗜酸性组织浸润促成基底区增生和固有层纤维化的发展。这导致食管物理变化,诸如僵硬和平滑肌功能变化。这些变化进而引起临床症状的不同严重程度(Aceves,Dig.Dis.,2014,32,15-21)。纤维化和重塑标志的分子和组织学改善与在公开的试验中也观察到的食管扩张性的改善一致(Hirano等人,Gastroenterology,2020,158,111-22)。用度匹鲁单抗治疗导致患有活动性EoE的患者的症状缓解和内窥镜检查特征的视觉改善(Hirano等人,Gastroenterology,2020,158,111-22)。与安慰剂组相比,观察到接受度匹鲁单抗的患者的EoE-EREFS有显著改善,EoE-EREFS是内窥镜识别的EoE食管粘膜炎症和重塑特征的量度($P=0.0015$)。还注意到组织学严重程度和范围(EoE-HSS)的显著改善,EoE-HSS是嗜酸性粒细胞密度、基底区增生、嗜酸性粒细胞脓肿、嗜酸性粒细胞表面分层、表面上皮改变、角化不良的上皮细胞和扩张的细胞间间隙的量度($P<0.0001$;Hirano等人,Gastroenterology,2020,158,111-22)。DpxOmeTM-EoE NES与总EoE-HSS等级高度相关,证明分子标签与临床量度之间的生物学关联。CTSC的表达是与总EoE-HSS最高度相关的单基因,证明促炎蛋白水解活性在所述疾病的发病机制中的重要性。EoE的关键标签是大多数参与食管分化的基因的下调(Rochman等人,J.Allergy Clin.Immunol.,2007,140,738-49)。与临床结果一致,所述分析显示度匹鲁单抗使许多参与增殖(增生)、纤维化和上皮屏障功能的基因标准化。这些基因包括mKi67、几种胶原基因、DSG1和SPINK家族成员。SPINK基因家族被认为参与防止上皮和粘膜的蛋白水解降解(Wapenaar等人,Immunogenetics,2007,59,349-57)。尽管SPINK5和

SPINK7在屏障功能的调控中具有作用,但SPINK7还调控促炎细胞因子产生(Azouz等人, *Sci. Transl. Med.*, 2018, 10, eaap9736)。SPINK8是食管中表达量第三高的SPINK,在EoE中下调,但在当前研究中由度匹鲁单抗上调,这指示度匹鲁单抗也有助于恢复患有活动性EoE的患者的上皮屏障功能。

[0151] 除了上皮屏障完整性改善和纤维化减轻外,相对于安慰剂,接受度匹鲁单抗的患者还显示吞咽困难症状显著改善(Hirano等人, *Gastroenterology*, 2020, 158, 111-22)。ANO1是一种与胃平滑肌收缩和瘙痒相关的钙活化氯通道,在EoE小鼠模型和患者样品中的食管活检中上调,并且也由度匹鲁单抗调节(Subramanian等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2005, 102, 15545-50; Vanoni等人, 2020, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 145, 239-54)。ANO1的表达与EoE中的嗜酸性粒细胞计数相关且也可能与IL-13诱导的基底细胞增殖(Vanoni等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, 145, 239-54)和粘液分泌过多(Lin等人, *Exp. Cell Res.*, 2015, 334, 260-69)相关,所述ANO1的表达在体外由IL-4诱导,在过敏性鼻炎中表达升高(Kang等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2017 313, L466-L476)。已公布的EoE转录组中识别的其他神经相关基因也由度匹鲁单抗标准化,包括NRXN1和NTRK1,这指示EoE中由IL-4和/或IL-13调控的神经炎症可能促成吞咽困难和其他症状。

[0152] 度匹鲁单抗抑制2型炎症细胞因子IL-4和IL-13,并阻断其促炎信号传导,这与从哮喘到特应性皮炎等多种过敏性疾病有关(Gandhi等人, *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2007, 13, 425-37)。在特应性皮炎中,用度匹鲁单抗治疗修饰与以下疾病相关的基因:2型炎症(例如IL13、CCL17、CCL18和CCL26)、增生(K16和MKI67)、表皮分化和屏障和脂质代谢(Hamilton等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, 134, 1293-1300; Guttman-Yassky E.等人, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 143, 155-72),突出了EoE和特应性皮炎的潜在发病机制中的一些相似性。在其他2型炎症病患(例如AD中的表皮增厚)中也观察到增生,并且已显示用度匹鲁单抗治疗可以减少特应性皮炎中的表皮厚度和增殖标志物(例如K16和mKi67)(Kang等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2017, 313, L466-L476)。使用源自DpxOme™-EoE和2型炎症标签的NES的额外分析揭示,疾病相对于对照样品中的两种标签均在各种适应症中上调(Sherriell等人, *Genes Immun.*, 2014, 15, 361-69; Tsoi等人, *J. Invest. Dermatol.* 2019, 139, 1480-89; Peng等人, *Eur. Respir. J.*, 2019, 54, 1900732; Nicodemus-Johnson等人, 2016, *JCI Insight* 1, e90151),进一步证明尽管用于这些分析的组织类型和RNA分析平台多种多样,但仍存在共用的分子发病机制。

[0153] 抑制IL-4和IL-13的度匹鲁单抗使患有EoE的患者的食管夹捏活检的转录组标准化,包括与炎症、嗜酸性粒细胞、屏障功能和纤维化相关的基因,这与研究显示组织学疾病特征和症状减轻一致。结果表明,度匹鲁单抗阻抑EoE中的2型炎症反应,并有助于食管粘膜的恢复。度匹鲁单抗对患有活动性EoE的患者的分子特征、症状和组织病理学特征的影响表明IL-4和IL-13在EoE发病机制中的关键作用。

[0154] 实施例2:生成度匹鲁单抗治疗核心基因标签

[0155] 核心基因选择的标准是 ≥ 5 项治疗研究中有3项的倍数变化 ≥ 2 和 $q < 0.05$: i) 嗜酸性食管炎(EoE);通过RNAseq分析的食管活检基因表达; ii) 特应性皮炎(AD);通过微阵列分析的皮肤活检基因表达; iii) 哮喘;用屋尘螨(HDM)进行支气管过敏原攻击;通过RNAseq分

析的痰液基因表达;iv) 草;用提摩西草进行鼻攻击;通过RNAseq分析的鼻刷基因表达;v) 伴有鼻息肉病的慢性鼻窦炎(CRSwNP);通过微阵列分析的鼻刷基因表达。

[0156] 使用用于微阵列的limma包(Ritchie等人,Nuc.) *Acids Res.*,2015,43,e47) 和用于RNAseq的DESeq2(Love等人,*Genome Biol.*,2014,15,550) 分析差异基因表达。在EoE/AD/CRSwNP研究中,进行比较基线(治疗前)与治疗后的分析。在哮喘/草研究中,在有和没有过敏原攻击的情况下进行治疗比较。可以通过从治疗组的变化中减去安慰剂组的变化使用差异倍数变化分析来分析安慰剂对照的治疗效应。统计显著性可以通过排列检验来确定,其中将随机排列患者治疗分配,并且通过比较实际差异倍数变化与来自排列的值的背景分布来计算p值。结果示于图4中。

[0157] 用例1:新适应症筛选

[0158] 全转录组分析技术变得越来越流行和负担得起。公共领域(例如Gene Expression Omnibus)上生成和共用的数据量呈指数级增长。在大量疾病研究中筛选度匹鲁单抗核心标签可以揭示度匹鲁单抗扰乱途径与疾病机制之间先前未被认识到的联系。具有度匹鲁单抗标签的差异基因表达(相反方向)的疾病可能代表药物的潜在新适应症。

[0159] 使用同时考虑正基因集和负基因集的基因集富集分析工具(Lim等人,*Pac.Symp.Biocomput.*,2009,504-515),为来自ArrayStudio DiseaseLand的所有疾病研究生成了标准化富集分数(NES)。在每项研究(疾病相对于健康对照)中首先进行差异表达分析。然后使用按倍数变化排序的全转录组列表中的基因计算NES,以代表研究中度匹鲁单抗标签的富集。来自筛选的热门命中包括鼻炎、哮喘性鼻炎、过敏性哮喘、哮喘、嗜酸性食管炎和特应性皮炎。这些疾病中的一些是度匹鲁单抗的已知适应症,其中在治疗后疾病标签得到逆转。

[0160] 用例2:患者分层

[0161] 在不是所有患者都将受益于度匹鲁单抗的疾病中,总体度匹鲁单抗NES将在筛选中被稀释。在这些疾病中,NES可以在单个患者层面进行计算机化。代替在疾病相对于健康倍数变化排序的全转录组列表上生成NES,首先将基因表达谱转换为z分数,并使用每个样品中排序的z分数计算NES来代表患者的度匹鲁单抗标签富集。具有较高NES的患者可以从度匹鲁单抗中获益更多。

[0162] 例如,在前面描述的疾病筛选中,溃疡性结肠炎(UC) NES显著富集,但未进入前10名。当使用UC研究(GSE87466)对87名患者和21名健康对照在个体患者层面计算NES时,33%的患者的度匹鲁单抗NES在统计上显著。结果如图5所示。基于所述分析,在一些实施方案中,只有具有显著高NES分数的患者的所述子集可以包括在度匹鲁单抗治疗的患者群体中。

[0163] 用例3:分子病理学终点

[0164] 与健康对照相比,EoE患者的食管活检中差异表达的基因被称为EoE疾病标签(Sherrill等人,*Genes Immun.*,2014,15,361-69)。所述疾病标签被进一步细化为更小的基因集以用作EoE诊断小组(EDP)(Dellon等人,*Clin.Transl.Gastroenterol.*,2017,8,e74)。在EoE 3期研究中,EDP基因的NES被用作次要终点,作为疾病活动性的指标。度匹鲁单抗治疗而非安慰剂组显示显著降低NES。使用代表2型炎症的基因标签(所述基因标签先前已从文献和临床前实验中整理出来)也观察到了相当的结果。类似的方法通常可以应用于使用度匹鲁单抗核心基因标签的所有适应症,以更好地捕获度匹鲁单抗治疗后潜在的分子病理

学活动和变化。

[0165] 在CRSwNP研究中,25个基因集(从治疗和临床反应标签中识别)显示比其他可用的循环生物标志物更能预测对每个CRSwNP临床终点(鼻塞/阻塞(CONG)、鼻息肉分数(NPS)、Lund-Mackay计算机断层扫描分数(CT-LMK)和宾夕法尼亚大学嗅觉识别检验(UPSIT))的反应。使用接收者操作特性分析来评估代表转录标签和更多标准生物标志物的NES分数区分四个主要终点中的每一个终点的反应者以及多个终点的反应的能力。通过计算接收者操作特性曲线下面积(AUC)来总结每种生物标志物的预测性能。结果绘示于图6中。度匹鲁单抗核心基因标签与25个基因集高度重叠,并且可以预测对更广泛的度匹鲁单抗适应症的反应。

[0166] 实施例3:基因标签富集分数

[0167] 基因集富集分析(GSEA)使用Kolmogorov-Smirnov统计检验来评估预定义基因集(在本例中为度匹鲁单抗核心标签)是否在统计上富集了作为按两种生物状态之间的差异表达排序的列表中的两个极端的基因(Subramanian等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2005,102,15545-50)。所述算法对于共同检测基因集的差异表达非常有用,即使每个单独基因的倍数变化可能很小。由于度匹鲁单抗核心标签包括上调和下调基因,因此GSEA得到扩展,以评估两个互补基因组针对N排序基因的富集,如下:

[0168] (a) 将N个基因从最正值到最负值(例如log2倍数变化、z分数)排位,用 R^+ 表示。

[0169] (b) 独立识别 R^+ 中的正基因集 S^+ 和 R^- 中的负基因集 S^- 的命中,其中 R^- 是具有倒数值值的 R^+ 的倒数排序。

[0170] (c) 组合 R^+ 和 R^- 并通过保留 S^+ 和 S^- 的所述命中对所述值进行重新排位。

[0171] (d) 通过沿所述组合排序向下走来计算运行分数。如果第i个基因是命中,则分数将增加 $|r_i|^p / \sum_{i \in S} |r|^p$,否则将减少 $1/(2N-S)$,其中S是 S^+ 和 S^- 中基因的组合总数。 r_i 是基因i的值,并且p是r的权重。

[0172] (e) 将富集分数(ES)确定为沿着运行分数与零的最大偏差。

[0173] (f) 使用随机基因集重复步骤(a-e)1,000次以计算ES零分布。将标准化富集分数(NES)确定为ES除以ES零分布的平均值。

[0174] (g) 可以通过比较观察到的ES与零分布来计算统计显著性。

[0175] 在用例1号中,通过比较疾病样品中的平均基因表达与健康样品中的平均基因表达的log2倍数变化对R进行排序。每种疾病研究都有一个排序列表,并且可以计算所有研究的NES。具有显著NES的疾病将被视为度匹鲁单抗的潜在适应症。可以基于来自随机基因集的ES零分布(上面的步骤f)或样品标记(疾病/健康)排列来计算统计显著性。

[0176] 在用例2号中,将基因表达逐基因地转换成z分数。在每个样品中,所有基因按z分数排序,并用作参考列表R来计算NES。具有显著NES的患者可能受益于度匹鲁单抗治疗。统计显著性阈值可以确定为健康对照样品的第95百分位数NES。

[0177] 在用例3号中,可以通过比较治疗后的基因表达与基线(治疗前)基因表达的log2倍数变化对R进行排序。NES是针对每个患者计算的,表示基因如何随治疗而变化。还可以计算每个样品的NES,代表样品中核心标签的总体表达水平。

[0178] 实施例4:度匹鲁单抗的转录组效应是持久的

[0179] 在3期TREET研究的A部分和B部分中(Dellon等人,N.Engl.J.Med.,2022,387,

2317-2330),度匹鲁单抗300mg qw治疗的122名患者中有95名(78%)获得了转录组结果,度匹鲁单抗300mg q2w治疗的81名患者中有60名(74%)获得了转录组结果,并且安慰剂治疗的118名患者中有84名(71%)获得了转录组结果。在延长积极治疗期的C部分中,继续接受度匹鲁单抗300mg qw(度匹鲁单抗/度匹鲁单抗300mg qw)的114名患者中有60名(53%)获得了转录组结果,以及接受度匹鲁单抗300mg q2w(度匹鲁单抗/度匹鲁单抗q2w)的79名患者中的32名(41%)获得了转录组结果,两者均持续至第52周,并且从安慰剂换为度匹鲁单抗300mg qw(安慰剂/度匹鲁单抗300mg qw)的74名患者中有52名(70%)获得了转录组结果,以及在C部分开始时换为度匹鲁单抗300mg q2w(安慰剂/度匹鲁单抗300mg q2w)并接受度匹鲁单抗24周的37名患者中有22名(59%)获得了转录组结果。对于3期TREET研究,跨研究部分汇集了相同剂量方案和时间点的结果。

[0180] 使用来自3期TREET研究的数据,在用度匹鲁单抗300mg qw治疗的患者中,检查了EoE诊断小组(EDP;与EoE疾病转录组相比,是一个进一步细化、更小的基因组)(Wen等人, *Gastroenterology*, 2013, 145, 1289-1299)中包括的基因随时间的变化(见图7,小图A)。包括根据治疗前和治疗后的相对变化计算的EDP-NES作为试验中的次要终点(Deillon等人, *N. Engl. J. Med.*, 2022, 387, 2317-2330)。与基线相比,在度匹鲁单抗300mg qw治疗患者中在第24周显示EDP显著降低($P=5.0 \times 10^{-18}$),并且在度匹鲁单抗/度匹鲁单抗300mg qw组中持续至第52周($P=8.0 \times 10^{-18}$),两个时间点之间没有显著差异($P=0.53$)。通常,第24周EDP降低的相同患者会维持阻抑至第52周。

[0181] 在青少年和成人中观察到转录组效应。在3期TREET研究中,在基线和第24周在用度匹鲁单抗300mg qw治疗的青少年和成人患者的亚组中评估EDP转录组,以确定是否跨年龄组观察到度匹鲁单抗治疗对转录组的影响(参见图7,小图B)。在两个年龄组中均观察到EDP-NES从基线到第24周的显著降低(青少年: $P=2.6 \times 10^{-7}$;成人: $P=1.8 \times 10^{-13}$)。青少年与成人之间的EDP-NES在基线($P=0.14$)和第24周($P=0.44$)没有显著不同。

[0182] 实施例5:度匹鲁单抗阻抑MIB-1(Ki67)、类胰蛋白酶和CD4⁺T细胞浸润,并适度增加CD1a⁺细胞

[0183] 长期嗜酸性粒细胞为主的炎症促进患有EoE的患者的上皮增生(Cheng等人, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2012, 303, G1175-G1187),并且与安慰剂治疗相比,度匹鲁单抗在治疗后12周显著降低了MIB-1(Ki67,细胞增殖的标志物)的表达($P=0.011$;参见图8,小图A),与度匹鲁单抗治疗的患者中上皮分化改善(通过转录组分析)和基底区增生减少的观察结果一致(Hirano等人, *Gastroenterology*, 2020, 158, 111-122)。这与其中度匹鲁单抗逐渐逆转特征性表皮增生的患有AD的患者中的发现一致(Guttman-Yassky等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, 143, 155-172)。尽管类胰蛋白酶(肥大细胞脱粒时释放的肥大细胞活化的标志物)的总体染色较低,但与接受安慰剂的患者相比,用度匹鲁单抗300mg qw治疗的患者中表达类胰蛋白酶的细胞数量在第12周减少($P=0.003$,见图8,小图B)。尽管没有观察到CD8⁺细胞毒性T细胞的显著差异(参见图8,小图C),但与安慰剂相比,度匹鲁单抗显著减少患者中的CD4⁺细胞(T辅助细胞)群体($P=0.027$,见图8,小图D)。相比之下,与安慰剂相比,在度匹鲁单抗治疗的情况下,CD1a⁺细胞(抗原呈递朗格汉斯细胞的标志物)增加($P=0.008$;见图8,小图E)。没有观察到由于度匹鲁单抗治疗导致的FcεRI-(IgE的Fc受体)或糜蛋白酶-(肥大细胞介质;具有胰凝乳蛋白酶样活性的丝氨酸蛋白酶)阳性细

胞数量的显著变化(数据未显示)。

[0184] 实施例6:EoE ph3中的Dpx3反应标签

[0185] 基因集富集分析(GSEA)标准化富集分数(NES)反映了转录物集的活性水平在整个排序的转录物列表的极端(顶部或底部)过度表达的程度。将基因表达逐基因地转换为z分数,并且在每个样品中,所有基因根据z分数排序,并用作参考列表以计算单样品NES。针对度匹鲁单抗反应标签计算的NES反映了来自EoE患者的每个食管活检中基因集的表达以评估分子反应。接近0的NES指示没有反应,而显著偏离0的负分数则反映有反应。

[0186] 度匹鲁单抗300mg QW和Q2W两者均在EoE中显示显著的度匹鲁单抗分子反应(强的负NES)(见图9)。从基线到第24周和第52周的平均NES变化为:安慰剂/度匹鲁单抗300mg组中为-0.32($p=4.0\times 10^{-2}$)和-2.59(5.6×10^{-21}),度匹鲁单抗300mg Q2W/度匹鲁单抗300mg Q2W组中为-2.09(6.6×10^{-20})和-2.00(9.3×10^{-13}),并且度匹鲁单抗300mg QW/度匹鲁单抗300mg QW组中为-2.18(9.3×10^{-31})和-2.22(6.1×10^{-23})。EoE:嗜酸性食管炎;NES:标准化富集分数;Q2W:每2周一次;QW:每周一次。

[0187] 上文或下文引用的所有专利文献、网站、其它出版物、登录号等均出于所有目的以引用的方式整体并入,其程度犹如每个单独项目均具体地且单独地被指示为以引用的方式如此并入一样。如果序列的不同版本与不同时间的登录号相关,则意指与本申请的有效提交日期的登录号相关的版本。有效提交日期意指实际提交日期或参考登录号的优先权申请的提交日期(如果适用)中较早的日期。同样,如果出版物、网站等的不同版本在不同时间公布,则除非另有说明,否则意指在本申请的有效提交日期最近公布的版本。除非另有特别说明,否则本公开的任何特征、步骤、要素、实施方案或方面可与任何其它特征、步骤、要素、实施方案或方面组合使用。尽管出于清楚和理解的目的已通过说明和实例详细描述本公开,但将显而易见的是,可在所附权利要求的范围内实施某些变化和修改。

基因	EoE转录组		度匹鲁单抗300 mg qw	
	相对于对照的Log ₂ 倍数变化	q值	相对于对照的Log ₂ 倍数变化	q值
<i>TNFAIP6</i>	9.54	3.80E-21	-9.24	3.10E-41
<i>LRRC31</i>	11.26	6.50E-31	-8.46	6.40E-30
<i>SLC26A4-AS1</i>	9.78	3.40E-46	-8.2	5.70E-29
<i>ALOX15</i>	9.93	8.20E-45	-8.1	3.80E-52
<i>CCL26</i>	8.45	4.20E-53	-6.56	6.30E-95
<i>TGM6</i>	7.32	4.79E-08	-6.53	2.70E-19
<i>NRXN1</i>	7.04	1.60E-31	-5.76	3.00E-32
<i>PMCH</i>	7.83	1.40E-13	-5.63	1.30E-15
<i>SLC26A4</i>	8.05	3.20E-33	-5.35	2.50E-27
<i>CXCL1</i>	6.78	2.10E-17	-5.28	5.90E-22
<i>CCR3</i>	6.99	2.05E-11	-5.02	4.30E-37
<i>TREML2</i>	5.85	2.60E-24	-4.96	1.60E-20
<i>POSTN</i>	8.35	4.90E-34	-4.92	6.70E-24
<i>LURAP1L</i>	5.72	2.30E-64	-4.67	7.10E-40
<i>CXCL6</i>	5.86	3.60E-12	-4.64	5.80E-20
<i>CRTAC1</i>	-6.76	1.10E-36	4.65	3.90E-18
<i>BC107108</i>	-4.11	1.00E-06	4.68	4.40E-17
<i>SFTA2</i>	-5.36	7.20E-07	4.99	3.10E-19
<i>C2orf16</i>	-1.84	4.00E-11	5.23	7.90E-17
<i>KRTAP3-2</i>	-7.46	1.70E-16	5.27	1.40E-19
<i>PNLIPRP3</i>	-5.94	1.70E-16	5.27	2.20E-15
<i>CIDEA</i>	-5.38	5.40E-05	5.29	4.80E-19
<i>SLC8A1-AS1</i>	-5.97	4.20E-20	5.41	3.20E-20
<i>SPINK8</i>	-6.54	4.90E-13	5.42	6.80E-19
<i>DPCR1</i>	-5.37	6.60E-30	5.6	2.50E-15
<i>MUC22</i>	-5.27	9.00E-05	5.72	1.40E-18
<i>CRISP2</i>	-4.75	6.50E-08	5.76	2.60E-17
<i>DSG1</i>	-4.09	1.70E-09	5.81	9.00E-41
<i>GYS2</i>	-5.03	1.10E-06	6.67	8.70E-26
<i>CRISP3</i>	-6.6	4.80E-10	7.63	1.10E-37

图1

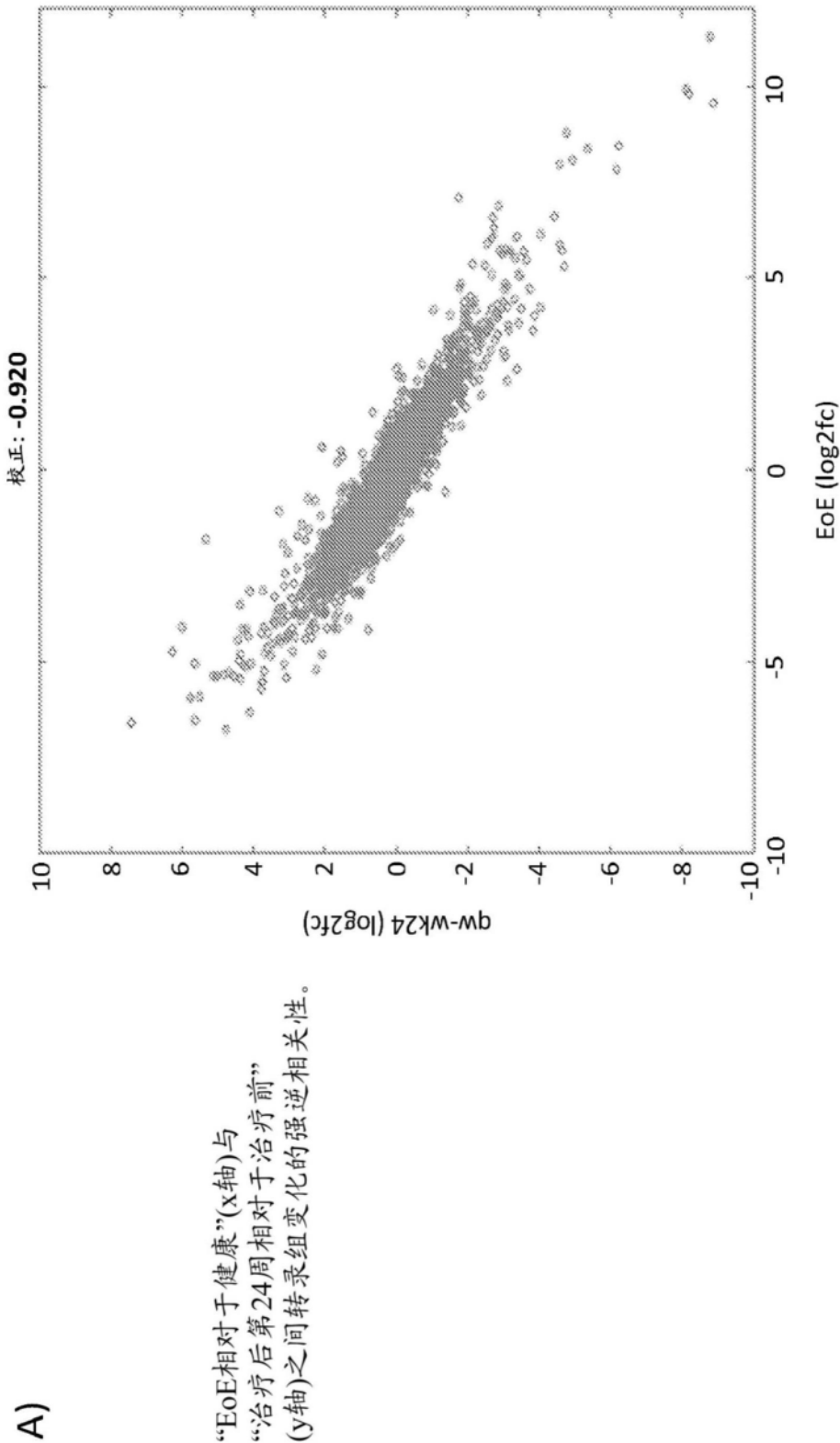


图2

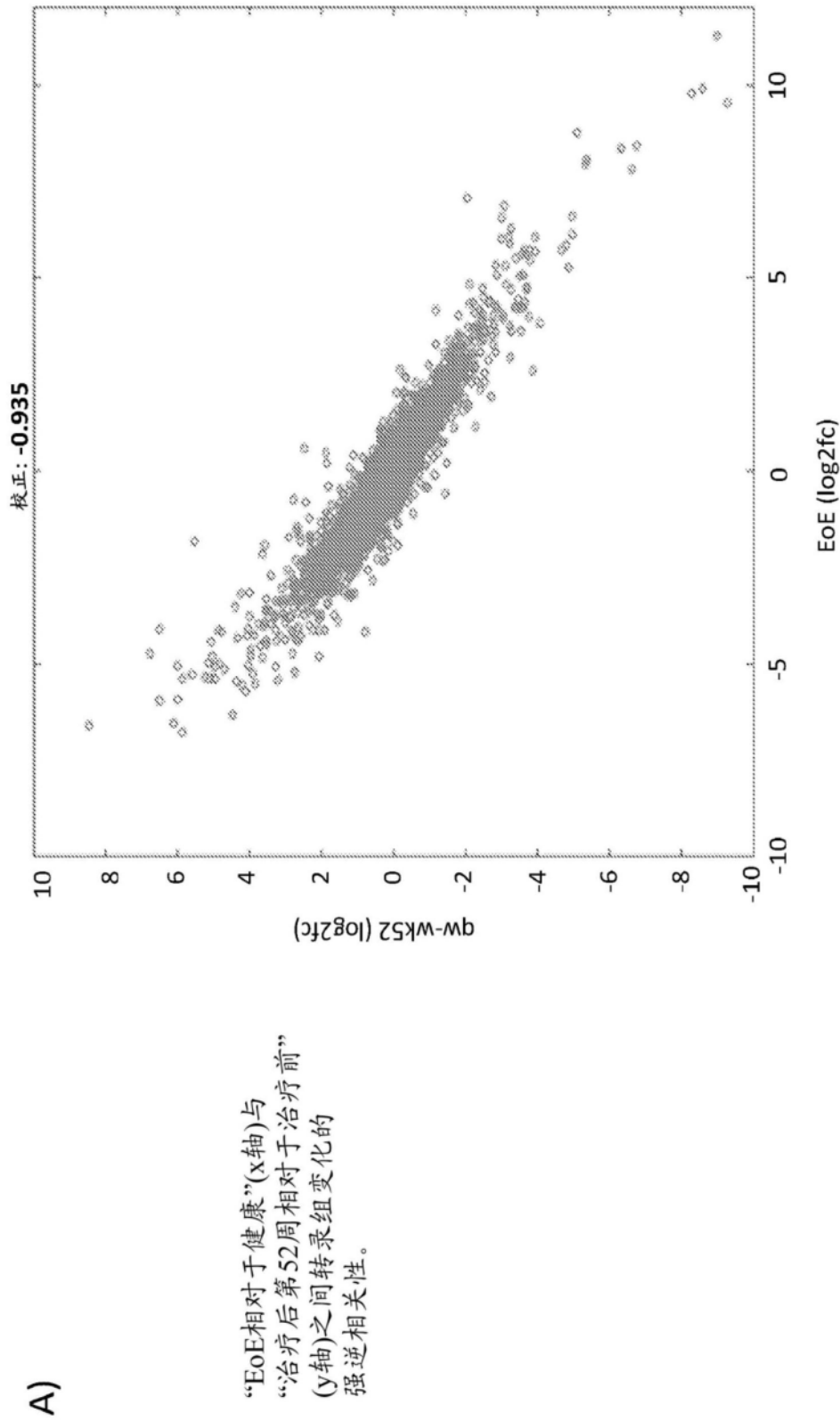


图2(续)

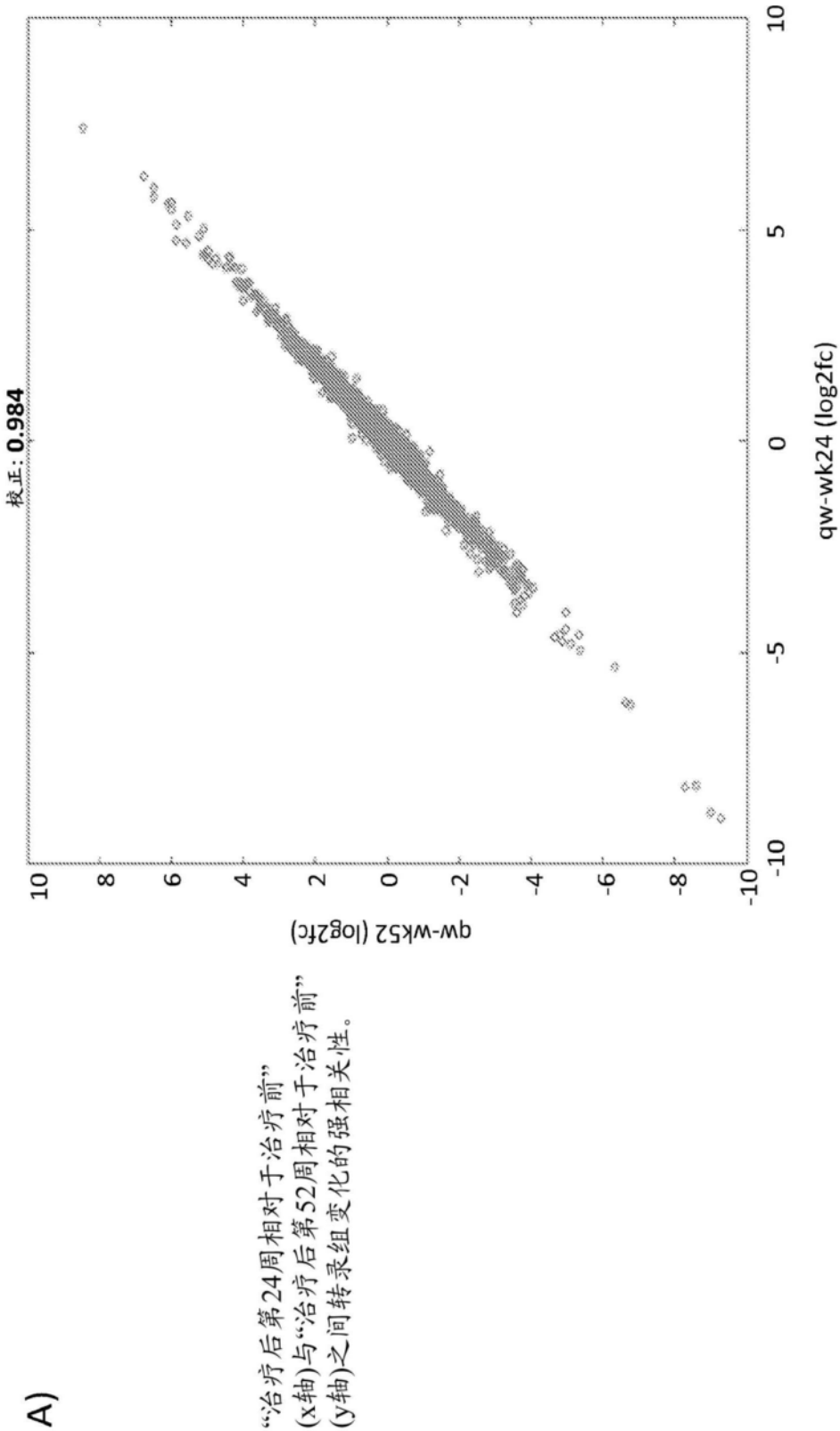


图2(续)

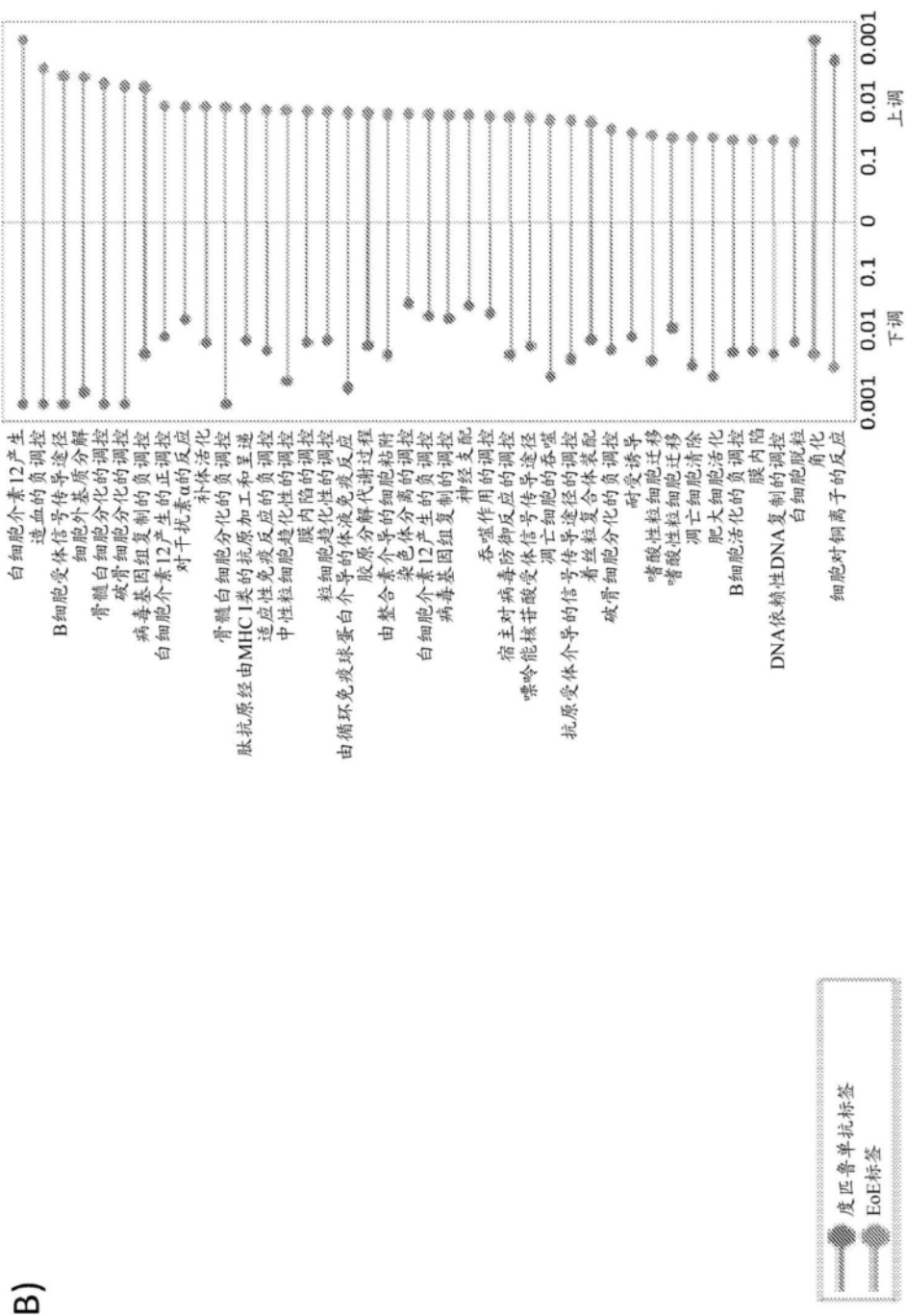


图2(续)

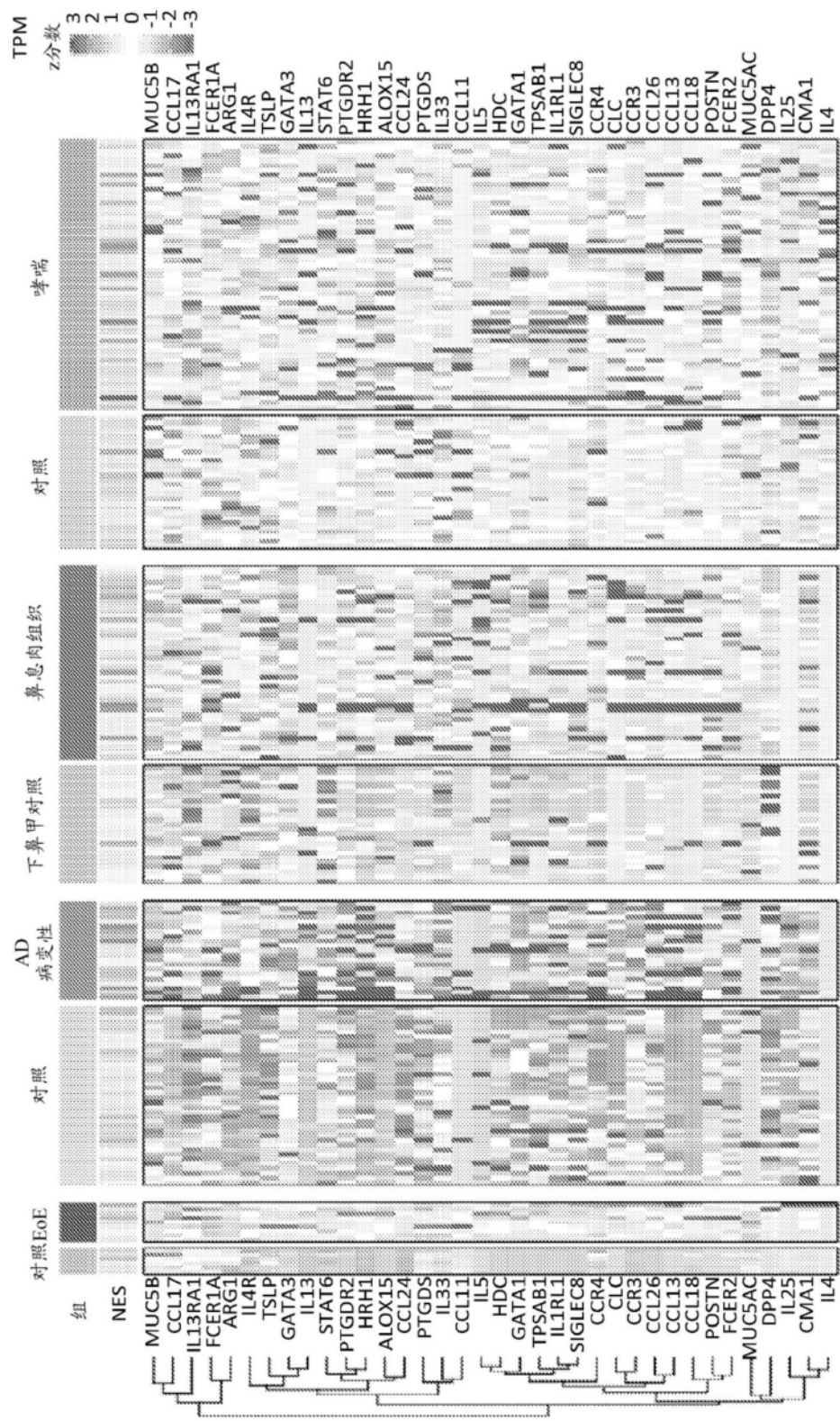


图3

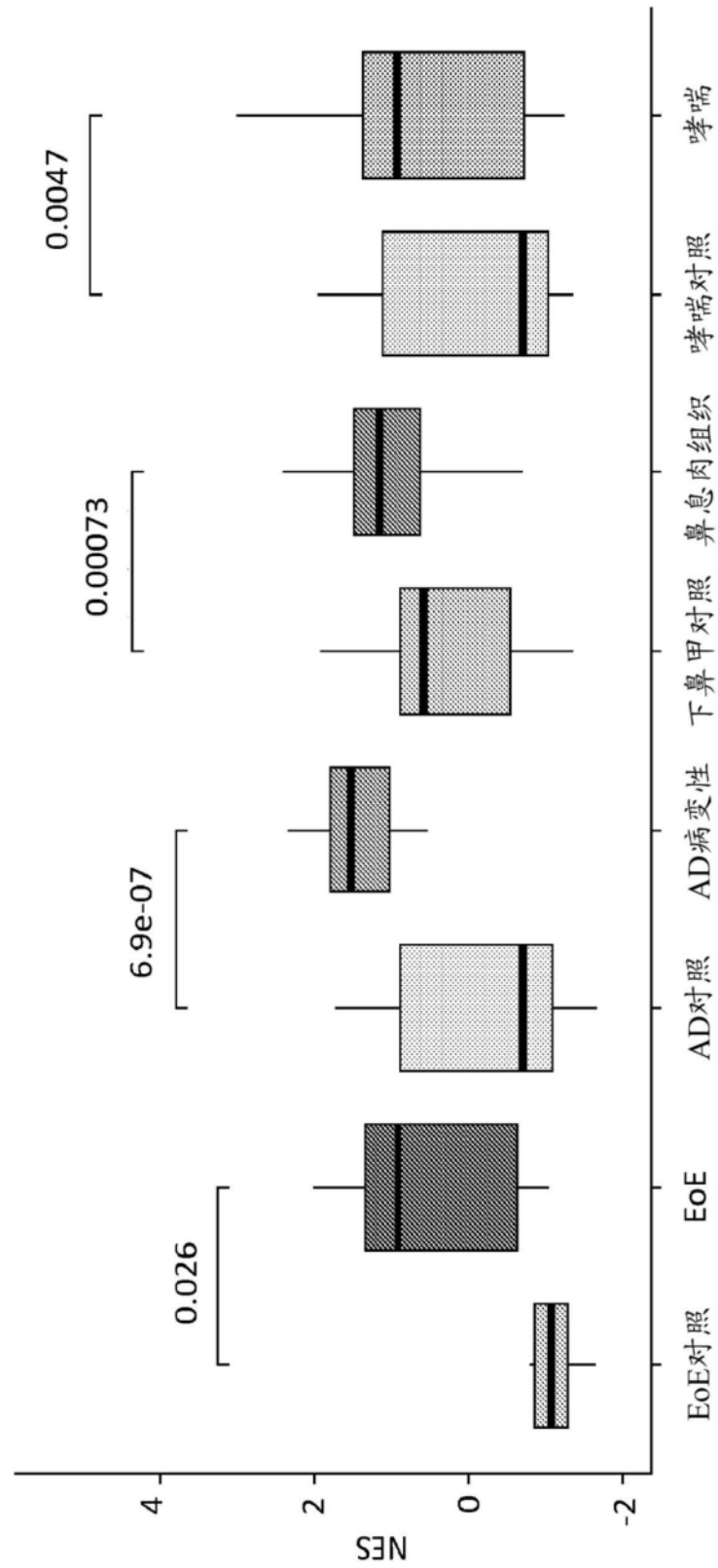


图3(续)

基因	EoE	AD	哮喘	AR	CRSwNP
ALOX15	-8.10	-3.94	-3.35	-1.05	-0.46
CCL26	-6.56	-8.25	-5.58	-1.65	-0.08
SLC26A4	-5.35	-0.12	-1.65	-1.82	-0.51
POSTN	-4.92	-1.02	NaN	-2.74	-2.97
SLC9A3	-4.56	0.00	NaN	-1.70	-1.10
CLC	-3.98	-1.7	-2.04	-2.01	-1.16
DPP4	-3.95	-1.54	0.06	-0.87	-1.15
MMP12	-3.69	-8.04	-1.73	-0.79	-0.29
CDH26	-2.99	-1.32	-1.85	-0.95	-1.49
CD209	-2.45	-2.06	-1.97	-0.48	-0.19
NTRK2	-2.36	-0.61	NaN	-1.33	-1.94
SOCS1	-2.26	-1.95	-1.13	-0.65	-0.55
CH25H	-2.24	-1.68	-1.09	-0.60	-0.32
TREM2	-2.19	-0.12	-1.02	-1.02	-0.02
CPA3	-2.13	0.19	-2.45	-0.58	-1.44
SERPINB4	-2.07	-8.05	-2.48	-0.63	-1.17
IL1RL1	-2.07	-2.3	-2.70	-0.91	-1.76
PDCD1LG2	-2.01	-1.4	-1.11	-0.49	-0.02
F13A1	-1.95	-0.64	-2.64	-1.31	-0.02
CDH3	-1.94	-1.42	-1.94	0.34	-0.46
TPSAB1	-1.91	-0.21	-1.66	0.38	-1.93
CMYA5	-1.88	1.61	-3.58	-0.53	-1.09
CD1B	-1.83	-3.93	-3.43	NaN	0.00
HAS3	-1.82	-2.99	-3.44	-0.57	-0.52
TPSB2	-1.80	-0.13	-1.75	0.21	-1.84
IGFBP3	-1.75	-1.07	-1.14	0.61	-0.99
ATF3	-1.65	-0.22	-1.25	0.42	-1.38
P2RY6	-1.56	-1.13	-1.31	0.41	-0.01
IGFBP5	-1.44	1.06	-3.57	-0.56	-1.44
TMC5	-1.35	-1.87	-1.25	0.11	-0.17
ADORA3	-1.33	-2.72	-1.24	-0.57	0.17
RAB44	-1.24	NaN	-1.51	-1.19	NaN
EMR4P	-1.16	NaN	-1.46	-1.26	NaN
SERPINB10	-1.07	0.29	-2.62	-0.46	-1.77
P2RY1	-1.03	-1.82	-1.16	-0.60	0.03
P2RY14	-1.03	-0.18	-1.47	-1.70	-0.30

图4

AURKA	-1.02	-1.53	-1.47	-0.47	0.68
CLEC10A	-0.60	-1.86	-2.03	-1.33	-0.10
CD1C	-0.27	-1.43	-1.99	-1.01	-0.77
CD1E	0.20	-1.11	-3.11	-1.26	-0.35
CST1	NaN	0.44	-6.12	-3.81	-4.90
NOS2	NaN	0.00	-2.49	-1.44	-1.50
FAM19A2	NaN	1.91	1.07	1.64	NaN
ALDH5A1	1.04	1.54	-0.79	-0.42	1.04
CEACAM3	1.09	0.00	1.17	2.14	-0.10
DGAT2	1.45	0.66	1.48	1.55	-0.15
S100A8	1.68	-2.06	0.54	1.47	1.28
RNF103-CHMP3	1.84	NaN	3.93	2.10	NaN

图4 (续)

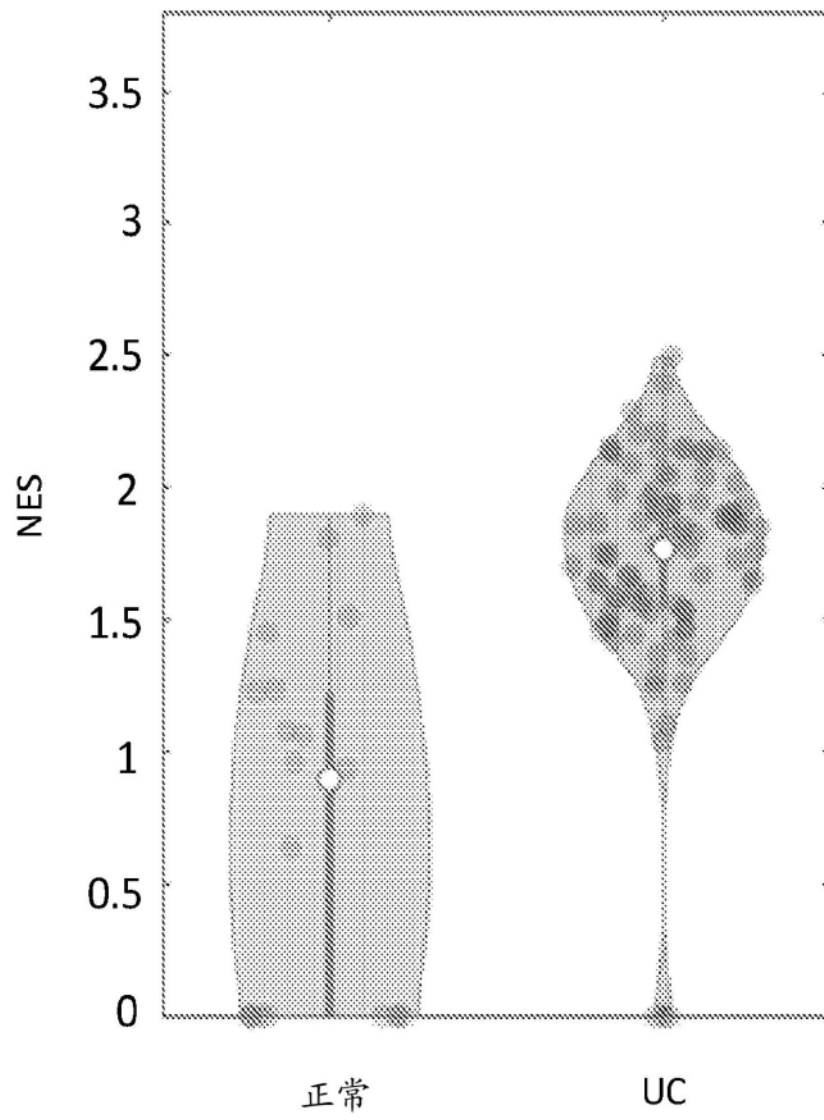


图5

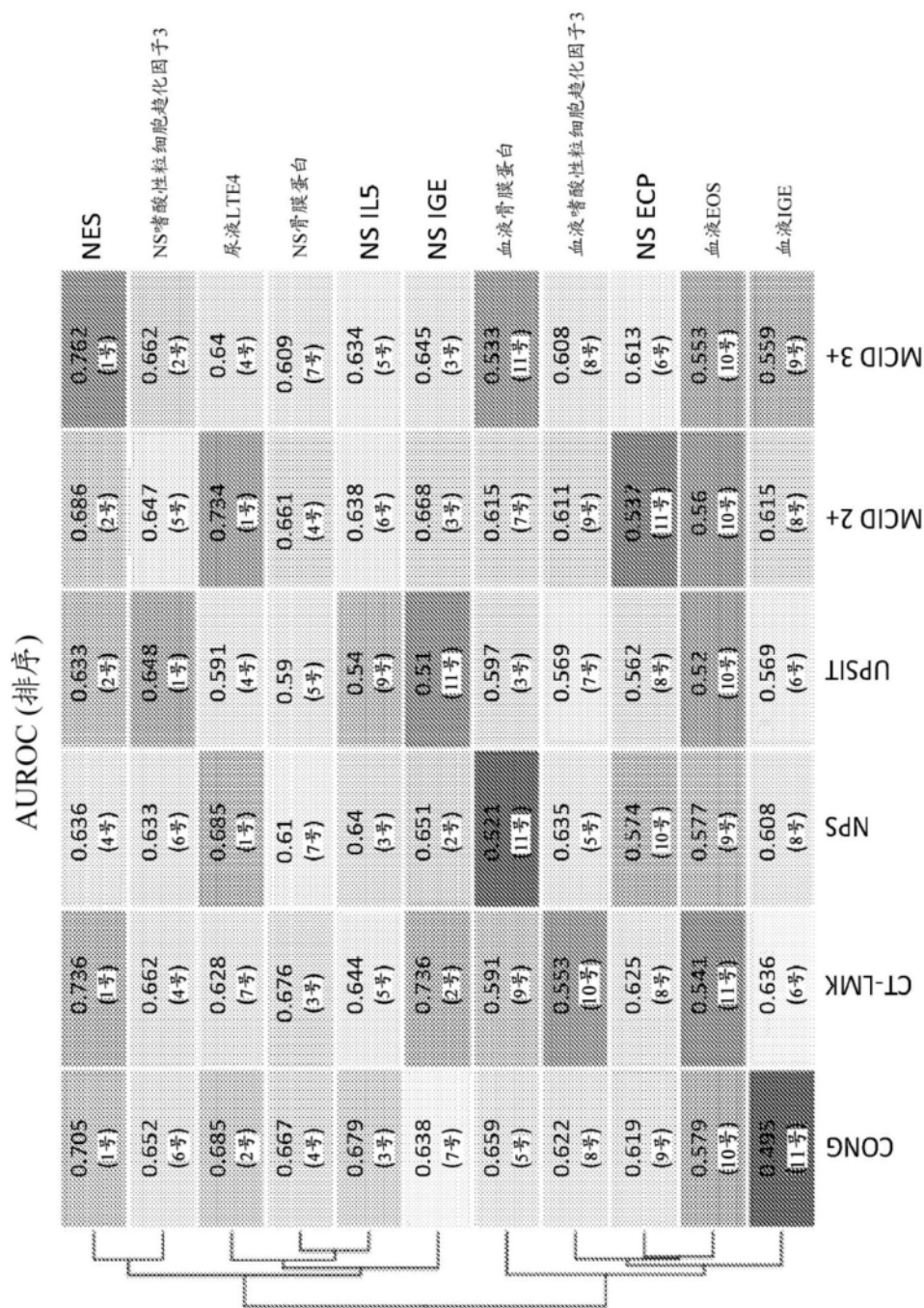


图6

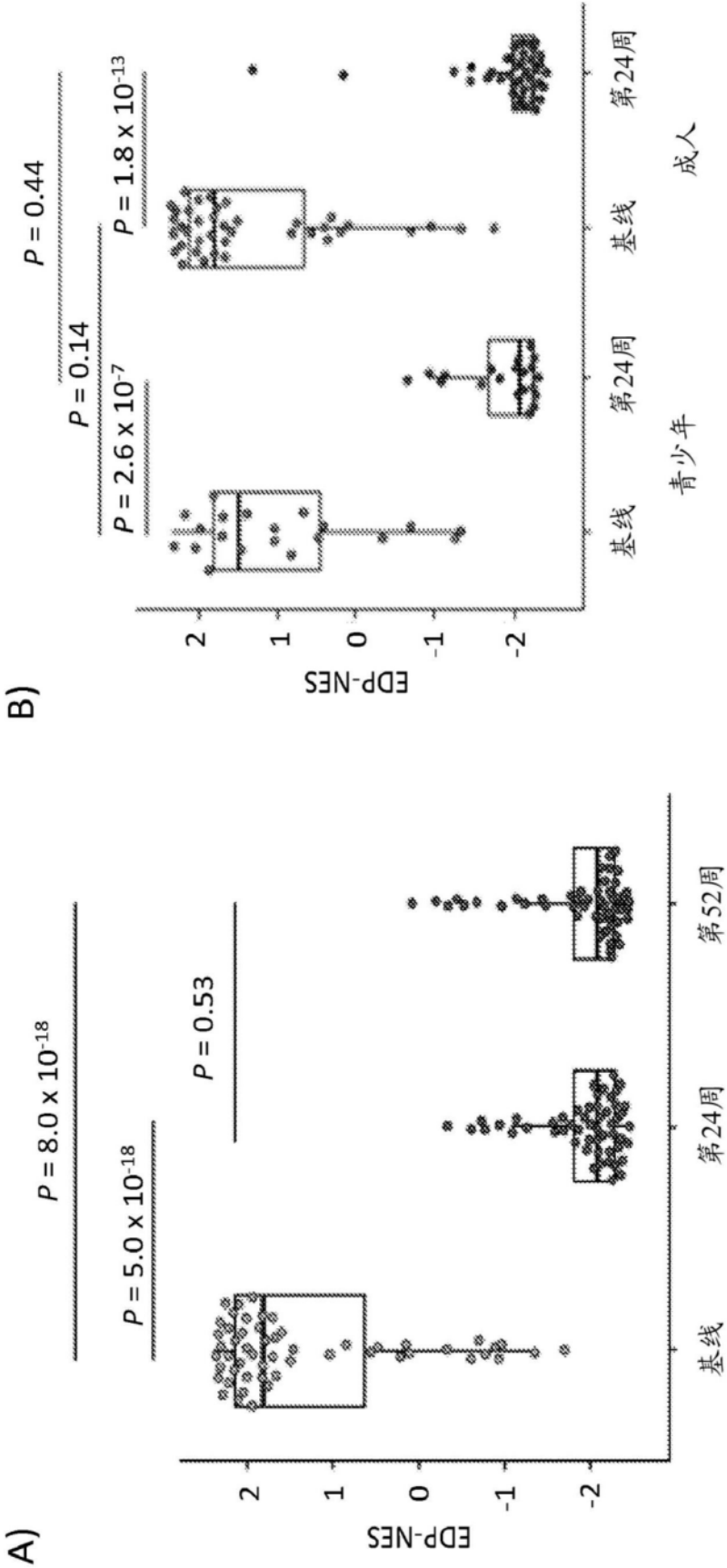


图7

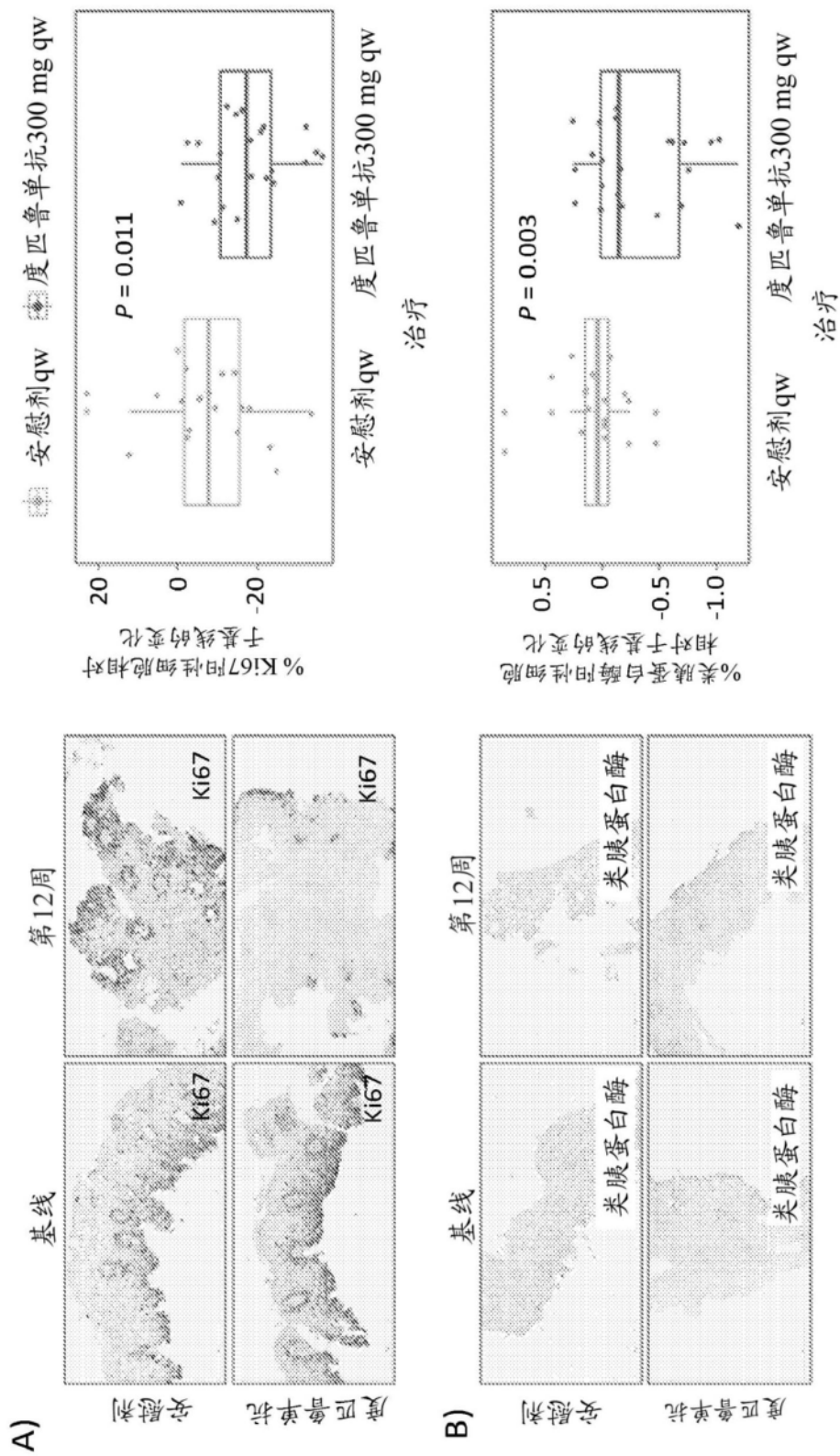


图8

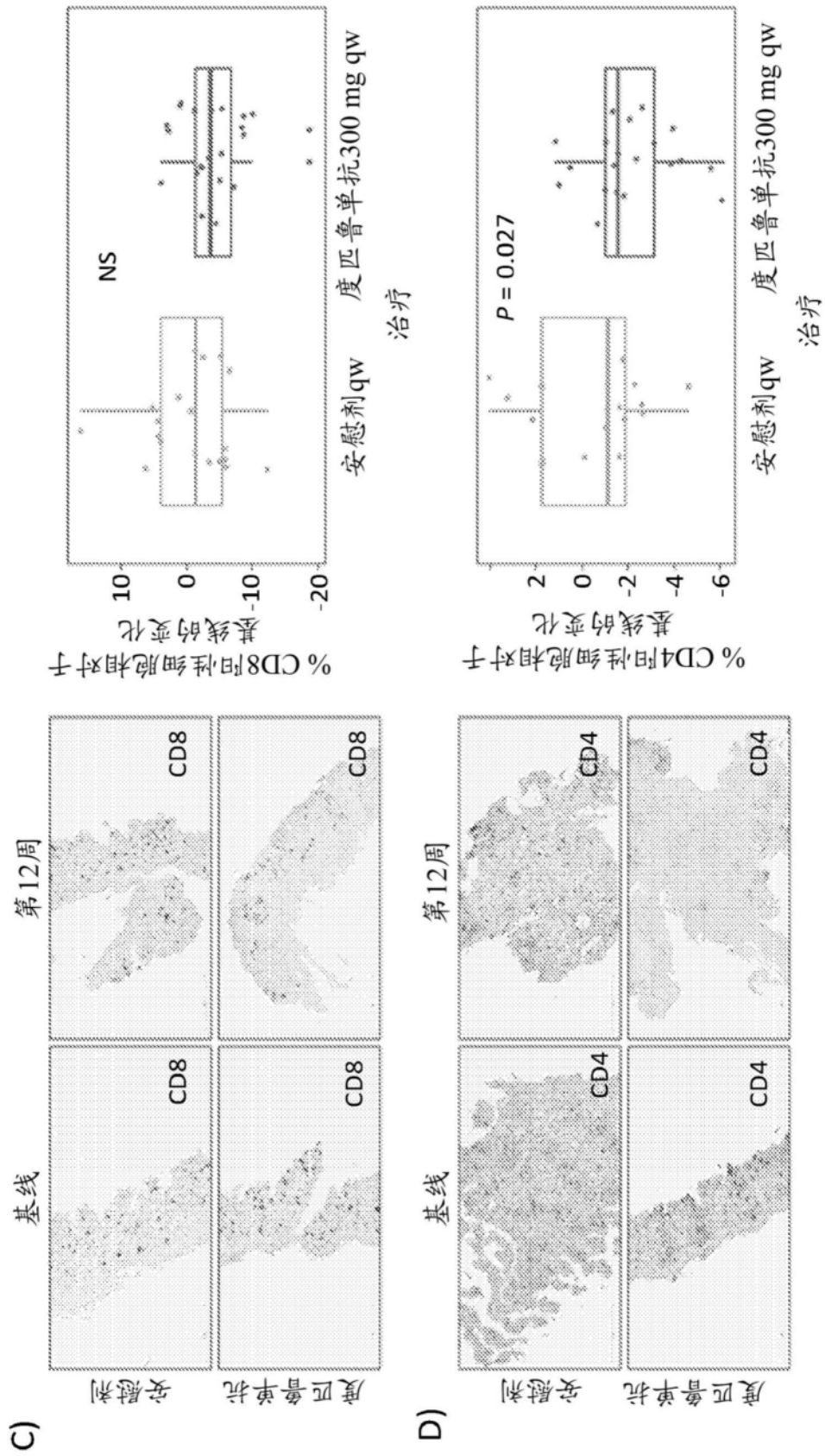


图8(续)

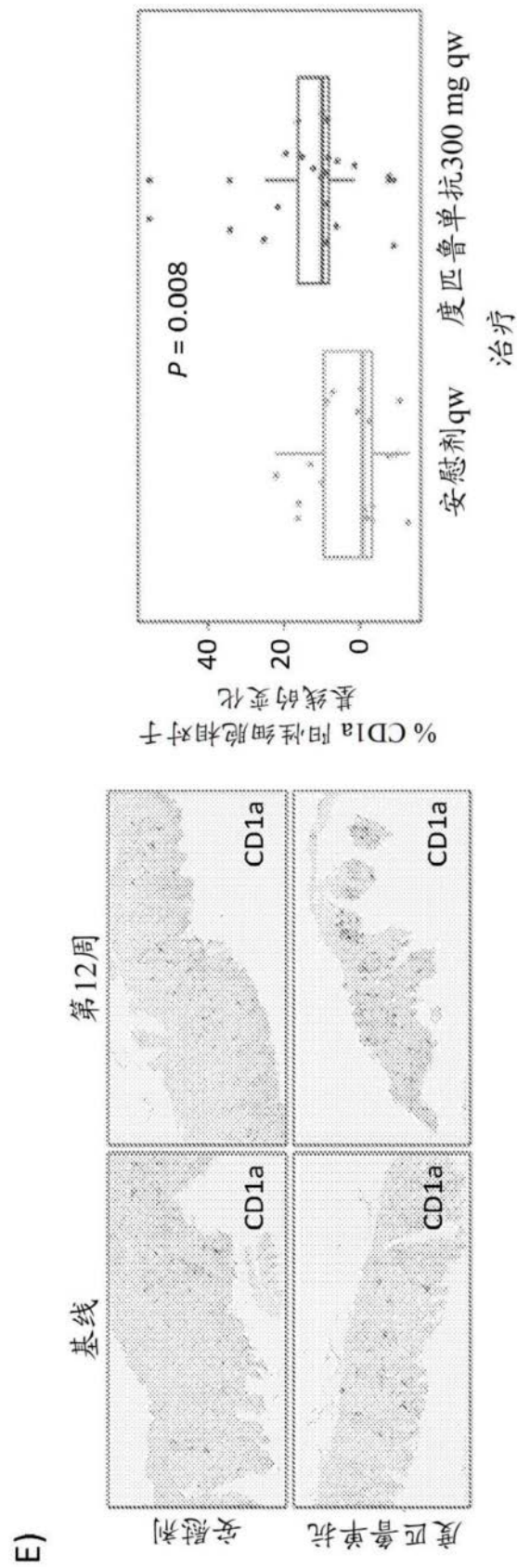
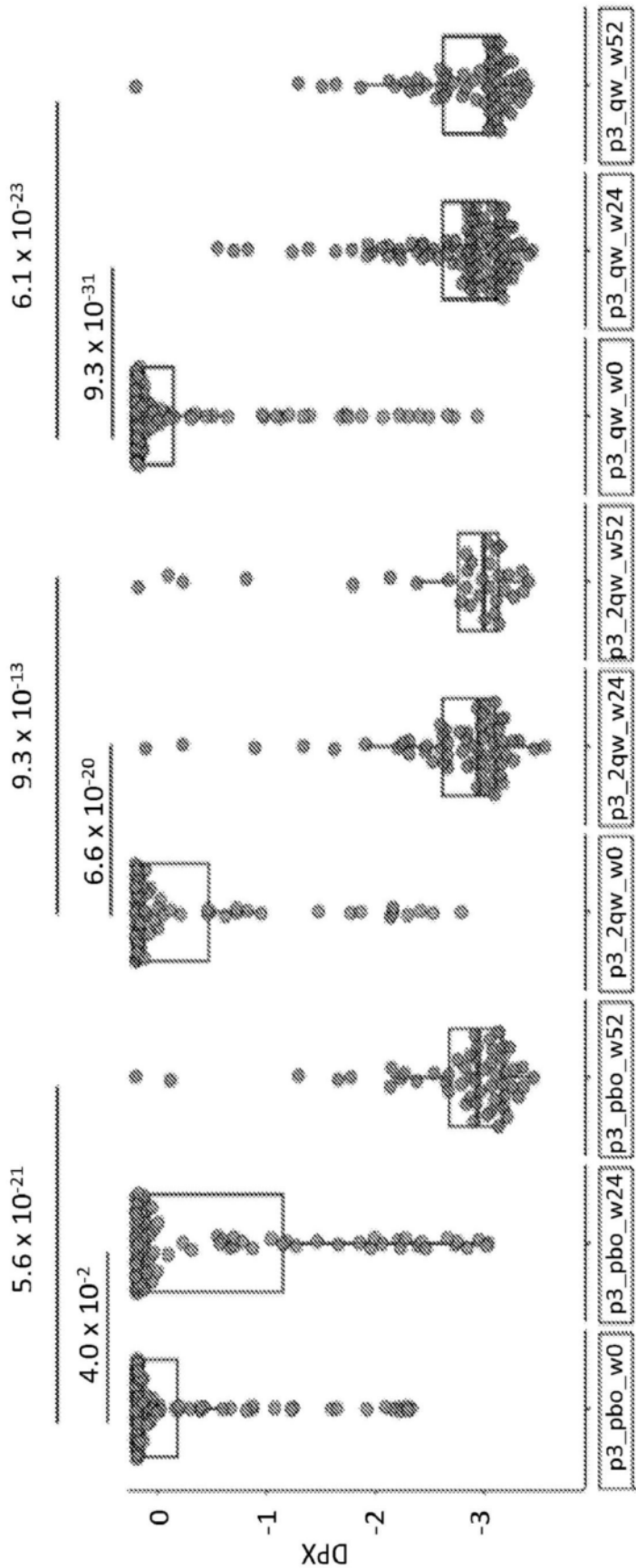


图8(续)



红点: 未治疗或安慰剂治疗的样品
蓝点: 度匹鲁单抗治疗的样品

图9