

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2016119425, 22.10.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.10.2013 US 61/894,831

(43) Дата публикации заявки: 28.11.2017 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 23.05.2016(86) Заявка РСТ:
US 2014/061759 (22.10.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/061441 (30.04.2015)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Лыу
Татьяна Нгоковна

(71) Заявитель(и):

ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**АББАС Александр Р. (US),
АРРОН Джозеф Р. (US),
ЧОЙ Дэвид Ф. (US),
ДЖИЯ Гуикуан (US),
ЛЕВИН-КОХ Николас Дж. И. (US),
МОРШИД Катрина Б. (US)**(54) **СПОСОБЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(57) Формула изобретения

1. Способ прогнозирования чувствительности пациента, страдающего астмой или респираторным заболеванием, к терапии, включающей ингибитор пути TH2, при этом способ включает:

получение биологического образца от пациента,

измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров в образце, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2,

сравнение уровня мРНК, определенного в образце, с контрольным уровнем,
и

прогнозирование того, что пациент будет иметь чувствительность к терапии, если уровень мРНК, измеренный в образце, является повышенным по сравнению с контрольным уровнем, и прогнозирование того, что пациент не будет иметь чувствительности к терапии, если уровень мРНК, измеренный в образце, является пониженным по сравнению с контрольным уровнем.

2. Способ прогнозирования чувствительности пациента с астмой или пациента с респираторным заболеванием к лечению ингибитором пути TH2, при этом способ включает измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1,

THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2 в биологическом образце от пациента, при этом повышенный уровень мРНК по сравнению с контрольным уровнем обеспечивает идентификацию пациента в качестве вероятно имеющего чувствительность к лечению ингибитором пути TH2.

3. Способ идентификации пациента, страдающего астмой или респираторным заболеванием, в качестве вероятно имеющего чувствительность к терапии, включающей ингибитор пути TH2, при этом способ включает:

(a) измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12,

IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, в биологическом образце от пациента.

(b) сравнение уровня мРНК, определенного на этапе (a), с контрольным уровнем; и

(c) идентификацию пациента в качестве имеющего большую вероятность наличия чувствительности к терапии, включающей ингибитор пути TH2, если измеренный на этапе (a) уровень мРНК превышает контрольный уровень.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой ингибитор ИТК, ВТК, IL-9 (например, MEDI-528), IL-5 (например, меполизумаб, CAS No. 196078-29-2; ресилизумаб), IL-13 (например, IMA-026, IMA-638 (также обозначаемый как анрукинзумаб, INN No. 910649-32-0; QAX-576; улавливатель IL4/IL13), тралокинумаб (также обозначаемый как CAT-354, CAS No. 1044515-88-9); AER-001, ABT-308 (также обозначаемый как гуманизированное 13C5.5 антитело), IL-4 (например, AER-001, улавливатель IL4/IL13), OX40L, TSLP, IL-25, IL-33 и IgE (например, XOLAIR®, QGE-031; MEDI-4212; квилизумаб); и рецепторов, таких как: рецептор IL-9, рецептор IL-5 (например, MEDI-563 (бенрализумаб, CAS No. 1044511-01-4), рецептор-альфа IL-4 (например, AMG-317, AIR-645, дупилумаб), рецептор-альфа-1 IL-13 (например, R-1671) и рецептор-альфа-2 IL-13, OX40, TSLP-R, IL-7R-альфа (корорецептор TSLP), IL17RB (рецептор IL-25), ST2 (рецептор IL-33), CCR3, CCR4, CRTH2 (например, AMG-853, AP768, AP-761, MLN6095, ACT129968), Fc-эпсилон-RI, Fc-эпсилон-RII/CD23 (рецепторы IgE), Flap (например, GSK2190915), Syk-киназа (R-343, PF3526299); CCR4 (AMG-761), TLR9 (QAX-935), или представляет собой мультицитокиновый ингибитор CCR3, IL5, IL3, GM-CSF (например, TPI ASM8).

5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой ингибитор пути анти-IL13/IL4 или агент, связывающий IgE.

6. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IL-13 антитело или анти-IL-13 биспецифическое антитело.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что анти-IL-13 антитело представляет собой антитело, включающее VH, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9,

19 и 21, и VL, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 20 и 22; анти-IL13 антитело, включающее HVRH1, HVRH2, HVRH3, HVRL1, HVRL2 и HVRL3, при этом соответствующие HVR имеют аминокислотную последовательность SEQ ID NO.: 11, SEQ ID NO.: 12, SEQ ID NO.: 13, SEQ ID NO.: 14, SEQ ID NO.: 15 и SEQ ID NO.: 16; или лебрикизумаб.

8. Способ по п. 4, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IgE антитело.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что анти-IgE антитело представляет собой (i) антитело XOLAIR®, (ii) анти-M1' антитело, включающее вариабельную тяжелую цепь и вариабельную легкую цепь, при этом вариабельная тяжелая цепь представляет собой

SEQ ID NO: 1, а переменная легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 2, или (iii) анти-M1' антитело, включающее переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, при этом переменная тяжелая цепь также включает HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, а переменная легкая цепь также включает HVR-L1, HVR, L2 и HVR-L3, и: (a) HVR-H1 имеет последовательность SEQ ID NO: 3 [GFTFSDYGIA]; (b) HVR-H2 имеет последовательность SEQ ID NO: 4 [AFISDLAYTIYYADTVTG]; (c) HVR-H3 имеет последовательность SEQ ID NO: 5 [ARDNWDAMDY]; (d) HVR-L1 имеет последовательность SEQ ID NO: 6 [RSSQSLVHNNANTYLH]; (e) HVR-L2 имеет последовательность SEQ ID NO: 7 [KVSNRFS]; (f) HVR-L3 имеет последовательность SEQ ID NO: 8 [SQNTLVPWT].

10. Способ лечения пациента, имеющего астму или респираторное заболевание, включающий:

(a) измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, в биологическом образце от пациента;

(b) сравнение уровня мРНК, определенного на этапе (a), с контрольным уровнем; и

(c) идентификацию пациента в качестве имеющего большую вероятность наличия чувствительности к терапии, включающей ингибитор пути TH2, если измеренный на этапе (a) уровень мРНК превышает контрольный уровень; и

(d) введение терапии, если измеренный на этапе (a) уровень мРНК превышает контрольный уровень, что обеспечивает лечение астмы или респираторного заболевания.

11. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает амплификацию.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает количественную ПЦР.

13. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает амплификацию мРНК и детектирование амплифицированного продукта, что обеспечивает измерение уровня мРНК.

14. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, отличающийся тем, что контрольный уровень может представлять собой медианный уровень соответствующего маркера в контрольной популяции.

15. Способ лечения астмы или респираторного заболевания у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора пути TH2, если было определено, что биологический образец, полученный от пациента, имеет повышенные уровни мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, по сравнению с уровнями мРНК соответствующих маркеров в контрольной популяции.

16. Способ лечения астмы или респираторного заболевания у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора пути TH2, если пациент был выбран для лечения на основе повышенных уровней мРНК в биологическом образце, полученном от пациента, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1,

THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, по сравнению с уровнями мРНК соответствующих маркеров в контрольной популяции.

17. Способ по п. 15 или 16, отличающийся тем, что уровни мРНК определяют с помощью способа, включающего амплификацию.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что уровни мРНК определяют с помощью способа, включающего количественную ПЦР.

19. Способ по любому из пп. 15-16, 18, отличающийся тем, что уровни мРНК определяют с помощью способа, включающего амплификацию мРНК и детектирование амплифицированного продукта.

20. Способ по любому из пп. 15-16, 18, отличающийся тем, что контрольный уровень представляет собой медианный уровень соответствующего маркера в контрольной популяции.

21. Способ по любому из пп. 15-16, 18, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой ингибитор ИТК, ВТК, IL-9 (например, MEDI-528), IL-5 (например, меполизумаб, CAS No. 196078-29-2; ресилизумаб), IL-13 (например, IMA-026, IMA-638 (также обозначаемый как анрукинзумаб, INN No. 910649-32-0; QAX-576; улавливатель IL4/IL13), тралокинумаб (также обозначаемый как CAT-354, CAS No. 1044515-88-9); AER-001, ABT-308 (также обозначаемый как гуманизированное 13C5.5 антитело), IL-4 (например, AER-001, улавливатель IL4/IL13), OX40L, TSLP, IL-25, IL-33 и IgE (например, XOLAIR®, QGE-031; MEDI-4212; квиллизумаб); и рецепторов, таких как рецептор IL-9, рецептор IL-5 (например, MEDI-563 (бенрализумаб, CAS No. 1044511-01-4), рецептор-альфа IL-4 (например, AMG-317, AIR-645, дупилумаб), рецептор-альфа-1 IL-13 (например, R-1671) и рецептор-альфа-2 IL-13, OX40, TSLP-R, IL-7R-альфа (корорецептор TSLP), IL17RB (рецептор IL-25), ST2 (рецептор IL-33), CCR3, CCR4, CRTH2 (например, AMG-853, AP768, AP-761, MLN6095, ACT129968), Fc-эпсилон-RI, Fc-эпсилон-RII/CD23 (рецепторы IgE), Flar (например, GSK2190915), Syk-киназа (R-343, PF3526299); CCR4 (AMG-761), TLR9 (QAX-935), или представляет собой

мультицитокиновый ингибитор CCR3, IL5, IL3, GM-CSF (например, TPI ASM8).

22. Способ по любому из пп. 15-16, 18, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой ингибитор пути анти-IL13/IL4 или средство, связывающее IgE.

23. Способ по любому из пп. 15-16, 18, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IL-13 антитело.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что анти-IL-13 антитело представляет собой антитело, включающее VH, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 19 и 21, и VL, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 20 и 22; анти-IL13 антитело, включающее HVRH1, HVRH2, HVRH3, HVRL1, HVRL2 и HVRL3, при этом соответствующие HVR имеют аминокислотную последовательность SEQ ID NO.: 11, SEQ ID NO.: 12, SEQ ID NO.: 13, SEQ ID NO.: 14, SEQ ID NO.: 15 и SEQ ID NO.: 16; или лебрикизумаб.

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что пациенту вводят фиксированную дозу 37,5 мг, или 125 мг, или 250 мг каждые четыре недели.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что анти-IL-13 антитело вводят подкожно.

27. Способ по п. 23, отличающийся тем, что анти-IL-13 антитело вводят с помощью предварительно наполненного шприца или автоинжекторного устройства.

28. Способ по п. 23, отличающийся тем, что анти-IL-13 антитело представляет собой биспецифическое анти-IL-13 антитело.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что биспецифическое анти-IL13 антитело связывает IL-13 и IL-4.

30. Способ по п. 22, отличающийся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IgE антитело.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что анти-IgE антитело представляет собой (i) антитело XOLAIR®, (ii) анти-M1' антитело, включающее переменную тяжелую

цепь и переменную легкую цепь, при этом переменная тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 1, а переменная легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 2, или (iii) анти-M1' антитело, включающее переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, при этом переменная тяжелая цепь также включает HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, а переменная легкая цепь также включает HVR-L1, HVR, L2 и HVR-L3, и: (a) HVR-H1 имеет последовательность SEQ ID NO: 3 [GFTFSDYGIA]; (b) HVR-H2 имеет последовательность SEQ ID NO: 4 [AFISDLAYTIYYADTVTG]; (c) HVR-H3 имеет последовательность SEQ ID NO: 5 [ARDNWDAMDY]; (d) HVR-L1 имеет последовательность SEQ ID NO: 6 [RSSQSLVHNNANTYLH]; (e) HVR-L2 имеет последовательность SEQ ID NO: 7 [KVSNRFS]; (f) HVR-L3 имеет последовательность SEQ ID NO: 8 [SQNTLVPWT].

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что анти-IgE антитело представляет собой анти-M1' антитело.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что анти-M1' антитело вводят подкожно при фиксированной дозе 150 мг один раз каждые 12 недель, 300 мг один раз каждые 4 недели или 450 мг один раз каждые 12 недель.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что анти-M1' антитело вводят подкожно при фиксированной дозе 150 мг один раз каждые 12 недель.

35. Способ по п. 33, отличающийся тем, что анти-M1' антитело вводят подкожно при фиксированной дозе 450 мг один раз каждые 12 недель.

36. Способ по п. 34 или 35, также включающий подкожное введение дополнительной дозы четыре недели спустя после введения первой дозы.

37. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из CSF1, MEIS2, CCL23, HSD3B7, SORD, CACNG6, MGAT3, SLC47A1 и ABTB2.

38. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из MEIS2, LGALS12, IDO1, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, CACNG6 и GPR44.

39. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из CCL23, IDO1, HSD3B7 и CACNG6.

40. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или три маркера выбраны из CCL23, IDO1 и CACNG6.

41. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или три маркера выбраны из HSD3B7, SIGLEC8 и GPR44.

42. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три или четыре маркера выбраны из SIGLEC8, CCL23, CACNG6 и GPR44.

43. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что если уровень мРНК является повышенным, пациент является положительным по эозинофильному воспалению (EIP).

44. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что пациент страдает астмой в степени от умеренной до тяжелой.

45. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, отличающийся тем, что астма или респираторное заболевание не контролируется кортикостероидом.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что кортикостероид представляет собой ингаляционный кортикостероид.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингаляционный кортикостероид представляет собой Qvar®, Pulmicort®, Symbicort®, Aerobid®, Flovent®, Flonase®, Advair® или Azmacort®.
48. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, 46-47, отличающийся тем, что пациент подвергается лечению вторым контролирующим средством.
49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что второе контролирующее средство представляет собой бронходилататор длительного действия (LABD).
50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что LABD представляет собой агонист бета-2 длительного действия (LABA), антагонист рецептора лейкотриенов (LTRA), мускариновый антагонист длительного действия (LAMA), теофиллин или пероральные кортикостероиды (OCS).
51. Способ по п. 49, отличающийся тем, что LABD представляет собой Symbicort®, Advair®, Brovana®, Foradil®, Perforomist™ или Serevent®.
52. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, 46-47, 49-51, отличающийся тем, что пациент имеет возраст 0-17 лет, 2-17 лет, 2-6 лет, 6-11 лет, 8-17 лет, 12-17 лет, 2 года или более, 6 лет или более, или 12 лет или более.
53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что возраст пациента составляет 18 лет или более.
54. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, 46-47, 49-51, 53, отличающийся тем, что пациент представляет собой человека.
55. Способ по любому из пп. 1-3, 7-10, 12, 15, 16, 18, 24-35, 46-47, 49-51, 53, отличающийся тем, что биологический образец выбран из крови, сыворотки, плазмы и мононуклеоцитов периферической крови (PBMC).
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что биологический образец представляет собой PBMC.
57. Применение набора для измерения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, в биологическом образце, полученном от пациента с астмой или пациента с респираторным заболеванием, для стратификации/классификации пациентов с астмой на имеющих высокую вероятность наличия чувствительности и низкую вероятность наличия чувствительности к терапевтическому лечению ингибитором пути TH2.
58. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, CCL23, HSD3B7, SORD, CACNG6, MGAT3, SLC47A1 и ABTB2.
59. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из MEIS2, LGALS12, IDO1, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, CACNG6 и GPR44.
60. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CCL23, IDO1, HSD3B7 и CACNG6.
61. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CCL23, IDO1 и CACNG6.
62. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или трех маркеров, выбранных из HSD3B7, SIGLEC8 и GPR44.

63. Применение по п. 57, отличающееся тем, что набор предназначен для определения уровня, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух, по меньшей мере, трех или четырех маркеров, выбранных из SIGLEC8, CCL23, CACNG6 и GPR44.

64. Применение по любому из пп. 57-63, отличающееся тем, что применение набора включает:

- а) измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного маркера в образце, полученном от пациента с астмой;
- б) сравнение уровня, по меньшей мере, одного маркера, определенного на этапе а), с контрольным уровнем; и
- с) отнесение указанного пациента к категории чувствительного или не чувствительного на основе сравнения, проведенного на этапе б).

65. Применение по п. 64, отличающееся тем, что контрольный уровень представляет собой медианный уровень соответствующего маркера в контрольной популяции.

66. Применение по п. 64, отличающееся тем, что если уровень, по меньшей мере, одного маркера превышает контрольный уровень, пациента относят к категории обладающих чувствительностью.

67. Применение по п. 64, отличающееся тем, что если уровень, по меньшей мере, одного маркера превышает контрольный уровень, пациент является положительным по эозинофильному воспалению (EIP).

68. Применение по п. 67, отличающееся тем, что если пациент имеет статус EIP, применение включает выбор терапии, включающей ингибитор пути TH2.

69. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, отличающееся тем, что пациент страдает астмой в степени от умеренной до тяжелой.

70. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, отличающееся тем, что измерение уровней мРНК, по меньшей мере, одного маркера включает амплификацию.

71. Применение по п. 70, отличающееся тем, что измерение уровней мРНК, по меньшей мере, одного маркера включает количественную ПЦР.

72. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, отличающееся тем, что астма или респираторное расстройство не контролируется кортикостероидом.

73. Применение по п. 72, отличающееся тем, что кортикостероид представляет собой ингаляционный кортикостероид.

74. Применение по п. 73, отличающееся тем, что ингаляционный кортикостероид представляет собой Qvar®, Pulmicort®, Symbicort®, Aerobid®, Flovent®, Flonase®, Advair® или Azmacort®.

75. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, отличающееся тем, что пациент также подвергается лечению вторым контролирующим средством.

76. Применение по п. 75, отличающееся тем, что второе контролирующее средство представляет собой бронходилататор длительного действия (LABD).

77. Применение по п. 76, отличающееся тем, что LABD представляет собой LABA, LTRA, LAMA, теофиллин или OCS.

78. Применение по п. 76, отличающееся тем, что LABD представляет собой Symbicort®, Advair®, Brovana®, Foradil®, Perforomist™ или Serevent®.

79. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, отличающееся тем, что ингибитор пути TH2 ингибирует представляющие собой мишени ИТК, ВТК, IL-9 (например, MEDI-528), IL-5 (например, меполизумаб, CAS No. 196078-29-2; ресилизумаб), IL-13 (например, IMA-026, IMA-638 (также обозначаемый как анрукинумаб, INN No. 910649-32-0; QAX-576; улавливатель IL4/IL13), тралокинумаб (также обозначаемый как CAT-354, CAS

No. 1044515-88-9); AER-001, ABT-308 (также обозначаемый как гуманизированное 13C5.5 антитело), IL-4 (например, AER-001, улавливатель IL4/IL13), OX40L, TSLP, IL-

25, IL-33 и IgE (например, XOLAIR, QGE-031; MEDI-4212; квилизумаб); и рецепторы, такие как: рецептор IL-9, рецептор IL-5 (например, MEDI-563 (бенрализумаб, CAS No. 1044511-01-4), рецептор-альфа IL-4 (например, AMG-317, AIR-645, дупилумаб), рецептор-альфа-1 IL-13 (например, R-1671) и рецептор-альфа-2 IL-13, OX40, TSLP-R, IL-7R-альфа (корорецептор TSLP), IL17RB (рецептор IL-25), ST2 (рецептор IL-33), CCR3, CCR4, CRTH2 (например, AMG-853, AP768, AP-761, MLN6095, ACT129968), Fc-эпсилон-RI, Fc-эпсилон-RII/CD23 (рецепторы IgE), Flap (например, GSK2190915), Syk-киназа (R-343, PF3526299); CCR4 (AMG-761), TLR9 (QAX-935), или представляет собой мультицитокиновый ингибитор CCR3, IL5, IL3, GM-CSF (например, TPI ASM8).

80. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, отличающееся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой ингибитор пути анти-IL13/IL4 или средство, связывающее IgE.

81. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, отличающееся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IL-13 антитело или анти-IL-13 биспецифическое антитело.

82. Применение по п. 81, отличающееся тем, что анти-IL-13 антитело представляет собой антитело, включающее VH, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 9, 19 и 21, и VL, включающий последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 10, 20 и 22; анти-IL13 антитело, включающее HVRH1, HVRH2, HVRH3, HVRL1, HVRL2 и HVRL3, при этом соответствующие HVR имеют аминокислотную последовательность SEQ ID NO.: 11, SEQ ID NO.: 12, SEQ ID NO.: 13, SEQ ID NO.: 14, SEQ ID NO.: 15 и SEQ ID NO.: 16; или лебрикизумаб.

83. Применение по п. 80, отличающееся тем, что ингибитор пути TH2 представляет собой анти-IgE антитело.

84. Применение по п. 83, отличающееся тем, что анти-IgE антитело представляет собой (i) антитело XOLAIR®, (ii) анти-M1' антитело, включающее переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, при этом переменная тяжелая цепь представляет собой SEQ ID NO: 1, а переменная легкая цепь представляет собой SEQ ID NO: 2, или (iii) анти-M1' антитело, включающее переменную тяжелую цепь и переменную легкую цепь, при этом переменная тяжелая цепь также включает HVR-H1, HVR-H2 и HVR-H3, а переменная легкая цепь также включает HVR-L1, HVR, L2 и HVR-L3, и: (a) HVR-H1 имеет последовательность SEQ ID NO: 3 [GFTFS DYGIA]; (b) HVR-H2 имеет последовательность SEQ ID NO: 4 [AFISDLAYTIYYADTVTG]; (c) HVR-H3 имеет последовательность SEQ ID NO: 5 [ARDNWDAMDY]; (d) HVR-L1 имеет последовательность SEQ ID NO: 6 [RSSQSLVHNNANTYLH]; (e) HVR-L2 имеет последовательность SEQ ID NO: 7 [KVS NRFS]; (f) HVR-L3 имеет последовательность SEQ ID NO: 8 [SQNTLVPWT].

85. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, 82-84, отличающееся тем, что пациент имеет возраст 0-17 лет, 2-17 лет, 2-6 лет, 6-11 лет, 8-17 лет, 12-17 лет, 2 года или более, 6 лет или более, или 12 лет или более.

86. Применение по п. 85, отличающееся тем, что возраст пациента составляет 18 лет или более.

87. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, 82-84, 86, отличающееся тем, что пациент представляет собой человека.

88. Применение по любому из пп. 57-63, 65-68, 71, 73-74, 76-78, 82-84, 86, отличающееся тем, что биологический образец выбран из крови, сыворотки, плазмы и мононуклеоцитов периферической крови (PBMC).

89. Применение по п. 88, отличающееся тем, что биологический образец представляет собой PBMC.

90. Набор для стратификации пациента с астмой или пациента с респираторным

заболеванием, при этом набор включает:

а) реагенты для измерения уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере,

двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, в образце, полученном от пациента; и

б) инструкции по (i) измерению уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере двух или, по меньшей мере, трех маркеров, (ii) сравнению уровней, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров с контрольным уровнем, и (iii) отнесению указанного пациента к категории имеющих чувствительность или не имеющих чувствительность на основе данного сравнения.

91. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, CCL23, HSD3B7, SORD, CACNG6, MGAT3, SLC47A1 и ABTB2, в образце, полученном от пациента.

92. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из MEIS2, LGALS12, IDO1, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, CACNG6 и GPR44, в образце, полученном от пациента.

93. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CCL23, IDO1, HSD3B7 и CACNG6, в образце, полученном от пациента.

94. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или трех маркеров, выбранных из CCL23, IDO1 и CACNG6, в образце, полученном от пациента.

95. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или трех маркеров, выбранных из HSD3B7, SIGLEC8 и GPR44, в образце, полученном от пациента.

96. Набор по п. 90, отличающийся тем, что набор включает реагенты для измерения уровней мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух, по меньшей мере, трех или четырех маркеров, выбранных из SIGLEC8, CCL23, CACNG6, and GPR44, в образце, полученном от пациента.

97. Набор по любому из пп. 90-96, отличающийся тем, что набор включает вкладыш в упаковку для определения, имеет ли пациент статус EIP или EIN.

98. Набор по любому из пп. 90-96, отличающийся тем, что набор включает вкладыш в упаковку для определения, является ли пациент чувствительным к ингибитору пути TN2.

99. Набор по любому из пп. 90-96, отличающийся тем, что набор также включает вкладыш в упаковку, содержащий информацию по применению по любому из пп. 51-77.

100. Набор по любому из пп. 90-96, дополнительно включающий пустой контейнер для биологического образца.

101. Способ идентификации пациента с астмой или пациента с респираторным заболеванием в качестве вероятно страдающего тяжелыми обострениями, включающий: получение биологического образца от пациента,

измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12, IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44,

MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2,

сравнение уровня мРНК, определенного в образце, с контрольным уровнем,

и

прогнозирование того, что пациент вероятно страдает тяжелыми обострениями, если уровень мРНК, измеренный в образце, является повышенным по сравнению с контрольным уровнем.

102. Способ идентификации пациента с астмой или пациента с респираторным заболеванием в качестве вероятно страдающего тяжелыми обострениями, включающий:

(а) измерение уровня мРНК, по меньшей мере, одного, по меньшей мере, двух или, по меньшей мере, трех маркеров, выбранных из CSF1, MEIS2, LGALS12,

IDO1, THBS4, OLIG2, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, SORD, ASB2, CACNG6, GPR44, MGAT3, SLC47A1, SMPD3, CCR3, CLC, CYP4F12 и ABTB2, в биологическом образце от пациента;

(b) сравнение уровня мРНК, определенного на этапе (а), с контрольным уровнем; и

(с) идентификацию пациента в качестве более вероятно страдающего тяжелыми обострениями, если измеренный на этапе (а) уровень мРНК превышает контрольный уровень.

103. Способ по п. 101 или 102, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает амплификацию.

104. Способ по п. 103, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает количественную ПЦР.

105. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что измерение уровней мРНК включает амплификацию мРНК и детектирование амплифицированного продукта, что обеспечивает измерение уровня мРНК.

106. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что контрольный уровень представляет собой медианный уровень соответствующего маркера в контрольной популяции.

107. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из CSF1, MEIS2, CCL23, HSD3B7, SORD, CACNG6, MGAT3, SLC47A1 и ABTB2.

108. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из MEIS2, LGALS12, IDO1, ALOX15, SIGLEC8, CCL23, PYROXD2, HSD3B7, CACNG6 и GPR44.

109. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или, по меньшей мере, три маркера выбраны из CCL23, IDO1, HSD3B7 и CACNG6.

110. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или три маркера выбраны из CCL23, IDO1 и CACNG6.

111. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два или три маркера выбраны из HSD3B7, SIGLEC8 и GPR44.

112. Способ по любому из пп. 101, 102, 104, отличающийся тем, что, по меньшей мере, один, по меньшей мере, два, по меньшей мере, три или четыре маркера выбраны из SIGLEC8, CCL23, CACNG6 и GPR44.

RU 2016119425 A

RU 2016119425 A