201739470

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201739470 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：106115289 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K45/06 (2006.01)* *A61K31/4709 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2016/05/10 美國 62/334,322

(71)申請人：庫拉腫瘤技術股份有限公司 (美國) KURA ONCOLOGY, INC. (US)
美國

(72)發明人：蓋伯塔 安東尼歐 GUALBERTO, ANTONIO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：2 共 115 頁

(54)名稱

以法呢基轉移酶(FARNESYLTRANSFERASE)抑制劑治療骨髓發育不良症候群之方法

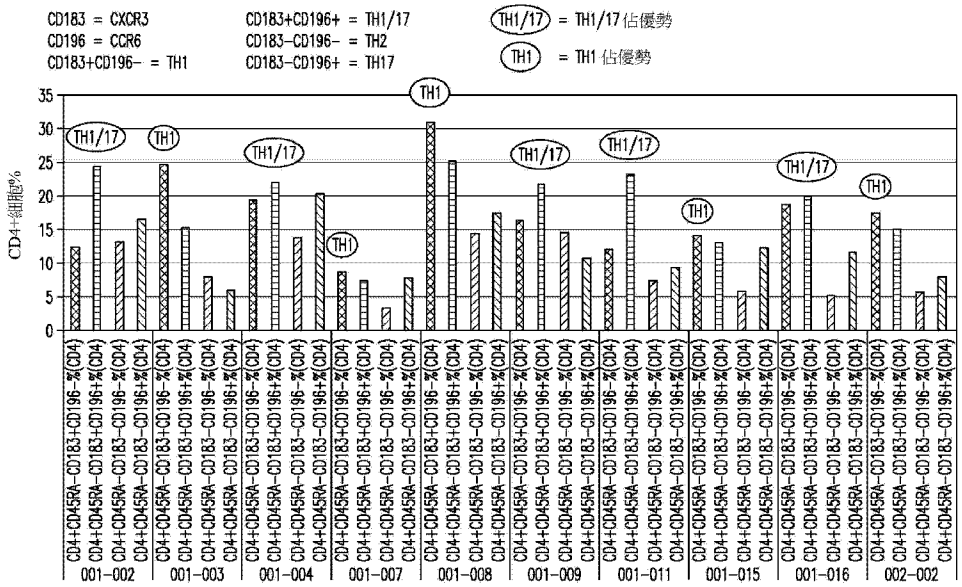
METHODS OF TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於分子生物學、細胞生物學及癌症生物學之領域。具體而言，本發明係關於以法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor；FTI)治療骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome；MDS)之方法，其包括基於 Th1/Th2 平衡及其他特性確定個體是否有可能對該 FTI 治療有反應。

The present invention relates to the field of molecular biology, cell biology, and cancer biology. Specifically, the present invention relates to methods of treating myelodysplastic syndrome (“MDS”) with a farnesyltransferase inhibitor (FTI) that include determining whether the subject is likely to be responsive to the FTI treatment based on the Th1/Th2 balance and additional characteristics.

指定代表圖：


CD183 = CXCR3
CD196 = CCR6
CD183+CD196− = TH1
CD183+CD196+ = TH1/17
CD183−CD196− = TH2
CD183−CD196+ = TH17
TH1/17 = TH1/17佔優勢
TH1 = TH1 佔優勢
CD4+細胞%
001−002
001−003
001−004
001−007
001−008
001−009
001−011
001−015
001−016
002−002

【圖 1】

201739470
專利案號：106115289
申請日：106/05/09
IPC分類：A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以法呢基轉移酶(FARNESYLTRANSFERASE)抑制劑治療骨髓發育不良症候群之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

【中文】

本發明係關於分子生物學、細胞生物學及癌症生物學之領域。具體而言，本發明係關於以法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor；FTI)治療骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome；MDS)之方法，其包括基於Th1/Th2平衡及其他特性確定個體是否有可能對該FTI治療有反應。

【英文】

The present invention relates to the field of molecular biology, cell biology, and cancer biology. Specifically, the present invention relates to methods of treating myelodysplastic syndrome ("MDS") with a farnesyltransferase inhibitor (FTI) that include determining whether the subject is likely to be responsive to the FTI treatment based on the Th1/Th2 balance and additional characteristics.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以法呢基轉移酶(FARNESYLTRANSFERASE)抑制劑治療骨髓發育不良症候群之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING MYELODYSPLASTIC SYNDROME WITH FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於分子生物學、細胞生物學及癌症生物學之領域。

【先前技術】

將患者群體分層以改良治療反應率在癌症患者之臨床管理中愈來愈有價值。法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor；FTI)係用於治療癌症(例如骨髓發育不良症候群(「MDS」)之治療劑。然而，患者對FTI治療反應不同。因此，預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法或選擇MDS患者進行FTI治療之方法代表未滿足之需要。本發明之方法及組合物滿足該等需要且提供其他相關優點。

【發明內容】

本文中提供治療個體之MDS之方法，其包括向以Th1佔優勢為特徵之個體投與治療有效量之FTI。本文中亦提供預測患有MDS之個體對於FTI治療之反應性之方法、選擇MDS患者進行FTI治療之方法、使MDS患者分層進行FTI治療之方法及增加MDS患者群體對於FTI治療之反應性之方法。在一些實施例中，方法包括在向個體投與FTI之前分析來自患有MDS之個體之樣品以確定Th1/Th2平衡。方法可進一步包括向以Th1佔優

勢為特徵之個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢(tipifarnib)。

在一些實施例中，來自個體之樣品可係腫瘤活體組織切片或體液樣品。在一些實施例中，樣品可係全血樣品、部分純化之血液樣品、外周血樣品、血清樣品、細胞樣品或淋巴結樣品。在一些實施例中，樣品可係外周血單核細胞(PBMC)。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞之基因印記之表現程度，其中若樣品中之表現程度高於基因印記之參考程度，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。

Th1細胞之基因印記可選自由以下組成之群：TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12及其任何組合。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定Th1細胞之至少兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種基因印記之表現程度。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中TBX21之表現程度，且若樣品中之TBX21表現程度高於TBX21之參考程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th2細胞之基因印記之表現程度及Th1基因印記之表現程度對Th2基因印記之表現程度之比率，其中若該比率高於參考比率，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。Th2細胞之基因印記可係GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13或其任何組合。在一些實施例中，方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中GATA3之表現程度。

在一些實施例中，本文中提供治療MDS之方法，其包括測定來自患

有MDS之個體之樣品中TBX21及GATA3之表現程度，且若TBX21表現程度對GATA3表現程度之比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中基因印記之mRNA含量。在一些實施例中，基因印記之mRNA含量係藉由以下來測定：聚合酶鏈式反應(PCR)、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中基因印記之蛋白質含量。在一些實施例中，基因印記之蛋白質含量可藉由以下來測定：免疫組化(IHC)分析、免疫印漬(IB)分析、免疫螢光(IF)分析、流式細胞術(FACS)或酶聯免疫吸附分析(ELISA)。IHC分析可係蘇木素-伊紅染色。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括分析來自患有MDS之個體之樣品中之細胞構成，其中若樣品之Th1細胞多於Th2細胞，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若來自個體之樣品之Th1細胞多於Th2細胞，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括確定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率。在一些實施例中，參考比率可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、75或100。在一些實施例中，來自患有MDS之個體之樣品中至少20%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括確定樣品中至少

20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之細胞係Th1細胞。

在一些實施例中，樣品中之Th1細胞係藉由IHC分析或FACS來鑑別。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括分析來自患有MDS之個體之樣品中之細胞介素譜，其中若在樣品中檢測出Th1細胞介素(即，Th1細胞相關之細胞介素)，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若在來自個體之樣品中檢測出Th1細胞介素，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞介素可係IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，Th1細胞介素可係IFN-γ。

在一些實施例中，方法進一步包括分析樣品中之Th2細胞介素(即，Th2細胞相關之細胞介素)，其中若樣品中不存在Th2細胞介素，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若在來自個體之樣品中未檢測到Th2細胞介素，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。Th2細胞介素可係IL-4、IL5、IL-13或其任何組合。在一些實施例中，Th2細胞介素可係IL-4。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞介素之含量，其中若樣品中Th1細胞介素之含量高於參考含量，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若來自個體之樣品中Th1細胞介素之含量高於參考含量，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞介素可係IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，Th1

細胞介素可係IFN-γ。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定樣品中Th2細胞介素之含量，其中若Th2細胞介素之含量低於參考含量，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若來自個體之樣品中Th2細胞介素之含量低於參考含量，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。Th2細胞介素可係IL-4、IL5、IL-13或其任何組合。在一些實施例中，Th2細胞介素可係IL-4。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞介素之含量對Th2細胞介素之含量之比率，且其中若該比率高於參考比率，則確定個體係以Th1佔優勢為特徵。在一些實施例中，若來自個體之樣品中Th1細胞介素之含量對Th2細胞介素之含量之比率高於參考比率，則本文中所提供之方法包括向患有MDS之個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞介素可係IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12或其任何組合。Th2細胞介素可係IL-4、IL5、IL-13或其任何組合。在一些實施例中，Th1細胞介素係IFN-γ且Th2細胞介素係IL-4。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括藉由RT-PCR、微陣列、流式微珠陣列、ELISA或細胞內細胞介素染色(ICS)來分析來自患有MDS之個體之樣品中之細胞介素譜。在一些實施例中，樣品係血清樣品。

在一些實施例中，本文中所提供之以FTI治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法、預測患有MDS之個體對於FTI治療之反應性之方法、選擇MDS患者進行FTI治療之方法、使MDS患者分層進行FTI治療之方法及增加MDS患者群體對於FTI治療之反應性之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中選自由以下組成之群之額外基因印記之表現程

度：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2，其中若樣品中額外基因印記之表現程度高於參考表現程度，則預測個體有可能對FTI治療有反應或投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，額外基因印記係KIR2DS2、KIR2DS5、GZMM或其任何組合。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中KIR2DS2之表現程度對KIR2DL2之表現程度之比率(「KIR2DS2/ KIR2DL2比率」)，其中若樣品中之KIR2DS2/ KIR2DL2比率高於參考比率，則預測該個體有可能對FTI治療有反應，或投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中KIR2DS5之表現程度對KIR2DL5之表現程度之比率(「KIR2DS5/ KIR2DL5比率」)，其中若樣品中之KIR2DS5/ KIR2DL5比率高於參考比率，則預測該個體有可能對FTI治療有反應，或投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中RASGRP1之表現程度。在一些實施例中，若來自患有MDS之個體之樣品中之RASGRP1之表現程度高於參考表現程度，則預測該個體有可能對FTI治療有反應，或投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中RhoA之突變狀態。在一些實施例中，若樣品不具有RhoA突變，則預測患有MDS之個體有可能對FTI治療有反應，或投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，FTI係選自由以下組成之群：替吡法呢、洛那法呢(lonafarnib)、CP-609,754、BMS-214662、L778123、L744823、L739749、R208176、AZD3409及FTI-277。在一些實施例中，FTI係以1-1000 mg/kg體重之劑量投與。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。在一些實施例中，FTI係以200-1200 mg之劑量每天兩次(「b.i.d.」)投與。在一些實施例中，FTI係以600 mg之劑量每天兩次投與。在一些實施例中，FTI係以900 mg之劑量每天兩次投與。在一些實施例中，FTI係以1200 mg之劑量每天兩次投與。在一些實施例中，每天投與FTI達1至7天之時期。在一些實施例中，FTI係以每隔一週投與。在一些實施例中，FTI係在28天治療週期之第1-7天及第15-21天投與。在一些實施例中，治療時期可持續達多至12個月。在一些實施例中，替吡法呢係在28天治療週期之第1-7天及第15-21天以900 mg之劑量每天兩次經口投與。

在一些實施例中，FTI係在輻照之前、期間或之後投與。在一些實施例中，本文中所提供之方法亦包括向個體投與治療有效量之次級活性劑或支持性護理療法。在一些實施例中，次級活性劑係DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞介素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫阻抑劑、皮質類固醇或其藥理學衍生物。在一些實施例中，次級活性劑係DNA低甲基化劑，例如阿紮胞苷(azacitidine)或地西他濱(decitabine)。

【圖式簡單說明】

圖1顯示來自10例診斷為較低風險骨髓發育不良症候群之入選替吡法呢之臨床研究中之患者之流式細胞術數據。如所示，該等患者在試驗治療之前均指示Th1或Th1/17佔優勢，其中5例患者指示為Th1/17佔優勢且5例

指示為Th1佔優勢。

圖2顯示入選替吡法呢之臨床研究中之淋巴瘤患者之血清細胞介素含量之分析。如所示，替吡法呢在具有高TNF-α含量之個體中誘導Th1細胞介素TNF-α之下調。

【實施方式】

本申請案主張2016年5月10日提出申請之美國序列號62/334,322之優先權之權益，該案係以全文引用的方式併入本文中。

如本文中所使用，冠詞「一(a、an)」及「該(the)」係指該冠詞之一個或一個以上之文法受詞。舉例而言，樣品係指一個樣品或兩個或更多個樣品。

如本文中所使用，術語「個體」係指哺乳動物。個體可係人類或非人類哺乳動物，例如狗、貓、牛、馬、小鼠、大鼠、兔或其轉基因物種。該個體可係患者、癌症患者或MDS癌症患者。

如本文中所使用，術語「樣品」係指含有一或多種所關注組份之材料或材料之混合物。來自個體之樣品係指自該個體獲得之樣品，包括在活體內或原位獲得、達到或收集之生物組織或流體來源之樣品。樣品可自含有癌前或癌細胞或組織之個體部位獲得。此等樣品可係(但不限於)自哺乳動物分離之器官、組織、部分及細胞。例示性樣品包括淋巴結、全血、部分純化之血液、血清、骨髓及外周血單核細胞(「PBMC」)。樣品亦可係活體組織切片。例示性樣品亦包括細胞溶解物、細胞培養、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、細胞器、生物流體、血液樣品、尿液樣品、皮膚樣品及諸如此類。

如本文中所使用，術語「分析」樣品係指實施業內公認之分析以關

於樣品之特定性質或特性做出評價。樣品之性質或特性可係(例如)樣品中之細胞類型或樣品中之基因表現程度。

如本文中所使用，術語「治療(treat、treating及treatment)」當參照癌症患者使用時係指降低癌症之嚴重性或阻滯或減緩癌症進展之動作，包括(a) 抑制癌症生長或阻止癌症之發展，及(b)引起癌症消退或使一或多種與癌症之存在相關之症狀延遲或最小化。

如本文中所使用，術語「投與(administer、administering或administration)」係指藉由本文中所闡述之方法或以業內已知之其他方式將化合物或醫藥組合物遞送或引起其遞送至個體體內之動作。投與化合物或醫藥組合物包括開處欲遞送至患者體內之化合物或醫藥組合物。例示性投與形式包括口服劑型，例如錠劑、膠囊、糖漿、懸浮液；可注射劑型，例如靜脈內(IV)、肌內(IM)或腹膜內(IP)；經皮劑型，包括乳霜、凝膠劑、粉末或貼片；經頰劑型；吸入粉末；噴霧劑；懸浮液；及直腸栓劑。

如本文中所使用，術語化合物之「治療有效量」當結合疾病或病症使用時係指足以在該疾病或病症之治療或管控方面提供治療益處或使一或多種與該疾病或病症相關之症狀延遲或最小化之量。化合物之「治療有效量」意指化合物單獨或與其他療法組合使用時將在該疾病或病症之治療或管控方面提供治療益處之量。該術語涵蓋改良總體療法、減少或避免症狀或增強另一治療劑之治療效能之量。該術語亦係指足夠引發研究人員、獸醫、醫師或臨床醫師所尋求之生物分子(例如，蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物學或醫學反應之化合物之量。

如本文中所使用，術語「基因印記」係指在不同細胞類型中差異表

現之基因，且其在細胞中或在樣品中之表現程度可指示細胞之類型或樣品之細胞構成。舉例而言，Th1之基因印記包括(例如) TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12，與其他細胞類型(例如Th2細胞或初始CD4+ T細胞)相比，該等在Th1細胞中相對高度表現。舉例而言，Th2之基因印記包括(例如) GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13，與其他細胞類型(例如Th1細胞或初始CD4+ T細胞)相比，該等在Th2細胞中相對高度表現。若來源未確定之細胞中特定細胞類型之基因印記之表現程度高於參考程度，則可指示該來源未確定之細胞為此特定細胞類型。舉例而言，若來源未確定之細胞中Th1之基因印記(例如TBX21)之表現程度高於參考程度，則指示該細胞係Th1細胞。具有來源未確定之細胞群體之樣品中Th1之基因印記(例如TBX21)之表現程度可指示該細胞群體中Th1細胞之百分比。

如本文中所使用，術語「表現(express或expression)」當結合基因使用時係指由基因攜帶之資訊作為表型而顯現之過程，包括將基因轉錄為信使RNA (mRNA)，隨後將mRNA分子轉譯為多肽鏈並將其組裝為最終蛋白質。

如本文中所使用，術語基因之「表現程度」係指基因之表現產物之量或累積，例如基因之RNA產物之量(基因之RNA量)或基因之蛋白質產物之量(基因之蛋白質含量)。基因可係與特定細胞類型相關之基因印記。若基因具有一個以上之等位基因，則除非另有規定，否則基因之表現程度係指此基因之所有現有等位基因之表現產物之總累積量。舉例而言，除非另有規定，否則KIR2DL5之表現程度係指KIR2DL5A及KIR2DL5B兩者之總表現程度。

如本文中所使用，術語「參考」當結合可量化值使用時係指可用於確定如樣品中所量測之值之顯著性之預定值。

如本文中所使用，術語「參考表現程度」係指基因之預定表現程度，其可用於確定該基因在細胞中或樣品中之表現程度之顯著性。基因可係與特定細胞類型相關之基因印記。基因之參考表現程度可係由熟習此項技術者所測定之該基因在參考細胞中之表現程度。舉例而言，Th1細胞之基因印記(例如TBX21)之參考表現程度可係其在初始CD4+ T細胞中之平均表現程度。因此，可確定Th1細胞之基因印記(例如TBX21)在來源未確定之細胞中之表現程度，若其高於該基因印記在初始CD4+ T細胞中之平均表現程度，則指示該細胞係Th1細胞。基因之參考表現程度亦可係熟習此項技術者藉助統計分析各種樣品細胞群體中該基因之表現程度所確定之截止值。舉例而言，藉由分析TBX21在具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90% Th1細胞之樣品細胞群體中之表現程度，熟習此項技術者可確定作為TBX21之參考表現程度之截止值，其可用於指示Th1細胞在構成未知之細胞群體中之百分比。舉例而言，TBX21之參考表現程度可由熟習此項技術者藉由上文所提及之分析來預先確定，且因此，然後可確定TBX21在構成未知之細胞群體中之表現程度，若其高於預定參考表現程度，則可指示該細胞群體具有(例如)至少50% (60%、70%、80%或90%)之Th1細胞。

如本文中結合兩個基因之表現程度所使用之術語「參考比率」係指熟習此項技術者預先確定之比率，其可用於確定該兩個基因在細胞中或樣品中之含量比率之顯著性。兩個基因可係與兩個不同細胞類型相關之兩種基因印記。兩個基因之表現程度之參考比率可為由熟習此項技術者所測定

之該兩個基因在參考細胞中之表現程度之比率。舉例而言，TBX21 (Th1細胞之基因印記)與GATA3 (Th2細胞之基因印記)之表現程度之參考比率可為該兩個基因在初始CD4+ T細胞中之表現程度之平均比率。因此，若該兩個基因在來源未確定之細胞中之表現程度之比率高於參考比率，則指示該細胞係Th1細胞。參考比率亦可係熟習此項技術者藉助統計分析各種樣品細胞群體中兩個基因之表現程度之比率所確定之截止值。舉例而言，藉由分析具有至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%之Th1細胞之樣品細胞群體中TBX21之表現程度對GATA3之表現程度之比率，熟習此項技術者可確定作為參考比率之截止值，其可用於指示Th1細胞在構成未知之細胞群體中之百分比。舉例而言，熟習此項技術者可藉由上文所提及之分析預先確定參考比率，且因此，若構成未知之細胞群體中TBX21之表現程度對GATA3之表現程度之比率高於預定參考比率，則可指示該細胞群體具有(例如)至少50% (60%、70%、80%或90%)之Th1細胞。

如本文中所使用，術語「反應性」或「反應」當結合治療使用時係指治療在減輕或減少所治療疾病之症狀方面之有效性。舉例而言，若在此患者中FTI治療有效抑制癌症生長或阻止癌症之發展、引起癌症消退或使一或多種與癌症之存在相關之症狀延遲或最小化，則癌症患者對FTI治療有反應。

癌症患者對特定治療之反應性可表徵為完全或部分反應。「完全反應」或「CR」係指不存在臨床上可檢測之疾病，其中先前異常之放射照相研究、淋巴結及腦脊髓液(CSF)或異常之單株蛋白質量測值變為正常。「部分反應」或「PR」係指在不存在新病灶之情形下，所有可量測之腫

瘤負荷(即，個體中所存在之惡性細胞之數量或腫瘤團塊之量測體積或異常單株蛋白質之量)之至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%降低。

熟習此項技術者將理解，用於界定CR、PR或其他患者對治療之反應程度之臨床標準可針對不同亞型之癌症而有所變化。舉例而言，對於造血性癌症而言，對特定治療有「反應」之患者可定義為具有完全反應(CR)、部分反應(PR)或血液學改良(HI)之患者(Lancet等人，*Blood* 2:2 (2006))。HI可定義為任何淋巴結胚細胞計數少於5%或淋巴結胚細胞減少至少一半。另一方面，對特定治療「無反應」之患者可定義為患有進展性疾病(PD)或穩定性疾病(SD)之患者。進展性疾病(PD)可定義為淋巴結或循環胚細胞%自基線增加>50%或循環胚細胞之新出現(在至少2個連續場合)。穩定性疾病(SD)可定義為不滿足CR、PR、HI或PD準則之任何反應。

如本文中所使用，術語「可能性」係指事件之機率。當滿足條件時，個體「有可能」對特定治療有反應意味著當滿足條件時個體對特定治療有反應之機率高於條件未滿足時之機率。與不滿足特定條件之個體相比，滿足該條件之個體對特定治療有反應之機率可高(例如) 5%、10%、25%、50%、100%、200%或更多。舉例而言，患有MDS之個體在該個體以Th1佔優勢為特徵時「有可能」對FTI治療有反應意味著在以Th1佔優勢為特徵之個體中個體對FTI治療有反應之機率與不以Th1佔優勢為特徵之個體相比高5%、10%、25%、50%、100%、200%或更多。對於另一實例，當來自個體之樣品中TBX21之表現程度高於TBX21之參考表現程度時該個體「有可能」對替吡法呢治療有反應意味著在其樣品之TBX21之

表現程度高於參考表現程度之個體中個體對替吡法呢治療有反應之機率與TBX21之表現程度不高於同一參考表現程度之個體相比高5%、10%、25%、50%、100%、200%或更多。

MDS係指一組具有增殖性及發育不良兩者表型之血液及骨髓病症。MDS之特徵可在於骨髓(cellular marrow)之形態學及成熟受損(骨髓形成不良(dysmyelopoiesis))、無效的血球產生或造血(導致低血球計數或血球減少症)及由於無效的血球產生所致之進展為急性骨髓性白血病之高風險。參見The Merck Manual 953 (第17版，1999)及List等人，1990, *J Clin. Oncol.* 8:1424。

MDS可端視於至少以下各項而分為多種亞型：1) 骨髓或血液中是否存在增加數量之胚細胞及髓或血液中該等胚細胞所佔百分比；2) 髓是否僅在一種類型之血球(單系發育不良)或在一種以上類型之血球(多系發育不良)中顯示異常生長(發育不良)；及3) 髓細胞中是否存在染色體異常，且若存在，為何種類型之異常。MDS亦可基於癌細胞之表面標記物分類。根據世界衛生組織，MDS亞型包括難治性血球減少症伴單系發育不良(RCUD)，亦稱為難治性貧血、難治性嗜中性球減少症或難治性血小板減少症；難治性貧血伴環形鐵粒幼紅血球增多(Refractory anemia with ring sideroblasts, RARS)；難治性血球減少症伴多系發育不良(RCMD)，若存在多系發育不良及環形鐵粒幼紅血球兩者，則其包括RCMD-RS；難治性貧血伴胚細胞-1增多(RAEB-1)及難治性貧血伴胚細胞-2增多(RAEB-2) (該等亞型意味著患者在其髓中具有至少5% (RAEB-1)或至少10% (RAEB-2)但少於20%之胚細胞)；與染色體5之孤立性異常[del(5q)]相關之MDS；及不可歸類之MDS (MDS-U)。

作為一組具有顯著發病率及死亡率之造血幹細胞惡性病，MDS係高度異質性疾病，且症狀之嚴重度及疾病進展在患者中可變化很大。目前用於評估風險分層及治療選擇之標準臨床工具係經修訂之國際預後評分系統(International Prognostic Scoring System)或IPSS-R。基於細胞遺傳學評估、骨髓中胚細胞(未分化之血球)之百分比、血紅素含量及血小板及嗜中性球計數，IPSS-R將患者分為五個風險組(極低、低、中等、高、極高)。WHO亦建議按del (5q)異常使MDS患者分層。

根據ACS，在美國，MDS之年發病率為大約13,000例患者，其中大多數為60歲或以上。大約75%之患者(約10,000例)屬極低、低及中等之IPSS-R風險類別或統稱為較低風險MDS。自體免疫性可在較低風險MDS之發病中起作用。

最初之造血幹細胞損傷可來自(例如但不限於)以下之原因：細胞毒性化學療法、放射、病毒、化學暴露及遺傳傾向性。選殖突變在骨髓中佔優，阻抑健康幹細胞。在MDS之早期階段，血球減少症之主要原因在於程式性細胞死亡(細胞凋亡)增加。隨著疾病進展並轉化為白血病，基因突變很少發生且白血病細胞增殖超過健康髓。疾病病程不同，其中有些病例表現為無痛性疾病而其他病例則以極短之臨床病程表現為侵襲性，轉化為急性形式之白血病。

國際血液學家組(法國-美國-英國(FAB)合作組)將MDS病症分類為五個亞組，將其與AML區分開來。*The Merck Manual* 954 (第17版，1999)；Bennett J. M.等人，*Ann. Intern. Med.* 1985年10月, 103(4): 620-5；及Besa E. C.，*Med. Clin. North Am.* 1992年5月, 76(3): 599-617。在所有亞型中均發現患者骨髓細胞中之潛在三系發育不良變化。

存在兩個亞組之特徵為骨髓中骨髓胚細胞為5%或更少之難治性貧血：(1) 難治性貧血(RA)；及(2) RA伴環形鐵粒幼紅血球增多(RARS)，形態學上定義為15%紅血球伴有異常之環形鐵粒幼紅血球，反映粒線體中鐵累積異常。兩者均具有延長之臨床病程且進展為急性白血病之發生率較低。Besa E. C.，*Med. Clin. North Am.* 1992年5月, 76(3): 599-617。

存在兩個骨髓胚細胞大於5%之難治性貧血亞組：(1) RA伴胚細胞增多(RAEB)，界定為6-20%之骨髓胚細胞，及(2)轉變中之RAEB (RAEB-T)，伴有21-30%之骨髓胚細胞。骨髓胚細胞之百分比愈高，臨床病程愈短且疾病愈接近急性骨髓性白血病。患者自早期至更晚期階段之轉變指示該等亞型僅為疾病階段，而非不同之實體。患有伴三系發育不良及大於30%骨髓胚細胞之MDS之進展至急性白血病之老年患者通常認為具有差的預後，此乃因其對化學療法之反應率低於初發急性骨髓性白血病患者。最難以分類之第五種類型之MDS係CMML。此亞型可具有任何百分比之骨髓胚細胞，但呈現1000/dL或更多之單核球增多症。其可與脾腫大相關。此亞型與骨髓增生性病症重疊且可具有中等臨床病程。其與特徵為陰性Ph染色體之經典CML有區別。

MDS主要係老年人疾病，其中中值發病係在生命之第七世代。該等患者之中值年齡為70-75歲，年齡範圍為自生命之第三世代早期至老至80歲或以上。該症候群可在任何年齡群組中發生，包括兒科群體。75%之MDS患者處於高感染風險中，需要定期輸血且通常生活品質較差。約25%之MDS患者轉變為AML。

在有或沒有放射療法之情形下，在以烷基化劑治療惡性病中倖存之患者發生MDS或繼發性急性白血病之發病率高。約60-70%之患者不具有

明顯MDS暴露或原因，其分類為主要MDS患者。

MDS之治療基於在疾病過程之特定時期佔優之疾病之階段及機制。骨髓移植已用於預後不良或晚期MDS之患者中。Epstein及Slease，1985, *Surg. Ann.* 17:125。治療MDS之另一方法係使用造血生長因子或細胞介素以刺激受體中血球發育。Dexter，1987, *J. Cell Sci.* 88:1；Moore，1991, *Annu. Rev. Immunol.* 9:159；及Besa E. C.，*Med. Clin. North Am.* 1992年5月, 76(3): 599-617。使用免疫調節化合物治療MDS闡述於美國專利第7,189,740號中，該專利之全部內容係以引用的方式併入本文中。

治療選項分為三個類別，包括支持性護理、低強度及高強度療法。支持性護理包括使用紅血球及血小板轉輸及造血細胞介素(例如紅血球生成刺激劑)或群落刺激因子以改良血球計數。低強度療法包括低甲基化劑，例如氮胞苷(Vidaza®)及地西他濱(Dacogen®)；生物反應調節劑，例如雷利竇邁(lenalidomide，Revlimid®)；及免疫阻抑治療，例如環孢素A或抗胸腺細胞球蛋白。高強度療法包括化學治療劑(例如伊達比星(idarubicin)、氮胞苷、氟達拉濱(fludarabine)及托泊替康(topotecan))及造血幹細胞移植或HSCT。

國家綜合癌症網絡(National Comprehensive Cancer Network或NCCN)指南建議較低風險患者(IPSS-R分組極低、低、中等)接受主要治療目標為血液學改良(hematologic improvement或HI)之支持性護理或低強度療法。NCCN指南建議較高風險之患者(IPSS-R分組高、極高)接受以高強度療法之更積極之治療。在一些情形下，高風險患者不能耐受化學療法，且可選擇較低強度之方案。儘管目前有可獲得之治療，但很大一部分MDS患者缺少有效療法且NCCN指南建議臨床試驗作為額外之治療選項。

MDS之治療仍係高度未滿足之需求，需要開發新穎療法。

T細胞可基於功能分為三個主要群組：細胞毒性T細胞、輔助性T細胞(Th)及調節性T細胞(Treg)。標記物在細胞表面上之差異表現以及其不同之細胞介素分泌譜為T細胞之多種多樣性質及功能提供有價值之線索。舉例而言，CD8+細胞毒性T細胞藉助釋放穿孔蛋白、顆粒酶及顆粒溶解素破壞受感染之靶細胞，而CD4+ T輔助細胞具有極少之細胞毒性活性並分泌作用於其他白血球(例如B細胞、巨噬細胞、嗜酸性球或嗜中性球)上之細胞介素以清除病原體。Treg藉由若干機制阻抑T細胞功能，包括結合至效應T細胞亞群及防止其細胞介素之分泌。

輔助性T細胞可進一步分類為不同種類，包括(例如) Th1、Th2、Th9、Th17及Tfh細胞。Th17細胞產生Th1細胞。雜合Th1/17細胞展現Th1及Th17亞群之組合表型，並與Th1細胞共享相同之基因印記(例如CXCR3)。如本文中所使用，Th1/17細胞視為Th1細胞之亞群，且Th1佔優勢包括Th1/17佔優勢。CD4+ T細胞分化為Th1及Th2效應細胞分別主要由轉錄因子TBX21 (T-Box蛋白質21；T-bet)及GATA3 (GATA3)控制。TBX21及GATA3兩者均係為T輔助性(Th)細胞中基因表現譜之主調節子之轉錄因子，其分別使得Th極化偏移至Th1及Th2分化途徑。因此，Th1細胞之特徵在於TBX21及由TBX21活化之靶標基因之高表現程度及GATA3及由GATA3活化之基因之低表現程度。相反，Th2細胞之特徵在於GATA3及由GATA3活化之靶標基因之高表現程度及TBX21及由TBX21活化之基因之低表現程度。

以下提供人類TBX21之例示性胺基酸序列及對應編碼核酸序列(基因庫：NM_013351.1 GI:7019548)：

MGIVEPGCGDMLTGTEPMPGSDEGRAPGADPQHRYFYPEPGAQDAD
ERRGGGSLGSPYPGGALVPAPPSRFLGAYAYPPRPQAAGFPGAGESF
PPPADAEGYQPGEGYAAPDPRAGLYPGPREDYALPAGLEVSGKLRV
ALNNHLLWSKFNQHQTEMIITKQGRRMFPFLSFTVAGLEPTSHYRMF
VDVVLVDQHHWRYQSGKWVQCGKAEGSMPGNRLYVHPDSPNTGA
HWMRQEVSFGKLKLTNNKGASNNVTQMIVLQSLHKYQPRLHIVEVN
DGEPEAACNASNTHIFTFQETQFIAVTAYQNAEITQLKIDNNPFAKGF
RENFESMYTSVDTSIPSPPGPNCQFLGGDHYSPLLPNQYPVPSRFYPD
LPGQAKDVVPQAYWLGAPRDHSYEAEFRAVSMKPAFLPSAPGPTMS
YYRGQEVLAPGAGWPVAPQYPPKMGPASWFRPMRTLPMEPGPGGS
EGRGPEDQGPPLVWTEIAPIRPESSDSGLGEGDSKRRRVSPYPSSGDS
SSPAGAPSPFDKEAEGQFYNYFPN (SEQ ID NO:1)

ATGGGCATCG TGGAGCCGGG TTGCGGAGAC ATGCTGACGG
GCACCGAGCC GATGCCGGGG AGCGACGAGG GCCGGGCGCC
TGGCGCCGAC CCGCAGCACC GCTACTTCTA CCCGGAGCCG
GGCGCGCAGG ACGCGGACGA GCGTCGCGGG GGCGGCAGCC
TGGGGTCTCC CTACCCGGGG GGCGCCTTGG TGCCCGCCCC
GCCGAGCCGC TTCCTTGGAG CCTACGCCTA CCCGCCGCGA
CCCCAGGCGG CCGGCTTCCC CGGCGCGGGC GAGTCCTTCC
CGCCGCCCGC GGACGCCGAG GGCTACCAGC CGGGCGAGGG
CTACGCCGCC CCGGACCCGC GCGCCGGGCT CTACCCGGGG
CCGCGTGAGG ACTACGCGCT ACCCGCGGGA CTGGAGGTGT
CGGGGAAACT GAGGGTCGCG CTCAACAACC ACCTGTTGTG

GTCCAAGTTT AATCAGCACC AGACAGAGAT GATCATCACC

AAGCAGGGAC GGCGGATGTT CCCATTCCTG TCATTTACTG

TGGCCGGGCT GGAGCCCACC AGCCACTACA GGATGTTTGT

GGACGTGGTC TTGGTGGACC AGCACCACTG GCGGTACCAG

AGCGGCAAGT GGGTGCAGTG TGGAAAGGCC GAGGGCAGCA

TGCCAGGAAA CCGCCTGTAC GTCCACCCGG ACTCCCCCAA

CACAGGAGCG CACTGGATGC GCCAGGAAGT TTCATTTGGG

AAACTAAAGC TCACAAACAA CAAGGGGGCG TCCAACAATG

TGACCCAGAT GATTGTGCTC CAGTCCCTCC ATAAGTACCA

GCCCCGGCTG CATATCGTTG AGGTGAACGA CGGAGAGCCA

GAGGCAGCCT GCAACGCTTC CAACACGCAT ATCTTTACTT

TCCAAGAAAC CCAGTTCATT GCCGTGACTG CCTACCAGAA

TGCCGAGATT ACTCAGCTGA AAATTGATAA TAACCCCTTT

GCCAAAGGAT TCCGGGAGAA CTTTGAGTCC ATGTACACAT

CTGTTGACAC CAGCATCCCC TCCCCGCCTG GACCCAACTG

TCAATTCCTT GGGGGAGATC ACTACTCTCC TCTCCTACCC

AACCAGTATC CTGTTCCCAG CCGCTTCTAC CCCGACCTTC

CTGGCCAGGC GAAGGATGTG GTTCCCCAGG CTTACTGGCT

GGGGGCCCCC CGGGACCACA GCTATGAGGC TGAGTTTCGA

GCAGTCAGCA TGAAGCCTGC ATTCTTGCCC TCTGCCCCTG

GGCCCACCAT GTCCTACTAC CGAGGCCAGG AGGTCCTGGC

ACCTGGAGCT GGCTGGCCTG TGGCACCCCA GTACCCTCCC

AAGATGGGCC CGGCCAGCTG GTTCCGCCCT ATGCGGACTC

TGCCCATGGA ACCCGGCCCT GGAGGCTCAG AGGGACGGGG ACCAGAGGAC CAGGGTCCCC CCTTGGTGTG GACTGAGATT GCCCCCATCC GGCCGGAATC CAGTGATTCA GGACTGGGCG AAGGAGACTC TAAGAGGAGG CGCGTGTCCC CCTATCCTTC CAGTGGTGAC AGCTCCTCCC CTGCTGGGGC CCCTTCTCCT TTTGATAAGG AAGCTGAAGG ACAGTTTTAT AACTATTTTC CCAACTGA (SEQ ID NO:2)

因此，Th1細胞及Th2細胞可藉由表現TBX21及TBX21活化之基因(例如STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12)或GATA3及GATA3活化之基因(例如CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13)來分類。Th1細胞及Th2細胞亦可藉由(例如)在細胞表面上表現不同蛋白質(亦稱為具有不同表面特徵)來分類。舉例而言，Th1細胞在其表面上表現CXCR3，而Th2細胞表現CCR4。Th1細胞及Th2細胞亦藉由(例如)分泌因應抗原刺激之不同特異性細胞介素來分類。Th1細胞主要產生干擾素(IFN)-γ、腫瘤壞死因子(TNF)-α及介白素(IL)-2，而Th2細胞主要產生IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13。由每一Th亞群產生之細胞介素傾向於既刺激該Th亞群產生且又抑制另一Th亞群發育。舉例而言，由Th1細胞產生之IFN-γ具有既刺激Th1發育且又抑制Th2發育之雙重效應。Th2分泌之IL-10具有相反效應。兩個輔助性T細胞種類亦因其產生之免疫反應之類型而不同。雖然Th1細胞傾向於產生針對細胞內寄生生物(例如細菌及病毒)之反應，但Th2細胞產生針對蠕蟲及其他細胞外寄生生物之免疫反應。

MDS患者可基於其Th1/Th2平衡進行分類。特定而言，一些MDS患者之特徵在於Th1佔優勢。Th1佔優勢之特徵為Th1對Th2細胞之比率高且

TBX21 (t-bet)及相關靶標基因之表現高，而Th2佔優勢之特徵為Th2對Th1細胞之比率高且GATA3及相關靶標基因之表現高。在其他Th2-或Th1-相關之轉錄物中亦富含與該等轉錄因子之高表現相關之分子印記。來自以Th1佔優勢(例如TBX21過表現)為特徵之MDS患者之樣品亦可具有細胞毒性譜，其特徵在於表現與細胞毒性活性相關之基因，例如GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β及KIR分子(包括(例如)KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2)。

本文中提供選擇患有MDS之個體進行以FTI治療之方法。本文中所提供之方法部分係基於以下發現：以Th1佔優勢為特徵之患有MDS之患者對FTI治療更有反應，且FTI之臨床益處與MDS中Th1/Th2平衡相關之某些基因印記之表現程度相關。具體而言，本文中所提供之方法係基於以下發現：以Th1佔優勢為特徵之患者有可能對FTI治療有反應，且選擇以Th1佔優勢為特徵之MDS患者群體進行FTI治療可增加對於MDS之FTI治療之總體反應率。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

因此，本文中提供藉由選擇性治療以Th1佔優勢為特徵之MDS患者來增加對於MDS之FTI治療反應性之方法。本文中亦提供進行FTI治療之MDS患者群體選擇之方法。本文中亦提供基於Th1/Th2平衡預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法，其中若個體係以Th1佔優勢為特徵，則預測該個體有可能有反應。

在一些實施例中，本文中提供治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法，包括向該患有MDS且以Th1佔優勢為特徵之個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，方法包括分析來自患有MDS之個體之樣

品以確定個體係以Th1佔優勢為特徵。

在一些實施例中，本文中所提供之方法亦包括自個體獲得樣品。本文所提供之方法中所使用之樣品包括來自個體之體液或來自該個體之腫瘤活體組織切片。

在一些實施例中，本方法中所使用之樣品包括活體組織切片(例如，腫瘤活體組織切片)。活體組織切片可來自任何器官或組織(例如)皮膚、肝臟、肺、心臟、結腸、腎、骨髓、牙齒、淋巴結、毛髮、脾、腦、乳房或其他器官。可使用熟習此項技術者已知之任何活體組織切片技術來分離來自個體之樣品，例如開放性活體組織切片、閉鎖性活體組織切片、核心活體組織切片、切開式活體組織切片、切除式活體組織切片或細針抽吸活體組織切片。在一些實施例中，樣品係淋巴結活體組織切片。在一些實施例中，樣品可係冷凍組織樣品。在一些實施例中，樣品可係福馬林固定之石蠟包埋(「FFPE」)組織樣品。在一些實施例中，樣品可係去石蠟化之組織切片。

在一些實施例中，樣品係體液樣品。體液之非限制性實例包括血液(例如，外周全血、外周血)、血漿、骨髓、羊水、水樣液、膽汁、淋巴、月經、血清、尿液、圍繞腦及脊髓之腦脊髓液、圍繞骨關節之滑液。

在一些實施例中，樣品係血液樣品。血液樣品可係全血樣品、部分純化之血液樣品或外周血樣品。血液樣品可使用如闡述於(例如) Innis等人編輯，PCR Protocols (Academic Press, 1990)中之習用技術獲得。可使用習用技術或市售套組(例如RosetteSep套組(Stein Cell Technologies, Vancouver, Canada))自血液樣品分離白血球。白血球之亞群(例如單核細胞、NK細胞、B細胞、T細胞、單核球、顆粒球或淋巴球)可進一步使用

習用技術(例如磁力活化細胞分選(MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, California)或螢光活化細胞分選(FACS) (Becton Dickinson, San Jose, California))分離。

在一個實施例中，血液樣品係約0.1 mL至約10.0 mL、約0.2 mL至約7 mL、約0.3 mL至約5 mL、約0.4 mL至約3.5 mL或約0.5 mL至約3 mL。在另一實施例中，血液樣品係約0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0或10.0 mL。

在一個實施例中，樣品係骨髓樣品。獲得骨髓樣品之程序為業內所熟知，其包括(但不限於)骨髓活體組織切片及骨髓抽吸。骨髓具有流體部分及更堅固部分。在骨髓活體組織切片中，取固體部分之樣品。在骨髓抽吸中，取流體部分之樣品。骨髓活體組織切片及骨髓抽吸可同時進行且稱為骨髓檢查。

在某些實施例中，本文所提供之方法中所使用之樣品包括複數個細胞。此等細胞可包括任何類型之細胞，例如幹細胞、血球(例如，PBMC)、淋巴球、NK細胞、B細胞、T細胞、單核球、顆粒球、免疫細胞或腫瘤或癌細胞。特定細胞群體可使用市售抗體之組合(例如，Quest Diagnostic (San Juan Capistrano, Calif.); Dako (Denmark))來獲得。在某些實施例中，本文所提供之方法中所使用之樣品包括PBMC。

在某些實施例中，本文所提供之方法中所使用之樣品包括複數個來自患病組織之細胞(例如來自個體之MDS腫瘤樣品)。在一些實施例中，細胞可自腫瘤組織(例如腫瘤活體組織切片或腫瘤外植體)獲得。在某些實施例中，本文所提供之方法中所使用之細胞數量可在單一細胞至約10^9個細

胞範圍內。在一些實施例中，本文所提供之方法中所使用之細胞數量係約1×10^4個、5×10^4個、1×10^5個、5×10^5個、1×10^6個、5×10^6個、1×10^7個、5×10^7個、1×10^8個或5×10^8個。

自個體採集之細胞之數量及類型可藉由(例如)使用標準細胞檢測技術(例如流式細胞術、細胞分選、免疫細胞化學(例如，以組織特異性或細胞標記物特異性抗體染色)、螢光活化細胞分選(FACS)、磁力活化細胞分選(MACS))量測形態學及細胞表面標記物之變化來監測，其係藉由使用光或共焦顯微術檢查細胞之形態學及/或藉由使用業內熟知之技術(例如PCR及基因表現剖析)量測基因表現之變化來實施。亦可使用該等技術來鑑別對一或多種特定標記物呈陽性之細胞。螢光活化細胞分選(FACS)係基於粒子之螢光性質之分離粒子(包括細胞)之熟知方法(Kamarch, 1987, Methods Enzymol, 151:150-165)。個別粒子中螢光部分之雷射激發產生小的電荷，容許正及負粒子自混合物電磁分離。在一個實施例中，細胞表面標記物特異性抗體或配體經不同螢光標記標記。藉助細胞分選儀處理細胞，容許基於其結合至所用抗體之能力來分離細胞。FACS分選之粒子可直接沈積至96孔或384孔板之個別孔中以促進分離及選殖。

在某些實施例中，在本文所提供之方法中使用細胞亞群。分選及分離特定細胞群體之方法為業內所熟知且可基於細胞大小、形態學或細胞內或細胞外標記物。此等方法包括(但不限於)流式細胞術、流式分選、FACS、基於珠粒之分離(例如磁性細胞分選)、基於大小之分離(例如，篩、障礙物陣列或過濾器)、微流體裝置中之分選、基於抗體之分離、沉降、親和吸附、親和提取、密度梯度離心、雷射捕獲顯微切割等。

在一些實施例中，本文所提供之方法中所使用之樣品可係全血樣

品、部分純化之血液樣品、外周血樣品、血清樣品、細胞樣品或淋巴結樣品。樣品可係組織活體組織切片或腫瘤活體組織切片。在一些實施例中，樣品係來自患有MDS之個體之淋巴結活體組織切片。在一些實施例中，樣品係來自患有MDS之個體之PBMC。

Th1/Th2平衡可藉由如本文中所闡述或業內另外已知之各種方法來測定。在一些實施例中，患有MDS之個體之Th1佔優勢之特徵在於與Th1細胞相關之一或多種基因印記之相對較高之表現程度。因此，基於與Th1細胞相關之一或多種基因印記(即Th1基因印記)之表現程度，本文中提供選擇MDS患者進行FTI治療之方法、預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法、增加MDS患者群體對FTI治療之反應性之方法。在一些實施例中，若患有MDS之個體樣品中Th1基因印記之表現程度經測定高於Th1印記基因之參考程度，則選擇該個體進行FTI治療。

在一些實施例中，本文中提供治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法，其包括分析來自患有MDS之個體之樣品以確定樣品中Th1細胞之基因印記之表現程度高於該基因印記之參考表現程度及向該個體投與治療有效量之FTI。

樣品可係腫瘤活體組織切片、血液樣品、淋巴結樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

與Th1細胞相關之基因印記包括轉錄因子TBX21 (T-bet)及由TBX21活化之靶標基因。在一些實施例中，基因印記包括(例如) TBX21、STAT1 (信號轉導子及轉錄活化子1)、STAT6 (信號轉導子及轉錄活化子6)、CXCR3 (趨化介素(C-X-C基序)受體3；亦稱為CD183)、CCR5 (趨化介素(C-C基序)受體5)、IFN-γ (干擾素-γ)、TNF-α (腫瘤壞死因子-α)、

IL-2（介白素2)及IL-12（介白素12)。在一些實施例中，基因印記係TBX21。在一些實施例中，基因印記係STAT1。在一些實施例中，基因印記係CXCR3。在一些實施例中，基因印記係CCR5。在一些實施例中，基因印記係IFN-γ。在一些實施例中，基因印記係TNF-α。在一些實施例中，基因印記係IL-2。在一些實施例中，基因印記係IL-12。

由於Th1佔優勢亦可藉由與細胞毒性譜相關之基因亞群(例如GNLY(顆粒溶解素)、PRF（乳頭瘤病毒調節因子)、GRMK（顆粒酶K)、GZMH(顆粒酶K)、GZMM（顆粒酶M)、LYZ（溶菌酶)、CD8β（T細胞表面醣蛋白CD8 β鏈)及KIR（殺傷細胞免疫球蛋白樣受體)分子(包括(例如)KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2))之表現來表徵，因此，本文中所提供之方法亦可包括測定來自患有MDS之個體之樣品中一或多種選自以下之額外基因印記之表現程度：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2，其中額外基因印記之表現程度與參考表現程度相比較高指示該個體有可能對FTI治療有反應。在一些實施例中，額外基因印記係GNLY。在一些實施例中，額外基因印記係PRF。在一些實施例中，額外基因印記係GRMK。在一些實施例中，額外基因印記係GZMH。在一些實施例中，額外基因印記係GZMM。在一些實施例中，額外基因印記係LYZ。在一些實施例中，額外基因印記係CD8β。在一些實施例中，額外基因印記係KIR2DS2。在一些實施例中，額外基因印記係KIR2DS5。在一些實施例中，額外基因印記係KIR3DL1。在一些實施例中，額外基因印記係KIR3DL2。

在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定Th1細胞之至少一種

基因印記之表現程度。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定Th1細胞之至少兩種基因印記之表現程度。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定Th1細胞之至少三種基因印記之表現程度。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定Th1細胞之至少四種、至少五種、至少六種、至少七種、至少八種、至少九種、至少十種基因印記之表現程度。來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞之基因印記之表現程度與基因印記之參考程度相比較高指示該患有MDS之個體有可能對FTI治療有反應。

在一些實施例中，Th1基因印記係TBX21。

在一些實施例中，Th1基因印記係CXCR3。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定Th2細胞之一或多種基因印記之表現程度，且來自患有MDS之個體之樣品中基因印記之表現程度與基因印記之參考程度相比較低指示該患有MDS之個體有可能對FTI治療有反應。在一些實施例中，若來自患有MDS之個體之樣品中Th2基因印記之表現程度低於Th2基因印記之參考程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定同一樣品中Th1基因印記之表現程度對Th2基因印記之表現程度之比率。在一些實施例中，若來自患有MDS之患者之樣品中Th1基因印記之表現程度對Th2基因印記之表現程度之比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。在一些實施例中，若來自患有MDS之患者之樣品中Th1基因印記之表現程度對Th2基因印記之表現程度之比率高於參考比率，則向該個體投與

治療有效量之FTI。

參考比率可藉由熟習此項技術者來測定。參考比率可為由熟習此項技術者所測定之參考細胞(例如初始CD4+細胞)中兩種基因印記之表現程度之平均比率。在一些實施例中，參考比率可為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000。

Th1基因印記包括(例如) TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2或IL-12。Th2基因印記包括(例如) GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13。在一些實施例中，Th1基因印記之表現程度與Th2基因印記之表現程度之比率可係TBX21之表現程度對GATA3之表現程度之比率。參考比率可為由熟習此項技術者所測定之參考細胞(例如初始CD4+細胞)中兩種基因印記之表現程度之平均比率。參考比率亦可係熟習此項技術者藉助統計分析所確定之截止值。

基因印記之表現程度可係指該基因印記之蛋白質含量或該基因印記之RNA含量。在一些實施例中，基因印記之表現程度係指該基因印記之蛋白質含量，且本文中所提供之方法包括測定基因印記之蛋白質含量。

在一些實施例中，基因印記之表現程度係指該基因印記之mRNA含量，且本文中所提供之方法包括測定基因印記之mRNA含量。測定樣品中基因之mRNA含量之方法為業內所熟知。舉例而言，在一些實施例中，mRNA含量可藉由以下來測定：聚合酶鏈式反應(PCR)、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH。

檢測或定量mRNA含量之例示性方法包括(但不限於)基於PCR之方法、北方墨點、核糖核酸酶保護分析及諸如此類。mRNA序列(例如，基因印記(例如CRBN或CAP或其片段)之mRNA)可用於製備至少部分互補之探針。然後可使用該探針使用任何適宜分析(例如基於PCR之方法、北方墨點法、量桿分析及諸如此類)檢測樣品中之mRNA序列。

業內已知之用於量化樣品中mRNA表現之常用方法包括北方墨點法及原位雜交(Parker及Barnes，Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999))；RNAse保護分析(Hod，Biotechniques 13:852- 854 (1992))；及聚合酶鏈式反應(PCR) (Weis等人，Trends in Genetics 8:263-264 (1992))。或者，可採用可識別特定雙鏈體之抗體，包括DNA雙鏈體、RNA雙鏈體及DNA-RNA雜交雙鏈體或DNA-蛋白質雙鏈體。基於定序之基因表現分析之代表性方法包括基因表現之系列分析(SAGE)及藉由大規模平行簽名定序(MPSS)之基因表現分析。

靈敏及靈活之定量方法係PCR。PCR方法之實例可參見文獻。PCR分析之實例可參見美國專利第6,927,024號，該專利係以全文引用的方式併入本文中。RT-PCR方法之實例可參見美國專利第7,122,799號，該專利係以全文引用的方式併入本文中。螢光原位PCR之方法闡述於美國專利第7,186,507號中，該專利係以全文引用的方式併入本文中。

然而，應注意，其他核酸擴增方案(即，除PCR以外者)亦可用於本文中所闡述之核酸分析方法中。舉例而言，適宜擴增方法包括連接酶鏈式反應(例如，參見Wu及Wallace，Genomics 4:560-569, 1988)；鏈置換分析(例如，參見Walker等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:392-396, 1992；美國專利第5,455,166號)；及若干基於轉錄之擴增系統，包括美國

專利第5,437,990號、第5,409,818號及第5,399,491號中所闡述之方法；轉錄擴增系統(TAS) (Kwoh等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 1173-1177, 1989)；及自持續序列複製(3SR) (Guatelli等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 1874-1878, 1990；WO 92/08800)。或者，可使用將探針擴增至可檢測程度之方法，例如Q-複製酶擴增(Kramer及Lizardi，Nature 339:401-402, 1989；Lomeli等人，Clin. Chem. 35: 1826-1831, 1989)。已知擴增方法之綜述提供於(例如) Abramson及Myers，Current Opinion in Biotechnology 4:41-47 (1993)中。

mRNA可自樣品分離。樣品可係組織樣品。組織樣品可係腫瘤活體組織切片，例如淋巴結活體組織切片。mRNA提取之一般方法為業內所熟知且揭示於分子生物學之標準教科書中，包括Ausubel等人，Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997)。特定而言，可使用來自商業製造商(例如Qiagen)之純化套組、緩衝液組及蛋白酶根據製造商之說明書來實施RNA分離。舉例而言，來自培養中細胞之總RNA可使用Qiagen RNeasy微型管柱來分離。其他市售RNA分離套組包括MASTERPURE® 完整DNA及RNA純化套組(EPICENTRE®, Madison, Wis.)及石蠟塊RNA分離套組(Ambion, Inc.)。來自組織樣品之總RNA可使用RNA Stat-60 (Tel-Test)來分離。自腫瘤製備之RNA可藉由(例如)氯化銫密度梯度離心來分離。

在一些實施例中，藉由PCR之基因表現剖析之第一步係將RNA模板反轉錄為cDNA，隨後其在PCR反應中進行指數擴增。在其他實施例中，可使用組合之反轉錄-聚合酶鏈式反應(RT-PCR)反應，例如，如美國專利第5,310,652號、第5,322,770號、第5,561,058號、第5,641,864號及第

5,693,517號中所闡述。兩種常用之反轉錄酶係禽類(avilo)成髓細胞瘤病毒反轉錄酶(AMV-RT)及莫洛呢(Moloney)鼠類白血病病毒反轉錄酶(MMLV-RT)。端視於情況及表現剖析之目標而定，反轉錄步驟通常使用特異性引子、隨機六聚體或寡聚dT引子來引發。舉例而言，所提取之RNA可使用GENEAMP™ RNA PCR套組(Perkin Elmer, Calif, USA)遵循製造商之說明書來反轉錄。然後，所衍生之cDNA可用作後續PCR反應中之模板。

在一些實施例中，可使用即時反轉錄-PCR (qRT-PCR)來檢測及量化RNA靶標(Bustin等人，2005, *Clin. Sci.*, 109:365-379)。基於qRT-PCR之方法之實例可參見(例如)美國專利第7,101,663號，該專利係以全文引用的方式併入本文中。用於即時PCR之儀器(例如Applied Biosystems 7500)以及試劑(例如TaqMan序列檢測化學)可購得。

舉例而言，可遵循製造商之說明書使用TaqMan®基因表現分析。該等套組係用於快速、可靠檢測及量化人類、小鼠及大鼠mRNA轉錄物之預調配之基因表現分析。可使用如美國專利第5,210,015號、第5,487,972號及第5,804,375號及Holland等人，1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7276-7280中所闡述之TaqMan®或5'-核酸酶分析。TAQMAN® PCR通常利用Taq或Tth聚合酶之5'-核酸酶活性來水解與其靶標擴增子結合之雜交探針，但可使用具有等效5'核酸酶活性之任何酶。使用兩個寡核苷酸引子來產生典型PCR反應之擴增子。設計第三寡核苷酸或探針以檢測位於兩個PCR引子之間之核苷酸序列。探針不可由Taq DNA聚合酶延伸，且用報告螢光染料及淬滅劑螢光染料標記。當兩種染料在探針上緊靠在一起時，來自報告染料之任何雷射誘發之發射由淬滅染料淬滅。在擴增反應期

間，Taq DNA聚合酶以模板依賴性方式裂解探針。所得探針片段在溶液中解離，且來自所釋放報告染料之信號免於第二螢光團之淬滅效應。針對每一合成之新分子釋放一分子之報告染料，且未淬滅之報告染料之檢測為數據之定量解釋提供基礎。

任何適於檢測降解產物之方法可用於5'核酸酶分析中。通常，檢測探針用兩種螢光染料標記，其中一種能夠使另一染料之螢光淬滅。染料附接至探針，較佳地一者附接至5'末端且另一者附接至內部位點，使得當探針處於非雜交狀態時發生淬滅且使得由DNA聚合酶之5'至3'外核酸酶活性所致之探針之裂解在兩種染料之間發生。

擴增使得染料之間探針裂解，同時淬滅消除且可自最初淬滅之染料觀察到螢光增加。藉由量測反應螢光之增加來監測降解產物之累積。美國專利第5,491,063號及第5,571,673號(兩者皆以引用的方式併入本文中)闡述用於檢測伴隨擴增發生之探針降解之替代方法。5'-核酸酶分析數據可最初表示為Ct或臨限循環值。如上文所論述，螢光值在每個循環期間予以記錄且表示在擴增反應中擴增至該點之產物之量。螢光信號第一次記錄為統計學上顯著之點係臨限循環值(Ct)。

為使誤差及樣品與樣品間變化之效應最小化，通常使用內標準品實施PCR。理想之內標準品在不同組織中係以恆定程度表現且不受實驗治療之影響。最常用於正規化基因表現模式之RNA係管家基因甘油醛-3-磷酸酯-去氫酶(GAPDH)及P-肌動蛋白之mRNA。

PCR引子及探針係基於欲擴增基因中所存在之內含子序列來設計。在此實施例中，引子/探針設計之第一步係描述基因內之內含子序列。此可藉由可公開獲得之軟體(例如由Kent, W.開發之DNA BLAT軟體

(Genome Res.12(4):656-64 (2002))或由BLAST軟體包括其變化形式)完成。後續步驟遵循已充分確立之PCR引子及探針設計之方法。

為避免非特異性信號，在設計引子及探針時，掩蔽內含子內之重複序列係重要的。此可藉由使用可藉助貝勒醫學院(Baylor College of Medicine)在線獲得之重複掩蔽程式容易地完成，該程式針對重複元件庫篩選DNA序列並返回其中重複元件經掩蔽之查詢序列。然後，可使用經掩蔽之內含子序列以使用任何市售或以其他方式可公開獲得之引子/探針設計包設計引子及探針序列，例如Primer Express (Applied Biosystems)；MGB assay-by-design (Applied Biosystems)；Primer 3 (Rozen及Skaletsky (2000)，Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers，於Krawetz S, Misener S (編輯) Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, Totowa, N.J., 第365-386頁)中。

RNA-Seq (亦稱為全轉錄霰彈槍定序(Whole Transcriptome Shotgun Sequencing，WTSS))係指使用高通量定序技術以對cDNA進行定序，以得到關於樣品RNA含量之資訊。闡述RNA-Seq之出版物包括：Wang等人，Nature Reviews Genetics 10 (1): 57-63 (2009年1月)；Ryan 等人，BioTechniques 45 (1): 81-94 (2008)；及Maher等人，Nature 458 (7234): 97-101 (2009年1月)；其均係以全文引用的方式併入本文中。

差異基因表現亦可使用微陣列技術來鑑別或確認。在此方法中，使所關注之多核苷酸序列(包括cDNA及寡核苷酸)平鋪或排列在微晶片基板上。然後使排列序列與來自所關注細胞或組織之特異性DNA探針雜交。

在微陣列技術之實施例中，將cDNA純系之經PCR擴增插入物以密集

陣列施加至基板。較佳地係將至少10,000個核苷酸序列施加至基板。以每一者10,000個元件固定於微晶片上之微陣列基因適於在嚴格條件下雜交。螢光標記之cDNA探針可透過藉由將自所關注之組織提取之RNA反轉錄併入螢光核苷酸來產生。施加至晶片之經標記之cDNA探針與陣列上之每一DNA點特異性雜交。在嚴格洗滌以去除非特異性結合之探針之後，藉由共焦雷射顯微鏡或藉由另一檢測方法(例如CCD照相機)掃描晶片。定量每一排列元件之雜交容許評價相應之mRNA豐度。利用雙色螢光，自兩個RNA來源產生之分開標記之cDNA探針與陣列成對雜交。因此，對應於每一指定基因之來自兩個來源之轉錄物之相對豐度同時測定。雜交之小型化為大量基因之表現模式提供方便且快速之評估。此等方法已顯示具有檢測稀有轉錄物(其以幾個拷貝/細胞表現)所需之靈敏度，並可再現地檢測表現程度之至少大約兩倍之差異(Schena 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2): 106-149 (1996))。微陣列分析可藉由市售設備遵循製造商之方案實施，例如藉由使用Affymetrix GENCHIP™技術或Incyte之微陣列技術。

基因表現之系列分析(SAGE)係容許大量基因轉錄物之同時及定量分析之方法，而不需要提供對於每一轉錄物之個別雜交探針。首先，產生含有足夠資訊來唯一地鑑別轉錄物之短序列標籤(約10-14 bp)，條件係該標籤係自每一轉錄物內之唯一位置獲得。然後，將多個轉錄物鏈接在一起以形成可定序之長系列分子，同時展現多個標籤之身份。可藉由測定個別標籤之豐度及鑑別對應於每一標籤之基因來定量評估任何轉錄物群體之表現模式。更多詳情例如參見Velculescu等人，Science 270:484- 487 (1995)；及Velculescu等人，Cell 88:243-51 (1997)。

MassARRAY (Sequenom, San Diego, Calif.)技術係使用質譜(MS)進

行檢測之基因表現分析之自動化高通量方法。根據此方法，在分離RNA、反轉錄及PCR擴增之後，使cDNA經受引子延伸。將cDNA源引子延伸產物純化並分配於預裝載有MALTI-TOF MS樣品製備所需之組份之晶片陣列上。反應中所存在之各種cDNA係藉由分析所獲得質譜中之峰面積來定量。

mRNA含量亦可藉由基於雜交之分析來量測。典型mRNA分析方法可含有以下步驟：1) 獲得表面結合之個體探針；2) 在足以提供特異性結合之條件下使mRNA群體與該等表面結合之探針雜交；(3) 雜交後洗滌以去除雜交中未結合之核酸；及(4) 檢測雜交mRNA。該等步驟之每一者中所使用之試劑及其使用條件可端視具體應用而有所變化。

可使用任何適宜分析平臺來測定樣品中之mRNA含量。舉例而言，分析可呈以下形式：量桿、膜、晶片、圓盤、測試條、過濾器、微球、載玻片、多孔板或光纖。分析系統可具有其上附接對應於mRNA之核酸之固體支持物。固體支持物可具有(例如)塑膠、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球、多醣、毛細管、薄膜、板或載玻片。可製備分析組份並包裝在一起作為套組用於檢測mRNA。

若期望，可使核酸經標記以製得經標記之mRNA群體。一般而言，可使用業內熟知之方法來標記樣品(例如，使用DNA連接酶、末端轉移酶或藉由標記RNA主鏈等；例如參見Ausubel等人，*Short Protocols in Molecular Biology*, 第三版, Wiley & Sons 1995及Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第三版, 2001 Cold Spring Harbor, N.Y.)。在一些實施例中，樣品用螢光標記標記。例示性螢光染料包括(但不限於)吖啶染料、螢光素染料、玫瑰紅染料、異硫氰酸螢光素

(FITC)、6羧基螢光素(FAM)、6羧基-2',4',7',4,7-六氯螢光素(HEX)、6羧基4',5'二氯2',7'二甲氧基螢光素(JOE或J)、N,N,N',N'四甲基6羧基玫瑰紅(TAMRA或T)、6羧基X玫瑰紅(ROX或R)、5羧基玫瑰紅6G (R6G5或G5)、6羧基玫瑰紅6G (R6G6或G6)及玫瑰紅110；青色素染料，例如Cy3、Cy5及Cy7染料；Alexa染料，例如Alexa-fluor-555；香豆素、二乙基胺基香豆素、傘形酮；苯甲醯亞胺染料，例如Hoechst 33258；菲啶染料，例如德克薩斯紅(Texas Red)；乙啡啶染料；吖啶染料；咔唑染料；吩噁嗪染料；吩嗪染料；多甲川染料、BODIPY染料、喹啉染料、芘、螢光素氯三嗪、R110、伊紅、JOE、R6G、四甲基玫瑰紅、麗絲胺(Lissamine)、ROX、萘并螢光素及諸如此類。

雜交可在適宜雜交條件下實施，其可視期望在嚴格性方面有所變化。典型條件足以在固體表面上在互補結合成員之間、即在表面結合之個體探針與樣品中之互補mRNA之間產生探針/靶標複合物。在某些實施例中，可採用嚴格雜交條件。

雜交通常在嚴格雜交條件下實施。標準雜交技術(例如在足以提供樣品中之靶標mRNA與探針之特異性結合之條件下)闡述於Kallioniemi等人，*Science* 258:818-821 (1992)及WO 93/18186中。可獲得對一般技術之若干指南，例如，Tijssen，*Hybridization with Nucleic Acid Probes*, 部分I及II (Elsevier, Amsterdam 1993)。對於適於原位雜交之技術之闡述，參見Gall 等人，*Meth. Enzymol.*, 21:470-480 (1981)；及Angerer等人，*Genetic Engineering: Principles and Methods* (Setlow及Hollaender編輯)第7卷, 第43-65頁(Plenum Press, New York 1985)。適當條件之選擇，包括溫度、鹽濃度、多核苷酸濃度、雜交時間、洗滌條件之嚴格性及

諸如此類將取決於實驗設計，包括樣品來源、捕獲劑之身份、預期之互補程度等，且可作為對於熟習此項技術者之常規實驗來確定。熟習此項技術者將容易地認識到，可利用替代但相當之雜交及洗滌條件來提供類似嚴格性之條件。

在mRNA雜交程序之後，通常洗滌表面結合之多核苷酸以去除未結合之核酸。可使用任何方便之洗滌方案實施洗滌，其中洗滌條件通常較嚴格，如上文所闡述。然後使用標準技術檢測靶標mRNA與探針之雜交。

可使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何方法來測定來自患有MDS之個體之樣品中基因印記之mRNA含量。舉例而言，在一些實施例中，本文中提供治療個體之MDS之方法，其包括藉由使用qRT-PCR測定來自該個體之樣品中Th1細胞之基因印記之mRNA含量，且若樣品中基因印記之mRNA含量高於基因印記之參考表現程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞之基因印記可選自由以下組成之群：TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12。樣品可係組織樣品或腫瘤樣品。樣品可係血液樣品或淋巴結樣品。FTI可係替吡法呢。在一些實施例中，基因印記係TBX21且本文中所提供之方法包括測定來自個體之腫瘤樣品中TBX21之mRNA含量，且若腫瘤樣品中TBX21之mRNA含量高於初始CD4+細胞中TBX21之平均表現程度，則向該個體投與治療有效量之替吡法呢。

在一些實施例中，本文中提供治療個體之MDS之方法，其包括藉由使用多重PCR來測定來自個體之樣品中Th1基因印記之mRNA含量對Th2基因印記之mRNA含量之比率，且若該比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。Th1基因印記可選自由以下組成之群：TBX21、

STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12。Th2基因印記可選自由以下組成之群：GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13。樣品可係組織樣品或腫瘤樣品。樣品可係血液樣品或淋巴結樣品。FTI可係替吡法呢。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括藉由使用多重PCR來測定來自個體之樣品中TBX21之mRNA含量對GATA3之mRNA含量之比率，且若腫瘤樣品中之該比率高於初始CD4+細胞中TBX21表現程度對GATA3表現程度之平均比率，則向該個體投與治療有效量之替吡法呢。

測定樣品中基因之蛋白質含量之方法為業內所熟知。舉例而言，在一些實施例中，蛋白質含量可藉由以下來測定：免疫組織化學(IHC)分析、免疫印漬(IB)分析、免疫螢光(IF)分析、流式細胞術(FACS)或酶聯免疫吸附分析(ELISA)。在一些實施例中，蛋白質含量可藉由蘇木素及伊紅染色(「H&E染色」)來測定。

基因印記之蛋白質含量可藉由各種(IHC)方法或其他免疫分析方法來檢測。已顯示組織切片之IHC染色係評價或檢測樣品中蛋白質存在之可靠方法。免疫組織化學技術利用抗體來原位探測及可視化細胞抗原，其通常藉由顯色或螢光方法來實施。因此，使用抗體或抗血清、包括(例如)對於每一基因印記具特異性之多株抗血清或單株抗體來檢測表現。如下文更詳細地論述，抗體可藉由用(例如)放射性標記、螢光標記、半抗原標記(例如生物素)或酶(例如辣根過氧化物酶或鹼性磷酸酶)直接標記抗體自身來檢測。或者，未經標記之一級抗體與經標記之二級抗體結合使用，該二級抗體包含抗血清、多株抗血清或對一級抗體具特異性之單株抗體。免疫組織化學方案及套組為業內所熟知且可購得。用於載玻片製備及IHC處理之

自動化系統可購得。Ventana® BenchMark XT系統係此一自動化系統之實例。

標準免疫及免疫分析程序可參見*Basic and Clinical Immunology* (Stites及Terr編輯，第7版，1991)。此外，免疫分析可以若干構形中之任一者實施，其在*Enzyme Immunoassay* (Maggio編輯，1980)及Harlow及Lane (如上所述)中廣泛地綜述。對於一般免疫分析之綜述，亦參見*Methods in Cell Biology: Antibodies in Cell Biology*, 第37卷(Asai編輯，1993)；*Basic and Clinical Immunology* (Stites及Ten編輯，第7版，1991)。

檢測基因印記之蛋白質含量之常用分析包括非競爭性分析，例如，夾心法分析及競爭性分析。通常，可使用諸如ELISA分析之分析。ELISA分析為業內所已知，例如，用於分析眾多種組織及樣品，包括血液、血漿、血清、腫瘤活體組織切片、淋巴結或骨髓。

使用此一分析形式之大範圍之免疫分析技術可供使用，例如，參見美國專利第4,016,043號、第4,424,279號及第4,018,653號，該等專利係以全文引用的方式併入本文中。該等包括非競爭性類型之單一位點及兩個位點或「夾心法」分析，以及傳統競爭性結合分析。該等分析亦包括將標記抗體直接結合至靶標基因印記。夾心法分析係常用分析。夾心法分析技術存在多種變化形式。舉例而言，在典型之正向分析中，將未經標記之抗體固定於固體基板上，並使待測試之樣品與結合之分子接觸。在培育適宜時期(足以容許抗體-抗原複合物形成之時期)之後，然後添加標記有能夠產生可檢測信號之報告分子之對抗原具特異性之第二抗體並培育，使得時間足以形成抗體-抗原-標記抗體之另一複合物。將任何未反應之材料洗滌

掉，並藉由觀察由報告分子所產生之信號來測定抗原之存在。藉由簡單觀察可見信號結果可係定性的或藉由與含有已知量之基因印記之對照樣品進行比較可係定量的。

正向分析上之變化形式包括同時分析，其中將樣品及標記抗體兩者同時添加至結合之抗體。該等技術為熟習此項技術者所熟知，包括將容易顯而易見之任何微小變化。在典型之正向夾心法分析中，對於基因印記具有特異性之第一抗體共價或被動結合至固體表面。固體表面可係玻璃或聚合物，最常用之聚合物係纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。固體支持物可呈管、珠粒、微量板盤或適於進行免疫分析之任何其他表面之形式。結合過程為業內所熟知且通常係由交聯、共價結合或物理吸附組成，洗滌聚合物-抗體複合物以製備測試樣品。然後將欲測試樣品之等分試樣添加至固相複合物並培育足夠時期(例如2-40分鐘或若更方便則過夜)且在適宜條件(例如，室溫至40℃(例如介於25℃與32℃之間(包括25℃與32℃)))下以容許抗體中所存在之任何亞單元結合。在培育期後，洗滌並乾燥抗體亞單元固相並用對基因印記之一部分具特異性之第二抗體培育。將第二抗體鏈接至用於指示第二抗體與分子標記物之結合之報告分子。

在一些實施例中，可使用流式細胞術(FACS)來檢測在細胞表面上表現之基因印記之蛋白質含量。為表面蛋白質之基因印記(例如CXCR3)可使用針對該等基因印記之抗體來檢測。流式細胞儀檢測並報告經螢光染料標誌之抗體之強度，此指示基因印記之表現程度。亦可藉由染色可滲透化之細胞來觀察非螢光細胞質蛋白質。染色劑可係能夠結合至某些分子之螢光化合物或結合所選擇分子之經螢光染料標誌之抗體。

替代方法涉及將樣品中之靶標基因印記固定且然後使固定之靶標暴露於可標記有報告分子或可不標記報告分子之特異性抗體。端視於靶標之量及報告分子信號之強度而定，可藉由用抗體直接標記來檢測結合之靶標。或者，使對第一抗體具特異性之第二標記抗體暴露於靶標-第一抗體複合物以形成靶標-第一抗體-第二抗體三元複合物。複合物係藉由由經標記之報告分子發射之信號來檢測。

在酶免疫分析之情形下，通常藉助戊二醛或過碘酸鹽將酶偶聯至第二抗體。然而，將容易地認識到，存在眾多種不同之偶聯技術，該等技術可容易地為熟習此項技術者獲得。常用酶包括辣根過氧化物酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶及鹼性磷酸酶，且在本文中論述其他者。通常選擇與特異性酶一起使用之受質用於在藉由相應酶水解後產生可檢測之色彩變化。適宜酶之實例包括鹼性磷酸酶及過氧化物酶。亦可採用螢光受質，不同於上文所述之顯色受質，其產生螢光產物。在所有情形下，將酶-標記抗體添加至第一抗體-分子標記物複合物，容許結合，且然後將過量試劑洗滌掉。然後將含有適當受質之溶液添加至抗體-抗原-抗體之複合物。受質將與鏈接至第二抗體之酶反應，產生定性視覺信號，其可通常以分光光度法進一步定量，以給出樣品中所存在之基因印記之量之指示。或者，螢光化合物(例如螢光素及玫瑰紅)可化學偶合至抗體而不改變其結合能力。當藉由以特定波長之光照射來活化時，經螢光染料標記之抗體吸收光能，誘導分子之可激發性狀態，隨後發射用光學顯微鏡視覺上可檢測之特徵色彩之光。如在EIA中一樣，使螢光標記抗體結合至第一抗體-分子標記物複合物。在將未結合之試劑洗滌掉之後，然後使剩餘三元複合物暴露於適當波長之光，所觀察到之螢光指示所關注分子標記物之存在。免疫螢光及

EIA技術兩者均在業內充分地確立且在本文中進行論述。

可使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何方法來測定來自患有MDS之個體之樣品中基因印記之蛋白質含量。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。舉例而言，在一些實施例中，本文中提供治療個體之MDS之方法，其包括藉由使用IF分析來測定來自個體之樣品中Th1基因印記之蛋白質含量，且若樣品中Th1基因印記之蛋白質含量高於該基因印記之參考表現程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞之基因印記可選自由以下組成之群：TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12。樣品可係組織樣品或腫瘤樣品。樣品可係血液樣品或淋巴結樣品。FTI可係替吡法呢。在一些實施例中，基因印記係TBX21且本文中所提供之方法包括藉由IHC方法來測定來自個體之腫瘤樣品中TBX21之蛋白質含量，且若腫瘤樣品中TBX21之蛋白質含量高於TBX21之參考表現程度，則向該個體投與治療有效量之替吡法呢。

在一些實施例中，本文中提供治療個體之MDS之方法，其包括藉由使用多重ELISA來測定來自個體之樣品中Th1基因印記之蛋白質含量對Th2基因印記之蛋白質含量之比率，且若該比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。Th1基因印記可選自由以下組成之群：TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12。Th2基因印記可選自由以下組成之群：GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10及IL-13。樣品可係組織樣品或腫瘤樣品。樣品可係血液樣品或淋巴結樣品。FTI可係替吡法呢。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括藉由使用多重

ELISA來測定來自個體之樣品中TBX21之蛋白質含量對GATA3之蛋白質含量之比率，且若腫瘤樣品中之比率高於初始CD4+細胞中TBX21蛋白質含量對GATA3蛋白質表現程度之平均比率，則向該個體投與治療有效量之替吡法呢。

因此，熟習此項技術者將瞭解，本文中所闡述之方法包括使用Th1及Th2基因印記之任何排列或組合及測定如本文中所闡述之基因印記之表現程度之方法以鑑別或選擇患有MDS且以Th1佔優勢為特徵之個體。表現程度可係蛋白質含量或mRNA含量。

在一些實施例中，患有MDS之個體由於來自該個體之樣品中Th1細胞之數量相對較高而確定係以Th1佔優勢為特徵。樣品可係外周血樣品、淋巴結樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。因此，本文中提供選擇MDS患者進行FTI治療之方法、預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法、增加MDS患者群體對FTI治療之反應性之方法，其包括分析來自患有MDS之個體之樣品或來自患有MDS之個體群體之樣品之細胞構成。在一些實施例中，若來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，則選擇該個體進行FTI治療。在一些實施例中，若來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，則預測該個體有可能對FTI治療有反應。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

在一些實施例中，本文中提供治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法，其包括分析來自患有MDS之個體之樣品之細胞構成，且若樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。參考比率可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、

40、50、75或100。

在一些實施例中，來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率係至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少20、至少30、至少40、至少50、至少75或至少100。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少20%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少30%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少40%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少50%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少60%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少70%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少80%之細胞係Th1細胞。在一些實施例中，來自個體之樣品中至少90%之細胞係Th1細胞。

分析來自個體之樣品之細胞構成之方法為業內所熟知，包括(例如)免疫組織化學(IHC)分析、免疫螢光(IF)分析及流式細胞術(FACS)。Th1細胞與其他亞型之輔助性T細胞(例如Th2細胞)之不同之處在於(例如)在細胞表面上表現獨特的一組細胞介素及趨化介素受體，該等受體可用於藉助如本文中所闡述或業內另外已知之方法自細胞群體鑑別Th1細胞。

在一些實施例中，細胞構成係藉由IHC分析來確定。本文中所闡述各種IHC分析。舉例而言，在一些實施例中，在過氧化物酶及蛋白質封阻之後，可在4℃下利用抗TBX21抗體(染色Th1細胞)(例如小鼠單株抗體，純系4B10，1:100；BD Biosciences)及/或抗GATA3 (染色Th2細胞) (例如小鼠單株抗體，純系HG3-35，1:25；Santa Cruz Biotechnology)過夜實施去石蠟化之組織切片上之IHC染色。於含有1 mM乙二胺四乙酸之10

mM Tris/HCl PH9中之微波表位修復可用於該兩種抗體，且適當的陰性對照(無一級抗體)及陽性對照(扁桃腺或乳房腫瘤切片)可與所研究之每一組腫瘤同時染色。參見例如，Iqbal 等人，*Blood* 123(19): 2915-23 (2014)。可測定樣品中Th1細胞(TBX21染色陽性)及樣品中Th2細胞(GATA3染色陽性)之數量。

在一些實施例中，細胞構成係藉由流式細胞術(FACS)來確定。使用FACS來鑑別並枚舉特異性T細胞亞群之各種方法為業內所熟知且可購得。可使用細胞表面標記物來鑑別特定細胞群體。Th1細胞可藉由Th1細胞表面標記物(例如CD4及CXCR3)之差異表現來鑑別、分類及/或枚舉。Th2細胞可藉由Th2細胞表面標記物(例如CD4及CCR4)之表現來鑑別、分類及/或枚舉。在一些實施例中，Th1佔優勢係藉由枚舉CD4+ T細胞集來確定。舉例而言，可基於兩種表面標記物CXCR3 (即CD183)及CCR6 (即CD196)之存在或不存在將CD4+ T細胞分為四個亞群。具體而言，Th1細胞(CD183+ CD196-)、Th1/17細胞(CD183+ CD196+)、Th2細胞(CD183-CD196-)及Th17細胞(CD183-CD196+)。若Th1細胞亞群之數量超過其他群體，則指示患者為Th1佔優勢。若Th1/17細胞亞群之數量超過其他群體，則指示患者為Th1/17佔優勢。類似地，若Th2或Th17細胞亞群之數量超過其他群體，則指示患者為Th2或Th17佔優勢。由於Th1/17細胞可視為Th1細胞之亞群，因此Th1/17佔優勢視為Th1佔優勢之亞型。

雖然一些細胞表面標記物表現於一種以上之細胞類型上(例如CD4表現於至少Th1細胞及Th2細胞兩者上)，但流式細胞術染色容許免疫分型細胞同時具有兩種或更多種抗體。藉由使用各自與不同螢光染料偶合之若干抗體一起評估細胞表面標記物之獨特庫，可鑑別並量化既定細胞群體。可

用技術包括BD Biosciences之多色流式細胞術技術、Abcam之流式細胞術免疫分型技術等。可使用各種門控及數據分析策略來區分Th1細胞群體。

在一些實施例中，本文中提供包括以下之方法：使用流式細胞術分析來自患有MDS之個體之血液樣品之細胞構成，且若該樣品之Th1細胞多於Th2細胞，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。在一些實施例中，來自患者之樣品中至少50%之細胞係Th1細胞。

如熟習此項技術者將瞭解，業內已知之任何T細胞剖析方法可用於本文所提供之方法中以測定個體中之Th1/Th2平衡，且若個體係以Th1佔優勢為特徵，則選擇該個體進行FTI治療。在一些實施例中，細胞群體之T細胞構成係藉由基於細胞介素排泄之細胞群體之功能來確定。在一些實施例中，可使用表面標記物檢測及細胞介素剖析兩者之組合來測定Th1/Th2平衡。

Th1細胞及Th2細胞產生不同類型之細胞介素。Th1細胞所分泌之細胞介素包括(例如) IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12，即，Th1細胞介素。Th2細胞所分泌之細胞介素包括(例如) IL-4、IL5及IL-13，即，Th2細胞介素。因此，亦可藉由分析來自個體之樣品中之細胞介素來測定個體中之Th1/Th2平衡。在一些實施例中，患有MDS之個體中之Th1/Th2平衡係藉由來自該個體之樣品中之Th1細胞介素來表徵。樣品可係全血層面、部分純化之血液層面、外周血樣品、血清樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。在一些實施例中，樣品係血清樣品。

本文中提供選擇MDS患者進行FTI治療之方法、預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法、增加MDS患者群體對FTI治療之反應性之

方法，其包括分析來自患有MDS之個體之樣品或來自MDS患者群體之樣品中之細胞介素。在一些實施例中，若來自患有MDS之個體之樣品之Th1細胞介素(即，Th1細胞相關之細胞介素(例如IFN-γ、TNF-α、IL-2或IL-12))多於Th2細胞介素(即，Th2細胞相關之細胞介素(例如IL-4、IL5及IL-13))，則選擇該個體進行FTI治療。在一些實施例中，若來自患有MDS之患者之樣品中Th1細胞介素含量對Th2細胞介素含量之比率高於參考比率，則預測該個體有可能對FTI治療有反應。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。FTI可係替吡法呢。

在一些實施例中，本文中提供治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法，其包括檢測來自該個體之樣品中之Th1細胞介素及向該個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞介素可係IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，方法包括檢測IFN-γ。在一些實施例中，方法包括檢測TNF-α。在一些實施例中，方法包括檢測IL-2。在一些實施例中，方法包括檢測IL-12。在一些實施例中，方法包括檢測至少兩種Th1細胞相關之細胞介素。在一些實施例中，方法包括檢測IFN-γ及TNF-α。在一些實施例中，方法可包括檢測至少三種Th1細胞相關之細胞介素。在一些實施例中，方法可包括檢測至少四種Th1細胞相關之細胞介素。

本文中所提供之方法可進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞介素之含量。在一些實施例中，本文中提供選擇MDS患者進行FTI治療之方法、預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之方法、增加MDS患者群體對FTI治療之反應性之方法，其包括測定來自患有MDS之個體之樣品或來自MDS患者群體之樣品中Th1細胞介素之含量，其中若來自

患者之樣品中Th1細胞介素之含量高於參考含量，則預測個體有可能對FTI治療有反應或向該患者投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。FTI可係替吡法呢。

在一些實施例中，方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞介素之含量，且若Th1細胞介素之含量高於參考含量，則向該個體投與治療有效量之FTI。Th1細胞介素係選自由以下組成之群：IFN-γ、TNF-α、IL-2及IL-12。方法可包括測定至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種Th1細胞介素之含量。在一些實施例中，方法可包括測定IFN-γ含量。在一些實施例中，方法可包括測定TNF-α含量。在一些實施例中，方法可包括測定IFN-γ含量及TNF-α含量。

在一些實施例中，方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中IFN-γ之含量，且若IFN-γ含量高於參考含量，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括分析來自患有MDS之個體之樣品中之Th2細胞介素，其中若樣品中不存在Th2細胞介素，則確定該個體有可能對FTI治療有反應，或其中若在樣品中檢測到Th2細胞介素，則不建議該個體進行FTI治療。在一些實施例中，治療個體之MDS之方法包括確定來自該個體之樣品中不存在Th2細胞介素或確定來自MDS個體之樣品中Th2細胞介素之含量低於參考含量，及向該MDS個體投與治療有效量之FTI。Th2細胞介素可包括IL-4、IL5、IL-13或其任何組合。FTI可係替吡法呢。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞介素之含量對Th2細胞介素之含量之比率，

且若該比率高於參考比率，則投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，參考比率可為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000。在一些實施例中，參考比率可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、75或100。Th1細胞介素可係IFN-γ、TNF-α、IL-2或IL-12，且Th2細胞介素可係IL-4、IL5、IL-13。在一些實施例中，本文中所提供之方法包括測定來自患有MDS之個體之樣品中IFN-γ含量對IL-4含量之比率，且若該比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，參考比率可為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000。在一些實施例中，參考比率可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、75或100。在一些實施例中，該比率為至少50。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

業內已知多種方法來檢測及/或定量來自個體之樣品中之細胞介素，且可在本文所提供之方法中使用任何可用方法來測定個體中之Th1/Th2平衡。Th1細胞介素亦係Th1細胞之基因印記；且Th2細胞介素亦係Th2細胞之基因印記。因此，可使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何分析基因印記之表現程度(例如，蛋白質含量或mRNA含量)之方法來測定樣品中細胞介素之含量，例如IHC分析、IB分析、IF分析、FACS、ELISA、蛋白質微陣列分析、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、RNA微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH。在一些實施例中，本文

中所提供之方法包括藉由RT-PCR、微陣列、FACS、ELISA、流式微珠陣列(「CBA」)或細胞內細胞介素染色(ICS)來分析樣品中之細胞介素。

用於細胞介素剖析或細胞介素分析之多種套組及/或技術平臺亦可購得。舉例而言，QIAGEN提供用於細胞介素剖析之先進QPCR技術，以及用於同時檢測多種細胞介素之ELISArray細胞介素套組；BD Biosciences提供ELISA、CBA及ICS相關之技術；Full Moon Biosystems提供細胞介素剖析抗體陣列(Cytokine Profiling Antibody Array)，其提供用於細胞介素之蛋白質表現剖析之高通量基於ELISA之抗體陣列。本文所提供之方法中可使用任何可獲得之方法。

在一些實施例中，本文中提供包括以下之方法：藉由ICS確定來自患有MDS之個體之樣品中IFN-γ之含量高於參考含量並向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，方法亦包括確定樣品中不存在IL-4。在一些實施例中，樣品係血清樣品。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。如熟習此項技術者將瞭解，本文所提供之方法中可使用業內已知之任何細胞介素剖析方法來測定個體中之Th1/Th2平衡，且若個體經確定係以Th1佔優勢為特徵，則選擇該個體進行FTI治療。

因此，熟習此項技術者將瞭解，本文中所闡述之方法包括使用Th1細胞介素及Th2細胞介素之任何排列或組合來鑑別或選擇以Th1佔優勢為特徵之個體以FTI進行MDS治療並使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何排列或組合方法來測定該等細胞介素之含量。

Th1佔優勢亦可藉由與細胞毒性譜相關之基因亞群之表現來表徵，例如GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β及KIR分子(包括(例如) KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2)。因此，本文中

所提供之方法亦可包括測定選自由以下組成之群之額外基因印記之表現程度：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2。在一些實施例中，方法包括測定至少兩種額外基因印記之表現程度。在一些實施例中，方法包括測定至少三種額外基因印之表現程度記。在一些實施例中，方法包括測定至少四種額外基因印記之表現程度。在一些實施例中，方法包括測定至少五種額外基因印記之表現程度。在一些實施例中，方法包括測定至少六種、七種、八種、九種、十種或十一種額外基因印記之表現程度。額外基因印記可包括任何以下之組合：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2。在一些實施例中，額外基因印記包括KIR2DS2。在一些實施例中，額外基因印記包括KIR2DS5。在一些實施例中，額外基因印記包括GZMM。在一些實施例中，額外基因印記包括KIR2DS2、KIR2DS5及GZMM。

在一些實施例中，樣品可係腫瘤活體組織切片、血液樣品、淋巴結樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中選自由以下組成之群之額外基因印記之表現程度：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2，且若樣品中額外基因印記之含量高於參考含量，則向該個體投與治療有效量之FTI。熟習此項技術者可測定額外基因印記之參考表現程度。在一些實施例中，額外基因印記之參考表現程度係額外基因印記在初始CD4+ T細胞中之平均表現程度。額外基因印

記之表現程度可係基因印記之蛋白質含量。額外基因印記之表現程度可係基因印記之mRNA含量。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

來自患有MDS之個體之樣品中某些基因印記之表現程度之比率(例如KIR2DS2之表現程度對KIR2DL2之表現程度之比率或KIR2DS5之表現程度對KIR2DL5之表現程度之比率)亦可指示個體是否有可能對FTI治療有反應。在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中KIR2DS2之表現程度對KIR2DL2之表現程度之比率(「KIR2DS2/KIR2DL2比率」)或測定來自患有MDS之個體之樣品中KIR2DS5之表現程度對KIR2DL5之表現程度之比率(「KIR2DS5/KIR2DL5比率」)。在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中之KIR2DS2/KIR2DL2比率或KIR2DS5/KIR2DL5比率，且若KIR2DS2/KIR2DL2比率或KIR2DS5/KIR2DL5比率高於參考比率，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，參考比率可為0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI可係替吡法呢。

可使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何用於分析表現程度(例如，蛋白質含量或mRNA含量)之方法來測定樣品中額外基因印記之含量，例如IHC分析、IB分析、IF分析、FACS、ELISA、蛋白質微陣列分析、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、RNA微陣列分析、SAGE、

MassARRAY技術、次世代定序或FISH。

RASGRP (Ras RAS鳥苷酸釋放蛋白(guanyl-releasing protein))係HRAS及NRAS之鳥嘌呤核苷酸交換因子。RASGRP可係指RASGRP1、RASGRP2、RASGRP23、RASGRP4或其任何組合。來自患有MDS之個體之樣品中RASGRP (例如RASGRP1)之表現程度亦可指示個體是否有可能對FTI治療有反應。因此，在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中RASGRP之表現程度，且若樣品中RASGRP之表現程度高於RASGRP之參考表現程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。RASGRP之表現程度可係RASGRP之蛋白質含量。RASGRP之表現程度可係RASGRP之mRNA含量。在一些實施例中，RASGRP係指RASGRP1，且本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中RASGRP1之表現程度，且若樣品中RASGRP1之表現程度高於RASGRP1之參考表現程度，則向該個體投與治療有效量之FTI。

在一些實施例中，樣品可係腫瘤活體組織切片、血液樣品、淋巴結樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。在一些實施例中，FTI係替吡法尼。

可使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何用於分析表現程度(例如，蛋白質含量或mRNA含量)之方法來測定樣品中RASGRP之含量，例如IHC分析、IB分析、IF分析、FACS、ELISA、蛋白質微陣列分析、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、RNA微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH。

RhoA之突變狀態(Ras同系物家族成員A)亦可指示患有MDS之個體是

否有可能對FTI治療有反應。因此，在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括測定來自患有MDS之個體之樣品中RhoA之突變狀態，且若樣品不具有RhoA突變，則向該個體投與治療有效量之FTI。在一些實施例中，樣品可係腫瘤活體組織切片、血液樣品、淋巴結樣品或本文中所揭示之任何其他樣品。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

業內已知各種方法來測定樣品中RhoA之突變狀態。在一些實施例中，藉由分析自樣品獲得之蛋白質來測定RhoA突變狀態。可用方法包括(例如) IHC分析、IB分析、IF分析、FACS或ELISA。在一些實施例中，RhoA突變狀態係在核酸層面上測定。可用方法包括(例如)定序、聚合酶鏈式反應(PCR)、DNA微陣列、質譜(MS)、單核苷酸多型性(SNP)分析、變性高效液相層析(DHPLC)或限制性片段長度多形性(RFLP)分析。在一些實施例中，RhoA突變狀態係藉由多重PCR來測定。在一些實施例中，RhoA突變狀態係藉由次世代定序來測定。

因此，熟習此項技術者將瞭解，本文中所闡述之方法包括使用額外因素之任何排列或組合來鑑別或選擇有可能對FTI治療有反應之患有MDS之個體並使用如本文中所闡述或業內另外已知之任何排列或組合方法來測定該等額外標記物之存在、不存在或含量。

在一些實施例中，本文中提供以FTI或具有FTI之醫藥組合物治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS之方法。本文中所提供之醫藥組合物含有治療有效量之FTI及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在一些實施例中，FTI係替吡法呢；阿加來必(arglabin)；紫蘇醇；SCH-66336；L778123；L739749；FTI-277；L744832；R208176；BMS 214662；

AZD3409；或CP-609,754。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

FTI可調配為適宜醫藥製劑，例如用於經口投與之溶液、懸浮液、錠劑、可分散錠劑、丸劑、膠囊、粉末、持續釋放調配物或酏劑，或用於經眼或非經腸投與之無菌溶液或懸浮液以及經皮貼片製劑及乾粉吸入劑。通常使用業內熟知之技術及程序將FTI調配為醫藥組合物(例如，參見Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms，第7版，1999)。

在組合物中，有效濃度之FTI及醫藥上可接受之鹽與適宜醫藥載劑或媒劑混合。在某些實施例中，在投與後組合物中FTI之濃度對於遞送治療、預防或改善癌症(包括血液學癌症及實體腫瘤)之一或多種症狀及/或進展之量有效。

組合物可經調配用於單一劑量投與。為調配組合物，將一定重量分率之FTI以使得所治療病狀減輕或改善之有效濃度溶解、懸浮、分散或以其他方式混合於所選擇之媒劑中。適於投與本文中所提供之FTI之醫藥載劑或媒劑包括熟習此項技術者已知之適於特定投與模式之任何此等載劑。

另外，FTI可調配為組合物中唯一之醫藥活性成分或可與其他活性成分組合。脂質體懸浮液、包括組織靶向脂質體(例如腫瘤靶向脂質體)亦可適宜作為醫藥上可接受之載劑。該等可根據熟習此項技術者已知之方法來製備。舉例而言，脂質體調配物可如業內所已知來製備。簡言之，可藉由在燒瓶內部將卵磷脂醢膽鹼及腦磷脂醢絲胺酸(7:3莫耳比率)乾燥來形成脂質體(例如多層囊泡(MLV))。添加本文中所提供之於缺少二價陽離子之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之FTI溶液並振盪燒瓶直至脂質膜分散為止。洗滌所得囊泡以去除未囊封之化合物，藉由離心沈澱且然後重新懸浮於PBS

中。

FTI係以在不對所治療之患者產生不期望之副作用之情形下足以產生治療上有用之效應之量包括於醫藥上可接受之載劑中。治療上有效之濃度可藉由在本文中所闡述之活體外及活體內系統中測試化合物經驗地確定且然後自其外推對於人類之劑量。

醫藥組合物中FTI之濃度將取決於FTI之吸收、組織分佈、不活化及排泄速率、FTI之物理化學特性、劑量時間表及所投與量以及熟習此項技術者已知之其他因素。舉例而言，所遞送之量足以改善癌症(包括造血癌症及實體腫瘤)之一或多種症狀。

在某些實施例中，治療上有效之劑量應產生約0.1 ng/ml至約50-100 μg/ml之活性成分之血清濃度。在一個實施例中，醫藥組合物提供約0.001 mg至約2000 mg化合物/公斤體重/天之劑量。醫藥劑量單位形式經製備以提供每劑量單位形式約1 mg至約1000 mg且在某些實施例中約10 mg至約500 mg必需活性成分或必需成分之組合。

FTI可一次性投與，或可分成多個較小劑量以一定時間間隔投與。應瞭解，治療之精確劑量及持續時間隨所治療疾病而變化且可使用已知之測試方案經驗地確定或藉由自活體內或活體外測試數據外推來確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨欲緩解之病狀之嚴重程度而變化。應進一步瞭解，對於任一特定個體而言，應根據個體需要及投予組合物或監督組合物投予之個人之專業判斷隨時調整具體劑量方案，且本文中所述之濃度範圍僅為例示性且並不意欲限制所主張組合物之範圍或實踐。

因此，有效濃度或量之本文中所闡述之一或多種化合物或其醫藥上可接受之鹽與用於全身、局部或局部性投與之適宜醫藥載劑或媒劑混合以

形成醫藥組合物。化合物係以有效改善一或多種症狀或治療、延遲進展或預防之量包括在內。組合物中活性化合物之濃度將取決於活性化合物之吸收、組織分佈、不活化、排泄速率、劑量時間表、所投與量、特定調配物以及熟習此項技術者已知之其他因素。

組合物意欲藉由適宜途徑來投與，包括(但不限於)經口、非經腸、經直腸、局部及局部性。對於經口投與而言，可調配膠囊及錠劑。組合物呈液體、半液體或固體形式且以適於每一投與途徑之方式調配。

用於非經腸、真皮內、皮下或局部施加之溶液或懸浮液可包括以下組份中之任一者：無菌稀釋劑，例如注射用水、鹽水溶液、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙醯胺或其他合成溶劑；抗微生物劑，例如苄醇及對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，例如抗壞血酸及亞硫酸氫鈉；螯合劑，例如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，例如乙酸鹽、檸檬酸鹽及磷酸鹽；及張力調整劑，例如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可封閉於安瓿、筆、拋棄式注射器或由玻璃、塑膠或其他適宜材料製得之單劑量或多劑量小瓶中。

在其中FTI展現不足溶解性之情況下，可使用使化合物增溶之方法。此等方法為熟習此項技術者所已知且包括(但不限於)使用共溶劑(例如二甲亞碸(DMSO))、使用表面活性劑(例如TWEEN®)或溶解於碳酸氫鈉水溶液中。

在混合或添加化合物之後，所得混合物可係溶液、懸浮液、乳液或諸如此類。所得混合物之形式取決於多種因素，包括預期投與模式及化合物於所選擇載劑或媒劑中之溶解性。有效濃度足以改善所治療疾病、病症或病狀之症狀且可經驗地確定。

提供醫藥組合物用於以含有適宜量之化合物或其醫藥上可接受之鹽之單位劑型(例如錠劑、膠囊、丸劑、粉末、顆粒、無菌非經腸溶液或懸浮液)及口服溶液或懸浮液及油水乳液投與人類及動物。醫藥治療活性化合物及其鹽係以單位劑型或多個劑型調配並投與。如本文中所使用之單位劑型係指如業內已知適於人類及動物個體且個別包裝之物理離散單位。每一單位劑量含有足以產生期望治療效應之預定量之治療活性化合物以及所需醫藥載劑、媒劑或稀釋劑。單位劑型之實例包括安瓿及注射器及個別包裝之錠劑或膠囊。單位劑型可分數份投與或多次投與。多次劑型係複數份相同單位劑型，其包裝於單一容器中以供以分開之單位劑型投與。多次劑型之實例包括小瓶、錠劑或膠囊用瓶或品脫瓶或加侖瓶。因此，多次劑型係於包裝中不分開之多個劑量。

亦可製備持續釋放之製劑。持續釋放之製劑之適宜實例包括含有本文中所提供之化合物之固體疏水性聚合物之半滲透性基質，該等基質係呈成形物件形式，例如薄膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包括離子電滲貼片、聚酯、水凝膠(例如，聚(甲基丙烯酸-2-羥基乙基酯)或聚(乙烯基醇))、聚乳酸、L-麩胺酸與L-麩胺酸乙酯之共聚物、不可降解之乙烯-乙酸乙烯酯、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物(例如LUPRON DEPOT™，由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)構成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。儘管諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸之聚合物使分子能夠釋放超過100天，但某些水凝膠在較短時期內釋放蛋白質。當經囊封之化合物長時間停留在體內時，在37℃下暴露於水分可使其變性或聚集，造成生物活性損失且其結構可能改變。可端視於所涉及之作用機制設計合理策略以保持穩定性。舉例而言，若發現聚集機制係藉助硫

代-二硫化物互換形成分子間S--S鍵，則穩定化可藉由修飾巰基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及形成特定聚合物基質組合物來達成。

可製備含有0.005%至100%範圍內之活性成分且其餘部分由無毒載劑構成之劑型或組合物。對於經口投與而言，醫藥上可接受之無毒組合物係藉由併入諸如以下之通常所採用之賦形劑之任一者來形成：醫藥級甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石粉、纖維素衍生物、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、蔗糖、碳酸鎂或糖精鈉。此等組合物包括溶液、懸浮液、錠劑、膠囊、粉末及持續釋放調配物，例如但不限於植入物及微囊封遞送系統及可生物降解之生物相容聚合物(例如膠原、乙烯/乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸及其他)。製備該等組合物之方法為熟習此項技術者所已知。所涵蓋之組合物可含有約0.001% 100%活性成分，在某些實施例中約0.1-85%或約75-95%。

FTI或醫藥上可接受之鹽可利用保護化合物免於自體內快速消除之載劑(例如定時釋放調配物或包衣)來製備。

組合物可包括其他活性化合物以獲得期望性質組合。如本文中所闡述之本文中所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與一般技術已知之具有治療一或多種上文所提及之疾病或醫學病狀(例如與氧化壓力相關之疾病)價值之另一藥理學藥劑一起投與。

本文中所提供之不含乳糖之組合物可含有業內所熟知且列示於(例如)美國藥典(U.S. Pharmacopeia) (USP) SP (XXI)/NF (XVI)中之賦形劑。一般而言，不含乳糖之組合物以醫藥上相容且醫藥上可接受之量含有活性成分、黏合劑/填充劑及潤滑劑。例示性不含乳糖之劑型含有活性成分、微

晶纖維素、預膠化澱粉及硬脂酸鎂。

進一步涵蓋含有本文中所提供之化合物之無水醫藥組合物及劑型。舉例而言，在醫藥領域中廣泛接受添加水(例如，5%)作為模擬長期儲存以確定諸如儲放壽命或調配物隨時間之穩定性之特性之手段。例如，參見Jens T. Carstensen，Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379-80頁。實際上，水及熱加速一些化合物之分解。因此，水對調配物之效應可具有重要意義，此乃因在調配物之製造、處置、包裝、儲存、運輸及使用期間通常會遇到水分及/或濕度。

可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕度條件下製備本文中所提供之無水醫藥組合物及劑型。若預期在製造、包裝及/或儲存期間與水分及/或濕度有大量接觸，則包含乳糖及至少一種包含一級胺或二級胺之活性成分之醫藥組合物及劑型係無水的。

無水醫藥組合物應使得其無水性質得以維持來製備並儲存。因此，無水組合物係使用已知可防止暴露於水之材料包裝，使得其可包括於適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

口服醫藥劑型係固體、凝膠或液體。固體劑型係錠劑、膠囊、顆粒及散裝粉末。口服錠劑之類型包括可經腸溶衣、糖衣或薄膜包衣之壓縮可咀嚼菱形錠劑及錠劑。膠囊可係硬質或軟質明膠膠囊，而顆粒及粉末可以非泡騰或泡騰形式與熟習此項技術者已知之其他成分組合提供。

在某些實施例中，調配物係固體劑型，例如膠囊或錠劑。錠劑、丸劑、膠囊、糖錠劑及諸如此類可含有以下成分中之任一者或類似性質之化

合物：黏合劑、稀釋劑、崩解劑、潤滑劑、助流劑、甜味劑及矯味劑。

黏合劑之實例包括微晶纖維素、黃著樹膠、葡萄糖溶液、阿拉伯樹膠黏液、明膠溶液、蔗糖及澱粉糊。潤滑劑包括滑石、澱粉、硬脂酸鎂或硬脂酸鈣、石鬆粉及硬脂酸。稀釋劑包括(例如)乳糖、蔗糖、澱粉、高嶺土、鹽、甘露醇及磷酸二鈣。助流劑包括(但不限於)二氧化矽膠體。崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、海藻酸、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、膨潤土、甲基纖維素、瓊脂及羧甲基纖維素。著色劑包括(例如)任何經批准鑒定之水溶性FD及C染料、其混合物；及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性FD及C染料。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇及人工甜味劑(例如糖精)及任何數量之噴霧乾燥香料。矯味劑包括自植物(例如水果)提取之天然香料及產生令人愉悅感覺之合成之化合物摻合物(例如(但不限於)薄荷及柳酸甲酯)。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、去水山梨醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂基醚。腸溶包衣包括脂肪酸、脂肪、蠟、蟲膠、胺化蟲膠及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。薄膜包衣包括羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及鄰苯二甲酸乙酸纖維素。

當劑量單位形式係膠囊時，其除以上類型之材料以外亦可含有諸如脂肪油之液體載劑。另外，劑量單位形式可含有修飾劑量單位之物理形式之各種其他材料，例如，糖包衣及其他腸溶劑包衣。化合物亦可作為酏劑、懸浮液、糖漿、薄片、噴灑劑、口香糖或諸如此類之組份投與。糖漿除活性化合物以外可含有蔗糖作為甜味劑及某些防腐劑、染料及著色劑及香料。

錠劑中所包括之醫藥上可接受之載劑係黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、矯味劑及潤濕劑。腸溶包衣錠劑由於腸溶包衣可抵抗胃

酸之作用並在中性或鹼性腸中溶解或崩解。糖包衣錠劑係施加有不同層之醫藥上可接受之物質之壓縮錠劑。薄膜包衣錠劑係包覆有聚合物或其他適宜包衣之壓縮錠劑。多重壓縮錠劑係藉由一個以上之壓縮循環利用先前所提及之醫藥上可接受之物質製得之壓縮錠劑。以上劑型中亦可使用著色劑。矯味劑及甜味劑用於壓縮錠劑、糖包衣、多重壓縮及可咀嚼錠劑中。矯味劑及甜味劑尤其可用於形成可咀嚼錠劑及菱形錠劑。

液體口服劑型包括水溶液、乳液、懸浮液、自非泡騰顆粒重構之溶液及/或懸浮液及自泡騰顆粒重構之泡騰製劑。水溶液包括(例如)酏劑及糖漿。乳液係水包油或油包水。

酏劑係澄清甜味化之水醇性製劑。酏劑中所使用之醫藥上可接受之載劑包括溶劑。糖漿係糖(例如蔗糖)之濃縮水溶液，且可含有防腐劑。乳液係其中一種液體以小球體形式遍佈分散於另一種液體中之兩相系統。乳液中所使用之醫藥上可接受之載劑係非水性液體、乳化劑及防腐劑。懸浮液使用醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。待重構為液體口服劑型之非泡騰顆粒中所使用之醫藥上可接受之物質包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。待重構為液體口服劑型之泡騰顆粒中所使用之醫藥上可接受之物質包括有機酸及二氧化碳源。以上所有劑型中均使用著色劑及矯味劑。

溶劑包括甘油、山梨醇、乙醇及糖漿。防腐劑之實例包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇。乳液中所利用之非水性液體之實例包括礦物油及棉籽油。乳化劑之實例包括明膠、阿拉伯樹膠、黃蓍膠、膨潤土及表面活性劑(例如聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯)。懸浮劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、矽酸鎂鋁(Veegum)及阿拉伯樹膠。稀釋劑包括乳糖及蔗糖。甜味劑包括蔗糖、糖

漿、甘油及人工甜味劑(例如糖精)。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、去水山梨醇單油酸酯、二乙二醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂基醚。有機酸包括檸檬酸及酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。著色劑包括任何經批准鑒定之水溶性FD及C染料及其混合物。矯味劑包括自植物(例如水果)提取之天然香料及產生令人愉悅味覺之合成之化合物摻合物。

對於固體劑型而言，於(例如)碳酸伸丙酯、植物油或甘油三酯中之溶液或懸浮液係囊封於明膠膠囊中。此等溶液及其製備及囊封揭示於美國專利第4,328,245號、第4,409,239號及第4,410,545號中。對於液體劑型而言，於(例如)聚乙二醇中之溶液可以足夠量之醫藥上可接受之液體載劑(例如，水)來稀釋以易於量測用於投與。

或者，可藉由以下來製備液體或半固體口服調配物：將活性化合物或鹽溶解或分散於植物油、二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如，碳酸伸丙酯)及其他此等載劑中，並將該等溶液或懸浮液囊封入硬質或軟質明膠膠囊殼中。其他可用調配物包括(但不限於)含有以下之彼等：本文中所提供之化合物；二烷基化單-或聚-伸烷基二醇，其包括(但不限於) 1,2-二甲氧基甲烷、二甘二甲醚、三甘二甲醚、四甘二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚(其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量)；及一或多種抗氧化劑，例如二丁基羥基甲苯(BHT)、丁基羥基甲氧苯(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨醇、磷酸、硫二丙酸及其酯及二硫代胺基甲酸鹽。

其他調配物包括(但不限於)包括醫藥上可接受之縮醛之水性醇溶液。該等調配物中所使用之醇係具有一或多個羥基之任何醫藥上可接受之水可

混溶溶劑，包括(但不限於)丙二醇及乙醇。縮醛包括(但不限於)低碳數烷基醛之二(低碳數烷基)縮醛，例如乙醛二乙基縮醛。

在所有實施例中，錠劑及膠囊調配物可如熟習此項技術者所已知來包衣以調節或維持活性成分之溶解。因此，例如，其可經習用腸溶消化之包衣(例如柳酸苯基酯、蠟及鄰苯二甲酸乙酸纖維素)來包衣。

本文中亦提供非經腸投與，其特徵通常在於皮下、肌內或靜脈內注射。可注射劑可以習用形式作為液體溶液或懸浮液、在注射之前適用於液體中之溶液或懸浮液之固體形式或作為乳液來製備。適宜賦形劑係(例如)水、鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。另外，若期望，欲投與之醫藥組合物亦可含有少量無毒之輔助性物質，例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定劑、增溶劑及其他此等試劑(例如，乙酸鈉、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯及環糊精)。本文中亦涵蓋緩釋或持續釋放系統之植入使得得以維持恆定量之劑量。簡言之，本文中所提供之化合物分散於固體內部基質中，例如，聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化之聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(例如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原、交聯聚乙烯基醇及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯，該固體內部基質由外部聚合膜圍繞，例如，聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙基酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯之氯乙烯共聚物、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙

烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物，該外部聚合膜不溶於體液中。在釋放速率控制步驟中，化合物擴散穿過外部聚合膜。此等非經腸組合物中所含之活性化合物之百分比高度依賴於其具體性質以及化合物之活性及個體之需要。

組合物之非經腸投與包括靜脈內、皮下及肌內投與。非經腸投與之製劑包括準備用於注射之無菌溶液、在即將使用之前準備與溶劑組合之無菌乾燥可溶性產品(例如凍乾粉末，包括皮下錠劑)、準備用於注射之無菌懸浮液、在即將使用之前準備與媒劑組合之無菌乾燥不溶性產品及無菌乳液。溶液可為水性或非水性的。

若靜脈內投與，則適宜載劑包括生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，及含有增稠劑及增溶劑(例如葡萄糖、聚乙二醇及聚丙二醇及其混合物)之溶液。

非經腸製劑中所使用之醫藥上可接受之載劑包括水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮劑及分散劑、乳化劑、鉗合劑或螯合劑及其他醫藥上可接受之物質。

水性媒劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers Injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。非水性非經腸媒劑包括植物來源之不揮發油、棉籽油、玉米油、芝麻油及花生油。必須向包裝於多劑量容器中之非經腸製劑添加抑制細菌或真菌濃度之抗微生物劑，其包括酚或甲酚、汞製劑、苄醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲基酯及丙基酯、硫柳汞(thimerosal)、氯化苄烷銨及氯化本索寧(benzethonium chloride)。等滲劑包括氯化鈉及右旋糖。緩衝劑包括磷酸鹽及檸檬酸鹽。抗氧化劑包括硫酸氫鈉。局部麻醉劑包括普魯卡因

(procaine)鹽酸鹽。懸浮劑及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯基吡咯啶酮。乳化劑包括聚山梨醇酯80 (TWEEN® 80)。金屬離子之鉗合劑或螯合劑包括EDTA。醫藥載劑亦包括用於水可混溶性媒劑之乙醇、聚乙二醇及丙二醇及用於pH調整之氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。

FTI之濃度經調整使得注射提供有效量以產生期望之藥理學效應。確切劑量取決於患者或動物之年齡、體重及病狀，如業內所已知。單位劑量非經腸製劑包裝於安瓿、小瓶或具有針之注射器中。如業內所已知及實踐，所有用於非經腸投與之製劑必須無菌。

說明性地，含有FTI之無菌水溶液之靜脈內或動脈內輸注係有效投與模式。另一實施例係含有產生期望藥理學效應所需之注射之活性材料之無菌水性或油性溶液或懸浮液。

可注射劑經設計用於局部及全身投與。通常，治療有效劑量經調配以含有佔所治療組織至少約0.1% w/w直至約90% w/w或更多(例如多於1% w/w)之濃度之活性化合物。活性成分可一次性投與或可分成諸多較小劑量以一定時間間隔投與。應瞭解，治療之精確劑量及持續時間隨所治療疾病而變化且可使用已知之測試方案經驗地確定或藉由自活體內或活體外測試數據外推來確定。應注意，濃度及劑量值亦可隨所治療個體之年齡而變化。應進一步瞭解，對於任一特定個體而言，應根據個體需要及投予調配物或監督調配物投予之個人之專業判斷隨時調整具體劑量方案，且本文中所述之濃度範圍僅為例示性且並不意欲限制所主張調配物之範圍或實踐。

FTI可以微粉化或其他適宜形式懸浮或可衍生化以產生更可溶之活性產物或產生前藥。所得混合物之形式取決於多種因素，包括預期投與模式

及化合物於所選擇載劑或媒劑中之溶解性。有效濃度足以改善病狀之症狀且可經驗地確定。

本文亦關注凍乾粉末，其可經重構用於作為溶液、乳液及其他混合物投與。其亦可重構並調配為固體或凝膠。

無菌凍乾粉末係藉由將本文中所提供之FTI或其醫藥上可接受之鹽溶解於適宜溶劑中來製備。溶劑可含有改良粉末或自粉末製備之重構溶液之穩定性或其他藥理學組份之賦形劑。可使用之賦形劑包括(但不限於)右旋糖、山梨醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他適宜試劑。在一個實施例中，溶劑亦可含有約中性pH下之緩衝劑，例如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或熟習此項技術者已知之其他此緩衝劑。隨後無菌過濾溶液，之後在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾提供期望調配物。通常，所得溶液將分配至小瓶中進行凍乾。每一小瓶將含有單一劑量(包括(但不限於)至10-1000 mg或100-500 mg)或多個劑量之化合物。凍乾粉末可在適當條件(例如在約4℃至室溫)下儲存。

用注射用水重構此凍乾粉末提供用於非經腸投與之調配物。為重構，每mL無菌水或其他適宜載劑添加約1-50 mg、約5-35 mg或約9-30 mg之凍乾粉末。精確量取決於所選擇之化合物。此量可經驗地確定。

局部用混合物係如所述製備用於局部性及全身性投與。所得混合物可係溶液、懸浮液、乳液或諸如此類且調配為乳霜、凝膠、軟膏劑、乳液、溶液、酏劑、洗劑、懸浮液、酊劑、糊劑、發泡體、氣溶膠、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、皮膚貼片或適於局部投與之任何其他調配物。

FTI或具有FTI之醫藥組合物可調配為用於局部施加(例如藉由吸入)之氣溶膠(例如，參見美國專利第4,044,126號、第4,414,209號及第

4,364,923號，其闡述用於遞送可用於治療發炎性疾病、特定而言氣喘之類固醇之氣溶膠)。該等用於向呼吸道投與之調配物可單獨或與惰性載劑(例如乳糖)組合呈用於霧化器之氣溶膠或溶液形式或作為用於吹入之微細粉末。在此一情形下，調配物粒子之直徑係小於50微米或小於10微米。

FTI或具有FTI之醫藥組合物可經調配用於以呈凝膠、乳霜及洗劑之形式局部性或局部施加(例如用於局部施加至皮膚及(例如)眼中之黏膜)及用於施加至眼或用於腦池內或脊椎內施加。涵蓋局部投與用於經皮遞送亦及用於投與至眼或黏膜或用於吸入療法。亦可投與單獨或與其他醫藥上可接受之賦形劑組合之活性化合物之經鼻溶液。該等溶液、特定而言意欲用於眼睛使用之彼等可與適當之鹽一起調配為0.01% - 10%等滲溶液，pH約5-7。

本文中亦涵蓋其他投與途徑，例如經皮貼片及直腸投與。舉例而言，用於直腸投與之醫藥劑型係用於全身效應之直腸栓劑、膠囊及錠劑。本文中所使用之直腸栓劑意指用於插入直腸中在體溫下熔融或軟化從而釋放一或多種藥理或治療活性成分之固體(solid body)。直腸栓劑中所利用之醫藥上可接受之物質係基質或媒劑及升高熔點之試劑。基質之實例包括可可脂(可可油)、甘油明膠、卡波蠟(carbowax，聚氧乙烯二醇)及脂肪酸之甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯之適當混合物。可使用各種基質之組合。升高栓劑熔點之試劑包括鯨蠟及蠟。直腸栓劑可藉由壓縮方法或藉由模製來製備。直腸栓劑之例示性重量係約2至3克。用於直腸投與之錠劑及膠囊係使用與經口投與之調配物相同之醫藥上可接受之物質及藉由相同方法來製造。

本文中所提供之FTI或具有FTI之醫藥組合物可藉由熟習此項技術者

所熟知之受控釋放方式或藉由遞送裝置來投與。實例包括(但不限於)以下美國專利中所闡述之彼等：第3,845,770號；第3,916,899號；第3,536,809號；第3,598,123號；及第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號、第5,639,480號、第5,733,566號、第5,739,108號、第5,891,474號、第5,922,356號、第5,972,891號、第5,980,945號、第5,993,855號、第6,045,830號、第6,087,324號、第6,113,943號、第6,197,350號、第6,248,363號、第6,264,970號、第6,267,981號、第6,376,461號、第6,419,961號、第6,589,548號、第6,613,358號、第6,699,500號及第6,740,634號，其每一者均係以引用的方式併入本文中。以不同比例使用(例如)羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、凝膠、可滲透膜、滲透系統、多層包衣、微粒、脂質體、微球體或其組合來提供期望之釋放特徵，該等劑型可用於提供FTI之緩釋或受控釋放。可容易地選擇與本文中所提供之活性成分一起使用之熟習此項技術者所已知之適宜受控釋放調配物(包括本文中所闡述之彼等)。

所有受控釋放之醫藥產品均具有優於藉由其非受控對應物所達成者之改良藥物療法之常見目標。在一個實施例中，最佳設計之受控釋放製劑在醫學治療中之用途之特徵在於利用最少之藥物物質在最少之時間內治癒或控制病狀。在某些實施例中，受控釋放之調配物之優點包括藥物活性延長、投藥頻率降低且患者依從性提高。另外，受控釋放之調配物可用於影響作用之開始時間或其他特性(例如，藥物之血液含量)，且因此可影響副作用(例如不利作用)之發生。

大多數受控釋放之調配物經設計以最初釋放迅速產生期望治療效應

之量之藥物(活性成分)，並逐漸地且連續地釋放其他量之藥物以在延長時期內維持此程度之治療效應。為在身體內維持恆定含量之藥物，應以將代替所正代謝及自身體排泄之藥物之量的速率自劑型釋放藥物。活性成分之受控釋放可藉由包括(但不限於) pH、溫度、酶、水或其他生理條件之各種條件或化合物來刺激。

在某些實施例中，可使用靜脈內輸注、可植入之滲透幫浦、經皮貼片、脂質體或其他投與模式來投與FTI。在一個實施例中，可使用幫浦(參見Sefton，CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987)；Buchwald等人，Surgery 88:507 (1980)；Saudek等人，N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)。在另一實施例中，可使用聚合材料。在另一實施例中，可靠近治療靶標放置受控釋放系統，即，因此僅需要全身劑量之一部分(例如，參見Goodson，Medical Applications of Controlled Release，第2卷，第115-138頁(1984)。

在一些實施例中，靠近不適當免疫活化之位點或腫瘤向個體中引入受控釋放裝置。其他受控釋放系統論述於Langer之綜述中(Science 249:1527-1533 (1990)。F可分散於固體內部基質中，例如，聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化之聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水性聚合物(例如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原、交聯聚乙烯基醇及交聯部分水解之聚乙酸乙烯酯，該固體內部基質由外部聚合膜圍繞，例如，聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙基酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽

氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯之氯乙烯共聚物、離子聚合物聚對苯二甲酸乙二酯、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯基氧基乙醇共聚物，該外部聚合膜不溶於體液中。然後在釋放速率控制步驟中活性成分擴散穿過外部聚合膜。此等非經腸組合物中所含之活性成分之百分比高度取決於其具體性質以及個體需要。

FTI或FTI之醫藥組合物可包裝為含有以下之製造物件：包裝材料、用於治療、預防或改善癌症(包括血液學癌症及實體腫瘤)之一或多種症狀或進展之本文中所提供之化合物或其醫藥上可接受之鹽及指示該化合物或其醫藥上可接受之鹽係用於治療、預防或改善癌症(包括血液學癌症及實體腫瘤)之一或多種症狀或進展之標籤。

本文中所提供之製造物件含有包裝材料。用於包裝醫藥產品之包裝材料為熟習此項技術者所熟知。例如，參見美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號。醫藥包裝材料之實例包括(但不限於)泡罩包裝、瓶、管、吸入器、幫浦、袋、小瓶、容器、注射器、筆及適用於所選擇調配物及預期投與及治療模式之任何包裝材料。涵蓋本文中所提供之化合物及組合物之眾多種調配物。

在一些實施例中，以經口或非經腸方式投與治療有效量之具有FTI之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物具有替吡法呢作為活性成分且係作為單一劑量或細分為一個以上之劑量以每天1 mg/kg直至1500 mg/kg之量或更特定而言以每天10 mg/kg至1200 mg/kg之量經口投與。在一些實施例中，醫藥組合物具有替吡法呢作為活性成分且係以以下之量經口投與：每天100 mg/kg、每天200 mg/kg、每天300 mg/kg、每天400

mg/kg、每天500 mg/kg、每天600 mg/kg、每天700 mg/kg、每天800 mg/kg、每天900 mg/kg、每天1000 mg/kg、每天1100 mg/kg或每天1200 mg/kg。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

在一些實施例中，FTI係以每天200-1500 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天200-1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天300 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天400 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天500 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天600 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天700 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天800 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天900 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天1000 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天1100 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天1200 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天1300 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以每天1400 mg之劑量投與。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

在一些實施例中，FTI係以200-1400 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以300-1200 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以300-900 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以600 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以700 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以800 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以900 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以1000 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以1100 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例中，FTI係以1200 mg b.i.d.之劑量投與。在一些實施例

中，FTI係替吡法呢。

如熟習此項技術者將瞭解，劑量端視於所採用之劑型、病狀及患者之敏感性、投與途徑及其他因素而變化。確切劑量將由從業醫師根據與需要治療之個體相關之因素來確定。調整劑量及投與以提供足量之活性成分或維持期望效應。可考慮之因素包括疾病狀態之嚴重程度、個體之總體健康情況、個體之年齡、體重及性別、飲食、投與時間及頻率、藥物組合、反應敏感度及對療法之及耐受性/反應。在治療週期期間，日劑量可有所變化。在一些實施例中，起始劑量可在治療週期內逐步降低。在一些實施例中，起始劑量可在治療週期內逐步增加。最終劑量可取決於劑量限制性毒性及其他因素之出現。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天300 mg且升高至最大劑量為每天400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天400 mg且升高至最大劑量為每天500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天500 mg且升高至最大劑量為每天600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天600 mg且升高至最大劑量為每天700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天700 mg且升高至最大劑量為每天800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天800 mg且升高至最大劑量為每天900 mg、1000 mg、1100 mg或1200 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天900 mg且升高至最大劑量為每天1000 mg、

1100 mg或1200 mg來投與。劑量升高可一次性或逐步完成。舉例而言，每天600 mg之起始劑量可藉由每天增加100 mg經4天期間或每天增加200 mg經2天期間或一次性增加400 mg升高至每天1000 mg之最終劑量。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。

在一些實施例中，FTI係以相對較高之起始劑量並端視於患者反應及其他因素而定逐步降低至較低劑量來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天1200 mg且降低至最終劑量為每天1100 mg、1000 mg、900 mg、800 mg、700mg、600mg、500 mg、400 mg或300 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天1100 mg且降低至最終劑量為每天1000 mg、900 mg、800 mg、700mg、600mg、500 mg、400 mg或300 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天1000 mg且降低至最終劑量為每天900 mg、800 mg、700mg、600mg、500 mg、400 mg或300 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天900 mg且降低至最終劑量為每天800 mg、700mg、600mg、500 mg、400 mg或300 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天800 mg且降低至最終劑量為每天700mg、600mg、500 mg、400 mg或300 mg來投與。在一些實施例中，FTI係以起始劑量為每天600 mg且降低至最終劑量為每天500 mg、400 mg或300 mg來投與。劑量降低可一次性或逐步完成。在一些實施例中，FTI係替吡法呢。舉例而言，每天900 mg之起始劑量可藉由每天減少100 mg經3天時期或藉由一次性減少300 mg降低至每天600 mg之最終劑量。

治療週期可具有不同長度。在一些實施例中，治療週期可為1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7

個月、8個月、9個月、10個月、11個月或12個月。在一些實施例中，治療週期為4週。治療週期可具有間歇性之時間表。在一些實施例中，2週治療週期可具有5天投用，隨後9天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有6天投用，隨後8天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有7天投用，隨後7天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有8天投用，隨後6天停藥。在一些實施例中，2週治療週期可具有9天投用，隨後5天停藥。

在一些實施例中，在重複之4週週期中每天投與FTI達4週中之3週。在一些實施例中，在重複之4週週期中每隔一週(1週投用，1週停藥)每天投與FTI。在一些實施例中，在重複之4週週期中FTI係以300 mg b.i.d.口服之劑量投與達4週中之3週。在一些實施例中，在重複之4週週期中FTI係以600 mg b.i.d.口服之劑量投與達4週中之3週。在一些實施例中，在重複之4週週期中FTI係以900 mg b.i.d.口服之劑量每隔一週(1週投用，1週停藥)投與。在一些實施例中，FTI係以1200 mg b.i.d.口服之劑量每隔一週(重複28天週期之第1-7天及第15-21天)投與。在一些實施例中，在重複之28天週期中FTI係以1200 mg b.i.d.口服之劑量於第1-5天及第15-19天投與。

在一些實施例中，可採用900 mg bid替吡法呢每隔一週方案。在該方案下，患者在28天治療週期之第1-7天及第15-21天接受900 mg，po，bid之起始劑量。在不存在難以管控之毒性之情形下，個體可繼續接受替吡法呢治療達長達12個月。若個體耐受治療良好，則亦可將劑量增加至1200 mg bid。亦可包括逐步之300 mg劑量降低以控制治療相關之治療突發性毒性。

在一些其他實施例中，在28天之治療週期中，替吡法呢係以每天300 mg bid之劑量經口給予21天，隨後1週停藥(21天時間表；Cheng DT等人，*J Mol Diagn.* (2015) 17(3):251-64)。在一些實施例中，採取25 mg bid至1300 mg bid範圍內之5天投用，隨後9天停藥(5天時間表；Zujewski J，*J Clin Oncol.*, 2000年2月；18(4):927-41)。在一些實施例中，採取7天bid投用，隨後7天停藥(7天時間表；Lara PN Jr.，*Anticancer Drugs.*, (2005) 16(3):317-21；Kirschbaum MH，*Leukemia.*, 2011年10月；25(10):1543-7)。在7天時間表中，患者可接受300 mg bid之起始劑量，以300 mg劑量升高至1800 mg bid之最大計劃劑量。在7天時間表研究中，患者亦可在28天週期中之第1-7天及第15-21天接受劑量高達1600 mg bid之替吡法呢。

在先前研究中，當以每天兩次之投用時間表投與時，FTI顯示抑制哺乳動物腫瘤之生長。已發現，以每天單一劑量投與FTI 1至5天產生持續至少21天之對腫瘤生長之明顯抑制。在一些實施例中，FTI係以50-400 mg/kg之劑量範圍投與。在一些實施例中，FTI係以200 mg/kg投與。針對特定FTI之投用方案亦為業內所熟知(例如，美國專利第6838467號，該專利係以全文引用的方式併入本文中)。舉例而言，化合物阿加來必(WO98/28303)、紫蘇醇(WO 99/45712)、SCH-66336 (美國專利第5,874,442號)、L778123 (WO 00/01691)、2(S)-[2(S)-[2(R)-胺基-3-巰基]丙基胺基-3(S)-甲基]-戊基氧基-3-苯基丙醯基-甲硫胺酸碸(WO94/10138)、BMS 214662 (WO 97/30992)、AZD3409；Pfizer化合物A及B (WO 00/12499及WO 00/12498)之適宜劑量係於上文所提及之專利說明書(其係以引用的方式併入本文中)中給出，或為熟習此項技術者所

已知或可由熟習此項技術者容易地確定。

關於紫蘇醇，藥劑可以1-4 g /天/ 150 lb人類患者投與。較佳地，1-2 g /天/ 150 lb人類患者。根據具體應用，SCH-66336通常可以約0.1 mg至100 mg、更佳地約1 mg至300 mg之單位劑量投與。化合物L778123及1-(3-氯苯基)-4-[1-(4-氰基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-六氫吡嗪酮可以介於約0.1 mg/kg體重/天至約20 mg/kg體重/天之間、較佳地介於0.5 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天之間之量投與人類患者。

Pfizer化合物A及B可以約1.0 mg /天直至約500 mg /天、較佳地約1 mg /天至約100 mg /天範圍內之劑量以單一或分開(即多個)劑量投與。治療性化合物將通常以約0.01 mg/kg體重/天至約10 mg/kg體重/天範圍內之日劑量以單一或分開劑量投與。BMS 214662可以約0.05 mg/kg/天至200 mg/kg/天、較佳地小於100 mg/kg/天之劑量範圍以單一劑量或以2至4個分開劑量投與。

在一些實施例中，FTI治療係與放射療法(radiotherapy或radiation therapy)組合投與。放射療法包括使用γ射線、X射線及/或將放射性同位素直接遞送至腫瘤細胞。亦涵蓋其他形式之DNA損傷因子，例如微波、質子束輻照(美國專利第5,760,395號及第4,870,287號；所有該等均係以全文引用的方式併入本文中)及UV輻照。所有該等因子最有可能對DNA、DNA前體、DNA之複製及修復及染色體之組裝及維持產生大範圍之損害。

在一些實施例中，投與治療有效量之具有FTI之醫藥組合物，此有效使主體中之腫瘤對輻照敏感。(美國專利第6545020號，其係以全文引用的方式併入本文中)。輻照可係電離輻射且特定而言γ輻射。在一些實施例

中，γ輻射係由直線加速器或由放射性核種來發射。藉由放射性核種輻照腫瘤可係外部的或內部的。

輻照亦可係X射線輻射。X射線之劑量範圍係在50侖琴(roentgen)至200侖琴之日劑量達延長時期(3至4週)至2000侖琴至6000侖琴之單一劑量範圍內。放射性同位素之劑量範圍變化很大，且取決於同位素之半衰期、所發射輻射之強度及類型及由贅瘤細胞之吸收。

在一些實施例中，在輻照腫瘤之前，開始投與醫藥組合物至多1個月、特定而言至多10天或1週。另外，分次進行腫瘤之輻照，醫藥組合物之投與維持在第一次與最後一次輻照階段之間之間隔內。

FTI之量、輻照劑量及輻照劑量之間歇將取決於一系列參數(例如腫瘤之類型、其位置、患者對化學療法或放射療法之反應)，且在每一個別病例中由醫師及放射師來最終確定。

在一些實施例中，本文中所提供之方法進一步包括投與治療有效量之第二活性劑或支持性護理療法。第二活性劑可係化學治療劑。化學治療劑或藥物可藉由其在細胞內之活性模式進行分類，例如其是否影響細胞週期且在何階段影響細胞週期。或者，可基於其直接交聯DNA、嵌入DNA中或藉由影響核酸合成來誘導染色體及有絲分裂畸變之能力來表徵試劑。

化學治療劑之實例包括烷基化劑，例如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；烷基磺酸鹽，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)及烏瑞替哌(uredopa)；伸乙基亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altret胺)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；多聚乙醯(尤其為布

拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物托泊替康)；苔蘚蟲素(bryostatin)；卡裡斯他汀(callystatin)；CC-1065(包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(尤其為念珠藻素1及念珠藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；多卡米辛(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，例如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、甲基二氯乙基胺、甲基二氯乙基胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)及尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、呢莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，例如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其為卡奇黴素γ1及卡奇黴素ω1)；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；二膦酸鹽，例如氯膦酸鹽；埃斯波黴素(esperamicin)；以及新抑癌素髮色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素、安麴黴素(authrarnycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycin)、c放線菌素、卡拉黴素(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)；色黴素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-二偶氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin) (包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧多柔比星)、泛艾黴素(epirubicin)、依索

比辛(esorubicin)、伊達比星、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(例如絲裂黴素C)、黴酚酸、諾拉黴素(nogalarnycin)、橄欖黴素、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)及佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸、蝶羅呤(pteropterin)及三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷、6-阿紮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷；雄激素，例如卡普睪酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及睪內酯；抗腎上腺物質，例如米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充物，例如亞葉酸；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷；胺基酮戊酸；安吖啶(amsacrine)；貝斯他布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地佛法明(defof胺)；秋水仙胺；地吖醌(diaziquone)；依佛米塞(elfomithine)；依利醋銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖；氯呢達明(lonidamine；類美登素(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；呢曲吖啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸；

2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK多醣複合物；雷佐生(razoxane)；根黴素；施佐非蘭(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；替奴佐酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2'2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecene)（尤其為T-2毒素、韋拉卡瑞A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌索(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside，「Ara-C」)；環磷醯胺；類紫杉醇，例如太平洋紫杉醇及多西紫杉醇(doxetaxel)；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；鉑配位錯合物，例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春鹼；鉑；依託泊苷(etoposide，VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(vinorelbine)；能滅瘤(novantrone)；替呢泊苷(teniposide)；伊達曲沙(edatrexate)、道諾黴素；胺基蝶呤；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan，例如CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類維生素A，例如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)、卡鉑、丙卡巴肼(procarbazine)、普卡黴素(plicomycin)、吉西他濱、溫諾平(navelbine)、反式鉑及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。

第二活性劑可係大分子(例如，蛋白質)或小分子(例如，合成無機、有機金屬或有機分子)。在一些實施例中，第二活性劑係DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞介素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫阻

抑劑、皮質類固醇或其藥理活性突變體或衍生物。

在一些實施例中，第二活性劑係DNA低甲基化劑，例如胞苷類似物(例如，阿紮胞苷)或5-氮雜去氧胞苷(例如地西他濱)。在一些實施例中，第二活性劑係細胞減少劑，其包括(但不限於)托泊替康、羥基脲(Hydrea)、PO依託泊苷、雷利竇邁、LDAC及硫鳥嘌呤。在一些實施例中，第二活性劑係米托蒽醌、依託泊苷、阿糖胞苷或伐司朴達(Valspodar)。在一些實施例中，第二活性劑係米托蒽醌加伐司朴達、依託泊苷加伐司朴達或阿糖胞苷加伐司朴達。在一些實施例中，第二活性劑係伊達比星、氟達拉濱、托泊替康或ara-C。在一些其他實施例中，第二活性劑係伊達比星加ara-C、氟達拉濱加ara-C、米托蒽醌加ara-C或托泊替康加ara-C。在一些實施例中，第二活性劑係奎寧。可使用以上所指定試劑之其他組合，且劑量可由醫師來確定。

對於本文中所闡述之任何特定癌症類型，如本文中所闡述或業內另外可獲得之治療可與FTI治療組合使用。舉例而言，可與FTI組合使用用於MDS之藥物包括由Spectrum Pharmaceuticals所銷售之貝林司他(belinostat，Beleodaq®)及普拉曲沙(pralatrexate，Folotyn®)、由Celgene所銷售之羅米地辛(romidepsin，Istodax®)及由Seattle Genetics所銷售之貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin，Adcetris®) (用於ALCL)；可與FTI組合使用用於MDS之藥物包括由Celgene所銷售之氮胞苷(Vidaza®)及雷利竇邁(Revlimid®)及由Otsuka及Johnson & Johnson所銷售之地西他濱(Dacogen®)；可與FTI組合使用用於甲狀腺癌之藥物包括AstraZeneca之凡德他尼(vandetanib，Caprelsa®)、Bayer之索拉菲尼(sorafenib，Nexavar®)、Exelixis之卡博替尼(cabozantinib，Cometriq®)及Eisai之樂

伐替呢(lenvatinib，Lenvima®)。

非細胞毒性療法(例如普拉曲沙(Folotyn®)、羅米地辛(Istodax®)及貝林司他(Beleodaq®))亦可與FTI治療組合使用。

在一些實施例中，預期與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之前、同時或之後投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之前投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可與FTI治療同時投與。在一些實施例中，與FTI組合使用之第二活性劑或第二療法可在FTI治療之後投與。

FTI治療亦可與骨髓移植組合投與。在一些實施例中，FTI在骨髓移植之前投與。在其他實施例中，FTI在骨髓移植之後投與。

熟習此項技術者將瞭解，本文中所闡述之方法包括使用特定FTI、調配物、投用方案、額外療法之任何排列或組合以治療以Th1佔優勢為特徵之個體之MDS。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。

在一些實施例中，本文中提供預測患有MDS之個體對替吡法呢治療之反應性之方法、MDS患者群體選擇進行替吡法呢治療之方法及藉由確定MDS患者具有Th1佔優勢或選擇以Th1佔優勢為特徵之MDS患者以治療有效量之替吡法呢治療個體之MDS之方法。在一些實施例中，方法包括藉由qRT-PCR確定來自患有MDS之個體之腫瘤樣品中TBX21表現程度高於參考程度，且隨後向該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，方法包括藉由qRT-PCR確定來自患有MDS之個體之腫瘤樣品中TBX21表現程度對GATA3表現程度之比率高於參考比率，且隨後向該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，方法包括藉由FACS確定患有MDS之個體中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，且隨後向

該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，方法包括藉由FACS確定來自患有MDS之個體之腫瘤樣品中Th1細胞之百分比高於參考百分比，且隨後向該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，方法包括藉由ELISA確定來自患有MDS之個體之血清樣品中IFN-γ之含量高於參考比率，且隨後向該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，方法包括藉由ELISA確定患有MDS之個體中IFN-γ含量對IL-4含量之比率高於參考比率，且隨後向該個體投與治療有效量之替吡法呢。在一些實施例中，MDS可係較低風險之MDS。

在一些實施例中，患有MDS之選自替吡法呢治療之個體在重複之4週週期中每隔一週(1週投用，1週停藥)接受900 mg b.i.d.口服之劑量。

本文中亦提供用於預測患有MDS之個體對FTI治療之反應性之套組。本文中所提供之套組可包括輔助劑。在一些實施例中，套組包括用於測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1基因印記之表現程度之試劑，其中若Th1基因印記之表現程度高於該Th1基因印記之參考表現程度，則預測該患有MDS之個體對FTI治療有反應。在一些實施例中，套組包括用於測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率之試劑，其中若樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。在一些實施例中，套組包括用於檢測來自患有MDS之個體之樣品中之Th1細胞介素之試劑，其中若樣品中存在Th1細胞介素，則預測該個體對FTI治療有反應。

在一些實施例中，本文中所提供之套組亦可包括輔助劑。在一些實施例中，套組進一步包括用於基因體DNA分離之試劑或純化構件、檢測構件以及陽性及陰性對照。在某些實施例中，套組進一步包括用戶說明

書。在一些實施例中，套組進一步包括FTI或具有FTI之醫藥組合物。套組可針對家庭使用、臨床使用或研究使用進行定製。

在一些實施例中，本文中所提供之套組包括用於測定Th1基因印記之表現程度之試劑。Th1基因印記可係TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-12或其任何組合。在一些實施例中，本文中所提供之套組包括用於測定至少兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種Th1基因印記之表現程度之試劑。在一些實施例中，套組包括用於測定TBX21之表現程度之試劑。在一些實施例中，套組進一步包括用於測定來自患有MDS之個體之樣品中Th2基因印記之表現程度之試劑，其中若比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。Th2基因印記可係GATA3、CCR4、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13或其任何組合。在一些實施例中，Th2基因印記係GATA3。在一些實施例中，套組包括用於測定來自患有MDS之個體之樣品中TBX21及GATA3之表現程度之試劑，其中若比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。

在某些實施例中，本文中提供套組，其包括用於檢測一或多種Th1基因印記之mRNA含量之試劑。在某些實施例中，試劑可係一或多種特異性結合至一或多種Th1基因印記之mRNA之探針。在某些實施例中，套組進一步包括洗滌溶液。在某些實施例中，套組進一步包括用於實施雜交分析之試劑、mRNA分離或純化構件、檢測構件以及陽性及陰性對照。在某些實施例中，套組進一步包括使用該套組之說明書。在一些實施例中，套組進一步包括FTI或具有FTI之醫藥組合物。套組可針對家庭使用、臨床使用或研究使用進行定製。

在某些實施例中，本文中提供套組，其包括用於檢測一或多種Th1基因印記之蛋白質含量之試劑。在某些實施例中，套組包括塗覆有識別Th1基因印記之抗體之量桿、洗滌溶液、用於實施分析之試劑、蛋白質分離或純化構件、檢測構件以及陽性及陰性對照。在某些實施例中，套組進一步包括使用該套組之說明書。在一些實施例中，套組進一步包括FTI或具有FTI之醫藥組合物。套組可針對家庭使用、臨床使用或研究使用進行定製。

在一些實施例中，套組包括用於測定來自患有MDS之個體之樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率之試劑，其中若樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。套組中所包括之試劑可係進行免疫組織化學(IHC)分析、免疫螢光(IF)分析或流式細胞術(FACS)以量測樣品中Th1細胞及Th2細胞之數量所需之試劑。試劑可係檢測或測定如上文所闡述之一或多種Th1基因印記或Th2基因印記之表現程度之試劑。在一些實施例中，本文中所闡述之套組包括實施IHC分析以測定樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率之試劑。試劑可包括識別Th1基因印記之產物之抗體及識別Th2基因印記之產物之抗體。在一些實施例中，本文中所提供之套組包括識別TBX21之抗體及識別GATA3之抗體。在一些實施例中，本文中所闡述之套組包括實施FACS分析以測定樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率之試劑。試劑可包括識別Th1基因印記之產物之抗體及識別Th2基因印記之產物之抗體。在一些實施例中，本文中所提供之套組包括識別TBX21之抗體及識別GATA3之抗體。試劑亦可包括識別Th1細胞表面標記物之產物之抗體及識別Th2細胞表面標記物之產物之抗體。Th1細胞表面標記物可係(例如) CD4及CXCR3。Th2細胞表面標記物可係

(例如) CD4及CCR4。

在一些實施例中，本文中所提供之套組包括用於檢測來自患有MDS之個體之樣品中之Th1細胞介素之試劑，其中若樣品中存在Th1細胞介素，則預測該個體對FTI治療有反應。在一些實施例中，本文中所提供之套組進一步包括用於檢測來自患有MDS之個體之樣品中之Th2細胞介素之試劑，其中若樣品中不存在Th2細胞介素或若Th1細胞介素之含量對Th2細胞介素之含量之比率高於參考比率，則預測該個體對FTI治療有反應。套組中所包括之試劑可係進行IHC分析、IB分析、IF分析、FACS、ELISA、蛋白質微陣列分析、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、RNA微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH以檢測一或多種Th1細胞介素及/或一或多種Th2細胞介素所需之試劑。在一些實施例中，套組中所包括之試劑亦可係進行RT-PCR、微陣列、FACS、ELISA、流式微珠陣列(「CBA」)或細胞內細胞介素染色(ICS)以檢測一或多種Th1細胞介素及/或一或多種Th2細胞介素所需之試劑。

本文中所提供之套組可採用(例如)量桿、膜、晶片、圓盤、測試條、過濾器、微球、載玻片、多孔板或光纖。套組之固體支持物可係(例如)塑膠、矽、金屬、樹脂、玻璃、膜、粒子、沈澱物、凝膠、聚合物、薄片、球、多醣、毛細管、薄膜、板或載玻片。樣品可係(例如)血液樣品、骨髓樣品、細胞培養、細胞株、組織、口腔組織、胃腸組織、器官、細胞器、生物流體、尿液樣品或皮膚樣品。生物樣品可係(例如)淋巴結活體組織切片、骨髓活體組織切片或外周血腫瘤細胞樣品。

在一些實施例中，本文中所提供之套組包括一或多種用於進行RT-PCR、qPCR、深度定序、NGS或微陣列之容器及組份。在某些實施例

中，本文中所提供之套組採用用於藉由流式細胞術或免疫螢光檢測基因印記之表現之構件。在其他實施例中，基因印記之表現係藉由基於ELISA之方法或業內已知之其他類似方法來量測。

在某些實施例中，本文中所提供之套組包括用於分離蛋白質之組份。在另一具體實施例中，醫藥或分析套組在容器中包括FTI或具有FTI之醫藥組合物，且進一步在一或多種容器中包括用於進行流式細胞術或ELISA之組份。

在一些實施例中，本文提供用於量測基因印記之套組，其提供為量測以下所需之材料：某些基因之存在或本文中所提供基因印記之該等基因或基因亞群(例如，一種、兩種、三種、四種、五種或更多種基因)之一或多種基因產物之豐度。此等套組可包括用於量測DNA、RNA或蛋白質所需之材料及試劑。在一些實施例中，此等套組包括微陣列，其中微陣列係由以下構成：與本文中所提供之一或多種基因印記或基因印記亞群之一或多種DNA或mRNA轉錄物雜交之寡核苷酸及/或DNA及/或RNA片段或其任何組合。在一些實施例中，此等套組可包括用於基因或基因亞群之DNA、RNA產物或RNA產物之cDNA拷貝之PCR之引子。在一些實施例中，此等套組可包括用於PCR之引子以及用於定量PCR之探針。在一些實施例中，此等套組可包括多種引子及多種探針，其中一些探針具有不同之螢光團以便容許一或多種基因產物之多種產物之多重化。在一些實施例中，此等套組可進一步包括用於自自樣品分離之RNA合成cDNA之材料及試劑。在一些實施例中，此等套組可包括對本文中所提供之基因印記或基因印記亞群之蛋白質產物具特異性之抗體。此等套組可另外包括用於自生物樣品分離RNA及/或蛋白質之材料及試劑。在一些實施例中，此等套組

可包括嵌入電腦可讀媒體上之用於預測患者是否對FTI臨床上敏感之電腦程式產品。在一些實施例中，套組可包括嵌入電腦可讀媒體上之電腦程式產品以及說明書。

在一些實施例中，本文中提供用於量測基因印記或基因印記亞群之一或多種核酸序列之表現之套組。在具體實施例中，此等套組量測與本文中所提供之基因印記或基因印記亞群相關之一或多種核酸序列之表現。根據此實施例，套組可包括對於量測本文中所提供之基因印記或基因印記亞群之特定核酸序列產物之表現所必需之材料及試劑。舉例而言，微陣列或RT-PCR套組可針對具體條件產生且僅含有對於量測本文中所提供之基因印記或基因印記亞群之具體RNA轉錄物產物之含量所必需之彼等試劑及材料以預測患有MDS之個體是否將對FTI臨床上敏感。或者，在一些實施例中，套組可包括不限於為量測本文中所提供之任何特定基因印記之特定核酸序列之表現所需之彼等之材料及試劑。舉例而言，在某些實施例中，套組包含對於量測1種、2種、3種、4種或5種本文中所提供之基因印記之表現程度所必需之材料及試劑，以及對於量測除本文中所提供之基因印記之彼等以外之至少1種、至少2種、至少3種、至少4種、至少5種、至少6種、至少7種、至少8種、至少9種、至少10種、至少15種、至少20種、至少25種、至少30種、至少35種、至少40種、至少45種、至少50種或更多種基因之表現程度所必需之試劑及材料。在其他實施例中，套組含有對於量測以下之表現程度所必需之試劑及材料：至少1種、至少2種、至少3種、至少4種、至少5種或更多種本文中所提供之基因印記，及1種、2種、3種、4種、5種、10種、15種、20種、25種、30種、35種、40種、45種、50種、55種、60種、65種、70種、75種、80種、85種、90種、95

種、100種、125種、150種、175種、200種、225種、250種、300種、350種、400種、450種或更多種不為本文中所提供之基因印記之基因之基因或1-10種、1-100種、1-150種、1-200種、1-300種、1-400種、1-500種、1-1000種、25-100種、25-200種、25-300種、25-400種、25-500種、25-1000種、100-150種、100-200種、100-300種、100-400種、100-500種、100-1000種或500-1000種不為本文中所提供之基因印記之基因之基因。

對於核酸微陣列套組而言，套組通常包括附接至固體支持物表面之探針。在一個此實施例中，探針可係寡核苷酸或包括長度為150個核苷酸至長度為800個核苷酸範圍內之探針之更長長度之探針。探針可附接至可檢測之標記。在具體實施例中，探針對本文中所提供之基因印記之一或多種產物具特異性。微陣列套組可包括用於實施分析之說明書及用於解釋並分析自分析結果所產生之數據之方法。在具體實施例中，套組包括用於預測患有MDS之個體是否將對FTI臨床上敏感之說明書。套組亦可包括雜交試劑及/或對於檢測在探針與靶標核酸序列雜交時所產生之信號所必需之試劑。一般而言，用於微陣列套組之材料及試劑係於一或多個容器中。套組之每一組份通常於其自己之適宜容器中。

在某些實施例中，核酸微陣列套組包括對於量測1種、2種、3種、4種、5種、6種、7種、8種、9種、10種、15種、20種、25種、30種、35種、40種、45種、50種或更多種本文中所提供之基因印記或其組合之表現程度所必需之材料及試劑，以及對於量測除本文中所提供之基因印記之彼等以外之至少1種、至少2種、至少3種、至少4種、至少5種、至少6種、至少7種、至少8種、至少9種、至少10種、至少15種、至少20種、至

少25種、至少30種、至少35種、至少40種、至少45種、至少50種或更多種基因之表現程度所必需之試劑及材料。在其他實施例中，核酸微陣列套組含有對於量測以下之表現程度所必需之試劑及材料：至少1種、至少2種、至少3種、至少4種、至少5種、至少6種、至少7種、至少8種、至少9種、至少10種、至少15種、至少20種、至少25種、至少30種、至少35種、至少40種、至少45種、至少50種或更多種本文中所提供之基因印記或其任何組合，及1種、2種、3種、4種、5種、10種、15種、20種、25種、30種、35種、40種、45種、50種、55種、60種、65種、70種、75種、80種、85種、90種、95種、100種、125種、150種、175種、200種、225種、250種、300種、350種、400種、450或更多種不為本文中所提供之基因印記之基因或1-10種、1-100種、1-150種、1-200種、1-300種、1-400種、1-500種、1-1000種、25-100種、25-200種、25-300種、25-400種、25-500種、25-1000種、100-150種、100-200種、100-300種、100-400種、100-500種、100-1000種或500-1000種不為本文中所提供之基因印記之基因。

對於定量PCR而言，套組可包括對特定核酸序列具特異性之預選擇之引子。定量PCR套組亦可包括適於擴增核酸之酶(例如，聚合酶(例如Taq))及用於擴增之反應混合物所需之去氧核苷酸及緩衝劑。定量PCR套組亦可包括對與病狀相關或指示病狀之核酸序列具特異性之探針。探針可用螢光團標記。探針亦可用淬滅劑分子標記。在一些實施例中，定量PCR套組亦可包括適於反轉錄RNA之組份，包括酶(例如，反轉錄酶(例如AMV、MMLV及諸如此類))及用於反轉錄之引子以及反轉錄反應所需之去氧核苷酸及緩衝劑。定量PCR套組之每一組份通常係於其自己之適宜容

器中。因此，該等套組通常包括適於每一個別試劑、酶、引子及探針之不同容器。此外，定量PCR套組可包括用於實施分析之說明書及用於解釋並分析自分析結果所產生之數據之方法。在具體實施例中，套組含有用於預測患有MDS之個體是否將對FTI臨床上敏感之說明書。

對於基於抗體之套組而言，套組可包括(例如)：(1) 第一抗體，其結合至所關注之多肽或蛋白質；及視情況(2) 第二不同抗體，其結合至多肽或蛋白質或第一抗體且偶聯至可檢測之標記(例如，螢光標記、放射性同位素或酶)。第一抗體可附接至固體支持物。在具體實施例中，所關注之多肽或蛋白質係本文中所提供之基因印記。基於抗體之套組亦可包括用於進行免疫沈澱之珠粒。基於抗體之套組之每一組份通常係於其自己之適宜容器中。因此，該等套組通常包括適於每一抗體之不同容器。此外，基於抗體之套組可包括用於實施分析之說明書及用於解釋並分析自分析結果所產生之數據之方法。在具體實施例中，套組含有用於預測患有MDS之個體是否對FTI臨床上敏感之說明書。

在一些實施例中，本文中所提供之套組包括本文中所提供之FTI或具有FTI之醫藥組合物。套組可進一步包括其他活性劑，包括(但不限於)本文中所揭示之彼等，例如DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞介素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫阻抑劑或皮質類固醇。

本文中所提供之套組可進一步包括用於投與FTI或其他活性成分之裝置。此等裝置之實例包括(但不限於)注射器、滴袋、貼片及吸入器。

套組可進一步包括供移植之細胞或血液以及可用於投與一或多種活性成分之醫藥上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成分以必須經重構用於

非經腸投與之固體形式提供，則該套組可包含適宜媒劑之密封容器，可將活性成分溶解於其中以形成適於非經腸投與之無微粒之無菌溶液。醫藥上可接受之媒劑之實例包括(但不限於)：USP注射用水；水性媒劑，例如(但不限於)氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶性媒劑，例如(但不限於)乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，例如(但不限於)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

在本文中所提供之方法及套組之某些實施例中，固相支持物用於純化蛋白質、標記樣品或實施固相分析。適於實施本文中所揭示之方法之固相之實例包括珠粒、粒子、膠體、單一表面、管、多孔板、微量滴定板、載玻片、膜、凝膠及電極。當固相係微粒材料(例如，珠粒)時，在一個實施例中，其分佈於多孔板之孔中以容許同時處理固相支持物。

本揭示內容之套組可包括輔助試劑。在一些實施例中，輔助試劑可係二級抗體、檢測試劑、檢測緩衝劑、固定化緩衝劑、稀釋緩衝劑、洗滌緩衝劑或其任何組合。

二級抗體可係單株或多株抗體。二級抗體可源自任何哺乳動物生物體，包括牛、小鼠、大鼠、倉鼠、山羊、駱駝、雞、兔及其他。二級抗體可包括(例如)抗人類IgA抗體、抗人類IgD抗體、抗人類IgE抗體、抗人類IgG抗體或抗人類IgM抗體。二級抗體可偶聯至酶(例如，辣根過氧化物酶(HRP)、鹼性磷酸酶(AP)、螢光素酶及諸如此類)或染料(例如，比色染料、螢光染料、螢光共振能量轉移(FRET)染料、時間解析(TR)-FRET染料及諸如此類)。在一些實施例中，二級抗體係多株兔-抗人類IgG抗體，其偶聯HRP。

本揭示內容之套組中可包括業內已知之任何檢測試劑。在一些實施例中，檢測試劑係比色檢測試劑、螢光檢測試劑或化學發光檢測試劑。在一些實施例中，比色檢測試劑包括PNPP (磷酸對硝基苯基酯)、ABTS (2,2'-次偶氮基-雙(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸))或OPD (鄰苯二胺)。在一些實施例中，螢光檢測試劑包括QuantaBluTM或QuantaRedTM (Thermo Scientific, Waltham, MA)。在一些實施例中，發光檢測試劑包括發光胺或螢光素。在一些實施例中，檢測試劑包括觸發劑(例如，H2O2)及示蹤劑(例如，異發光胺偶聯物)。

本揭示內容之套組中可包括業內已知之任何檢測緩衝劑。在一些實施例中，檢測緩衝劑係檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝劑(例如，約pH 4.2)。

本揭示內容之套組中可包括業內已知之任何停止溶液。本揭示內容之停止溶液終止或延遲檢測試劑及相應分析信號之進一步產生。停止溶液可包括(例如)低pH緩衝劑(例如，甘胺酸緩衝劑，pH 2.0)、離散劑(例如，氯化鈰、十二烷基硫酸鈉(SDS))或還原劑(例如，二硫蘇糖醇、巰基乙醇)或諸如此類。

在一些實施例中，輔助試劑係固定化試劑，其可為業內已知之任何固定化試劑，包括共價及非共價固定化試劑。共價固定化試劑可包括可用於將肽或核酸共價固定於表面上之任何化學或生物試劑。共價固定化試劑可包括(例如)羧基至胺反應性基團(例如，碳二亞胺(例如EDC或DCC))、胺反應性基團(例如，N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)酯、亞胺酸酯)、硫氫基反應性交聯劑(例如，馬來醯亞胺、鹵代乙醯基、吡啶基二硫化物)、羰基反應性交聯劑基團(例如，醯肼、烷氧基胺)、光反應性交聯劑(例如，芳基疊氮化物、雙吖丙啶)或化學選擇性連接基團(例如，施陶丁格

(Staudinger)反應對)。非共價固定化試劑包括可用於將肽或核酸非共價固定於表面上之任何化學或生物試劑(例如親和標籤(例如，生物素))或捕獲試劑(例如，鏈黴抗生物素蛋白或抗標籤抗體(例如抗His6或抗Myc抗體))。

本揭示內容之套組可包括固定化試劑之組合。此等組合包括(例如)EDC及NHS，其可用於(例如)將本揭示內容之蛋白質固定於表面上，例如羧化聚葡萄糖基質(例如，於BIAcoreTM CM5晶片或基於聚葡萄糖之珠粒上)。固定化試劑之組合可作為預混合之試劑組合來儲存或其中組合之一或多種固定化試劑與其他固定化試劑分開來儲存。

業內已知大量之洗滌緩衝劑，例如參(羥基甲基)胺基甲烷、基於(Tris)之緩衝劑(例如，Tris緩衝鹽水TBS)或磷酸鹽緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝鹽水PBS)。洗滌緩衝劑可包括清潔劑，例如離子性或非離子性清潔劑。在一些實施例中，洗滌緩衝劑係包括Tween®20 (例如，約0.05% Tween®20)之PBS緩衝劑(例如，約pH 7.4)。

本揭示內容之套組中可包括業內已知之任何稀釋緩衝劑。稀釋緩衝劑可包括載體蛋白 (例如，牛血清白蛋白BSA)及清潔劑(例如，Tween®20)。在一些實施例中，稀釋緩衝劑係包括BSA (例如，約1% BSA)及Tween®20 (例如，約0.05% Tween®20)之PBS (例如，約pH 7.4)。

在一些實施例中，本揭示內容之套組包括用於自動化分析系統之清潔試劑。自動化分析系統可包括任何製造商之系統。在一些實施例中，自動化分析系統包括(例如) BIO-FLASHTM、BEST 2000TM、DS2TM、ELx50 WASHER、ELx800 WASHER及ELx800 READER。清潔試劑可

包括業內已知之任何清潔試劑。

應注意，關於本文中所提供之各種方法及/或套組中之任一者，亦涵蓋上文所列示關於(例如)一或多種試劑(例如(但不限於)核酸引子)、固體支持物及諸如此類之實施例之任何組合。

應瞭解，不會實質上影響本發明各個實施例之活性之修改亦提供於本文中所提供之本發明定義內。因此，以下實例意欲說明但並不限制本發明。本文中所引用之所有參考文獻均係以全文引用的方式併入。

實例I

基於血清Th1/Th2細胞介素含量之MDS患者之替吡法呢臨床研究

可實施替吡法呢之臨床研究，其中主要目標係依據客觀反應率(ORR)評價患有較低風險之MDS且以血清中之高含量Th1細胞介素及低含量Th2細胞介素為特徵之個體中替吡法呢之抗腫瘤活性。客觀腫瘤反應之測定可藉由國際研討會準則(International Workshop Criteria，IWC)及/或根據改良之嚴重性加權評價工具(modified Severity Weighted Assessment Tool，mSWAT)之可量測之皮膚疾病來實施。次要目標可包括評估替吡法呢對1年之無進展存活率(PFS)、反應持續時間(DOR)、整體存活(OS)之效應及替吡法呢之安全性及耐受性。

此臨床研究就患有較低風險MDS之個體中替吡法呢之ORR來研究抗腫瘤活性。多達18例患有晚期MDS之合格個體入選。患者之總數可擴展至30人。

在28天週期中，個體每隔一週(第1-7天及第15-21天)以900 mg之起始劑量每天兩次(bid)與食物一起經口投與持續7天接受替吡法呢。在研究者之判斷下，若個體在900 mg劑量量下未發生劑量限制性毒性，則可將

替吡法呢之劑量增加至1200 mg bid。發生認為與替吡法呢相關且持續≥14天之嚴重不良事件(SAE)或≥2級治療突發性不良事件(TEAE)之個體不進行劑量升高。亦容許逐步進行300 mg劑量降低以控制治療相關之治療突發性毒性。

在不存在難以管控之毒性之情形下，個體可繼續接受替吡法呢治療直至疾病進展為止。若觀察到完全反應，則可將替吡法呢療法在反應開始後維持至少6個月。

腫瘤評價係在篩選時及在第2週期結束時開始每大約8週至少一次持續6個月(第2週期、第4週期、第6週期)及此後每大約12週一次(第9週期、第12週期、第15週期等)實施直至疾病進展為止。若研究者認為有必要，則可進行其他腫瘤評價。因除疾病進展以外之原因中斷替吡法呢治療之個體必須繼續腫瘤評價，直至疾病進展、撤回個體關於研究之同意為止。

實例II

對於MDS患者之個別化治療決策

可採取以下程序來確定MDS患者是否適於FTI治療(例如替吡法呢治療)。

可在於1-mmol/L濃度之EDTa (pH 8.0)中微波抗原修復之後，利用先前所闡述之人類TBX21單株抗體(例如Finotto等人，*Science*, 2002；295:3386-338)，使用如業內所熟知之標準間接抗生物素蛋白-生物素辣根過氧化物酶方法及二胺基聯苯胺顯色，在來自患者之經福馬林固定石蠟包埋之組織切片上實施TBX21之免疫染色。若至少25%之贅瘤細胞展現陽性染色，則視病例對TBX21具免疫反應性。對於所研究之所有病例，可將TBX21染色與稀釋至相同蛋白質濃度之小鼠IgG同型對照抗體進行比較，

以證實染色特異性。

T細胞可自自患者血清獲得之外周血單核細胞(PBMC)分離。可使用Trizol套組(Qiagen, Santa Clarita, CA)自細胞樣品提取總RNA。RNA品質可藉由在Agilent生物分析儀(Agilent, Palo Alto, CA)上評價核糖體條帶之存在來測定。優質樣品可使用高容量cDNA反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA)根據製造商之說明書用於反轉錄(RT)反應。可使用ABI Prism 7900HT序列檢測系統(Applied Biosystems)對T-bet (TBX21)及EEF1A1進行定量RT-PCR (qRT-PCR) (所有樣品以一式三份運行)。每個分析均可運行不含cDNA模板之陰性對照。每個個體之轉錄物拷貝數可藉由正規化至EEF1A1表現來計算。

或者，可使用業內熟知之技術(例如Raziuddin等人，Cancer, 1994: 2426-2431)實施免疫細胞介素剖析以測定IFN-γ及IL-4之含量。

若確定MDS患者具有TBX21過表現，及/或若確定MDS患者具有高含量之Th1細胞介素(例如IFN-γ)及低含量之Th2細胞介素(例如IL-4)及若未以其他方式阻止患者接受替吡法呢治療，則指定替吡法呢治療。另一方面，若確定MDS患者不具有TBX21過表現或若確定MDS患者具有低含量之Th1細胞介素(IFN-γ)或高含量之Th2細胞介素(IL-4)，則不建議替吡法呢治療。

若對MDS患者指定替吡法呢治療，則MDS患者可同時接受腫瘤學家認為合適之另一治療(例如電離放射)或第二活性劑或支持性護理療法。第二活性劑可係DNA低甲基化劑(例如阿紮胞苷或地西他濱)。

實例III

患有輸血依賴性、極低、低或中等風險之骨髓發育不良症候群之個體中替

吡法呢之臨床研究

兩階段研究經設計且目前正在進行以研究大約58例患有極低、低或中等風險MDS且未進行已知治癒性治療之合格個體中替吡法呢之抗腫瘤活性。合格個體可已接受不超過兩種之先前全身療法。在第一階段中，基於個體KIR2DS2及KIR2DL2陽性，將招募44名合格個體並分層至生物標記界定之四個層之一者中(11名個體/層)。在28天週期中，個體每隔一週(第1-7天及第15-21天)以900 mg之起始劑量每天兩次(bid)與食物一起經口投與持續7天接受替吡法呢。在研究者之判斷下，若個體在900 mg劑量量下未發生劑量限制性毒性，則可將替吡法呢之劑量增加至1200 mg bid。

研究者根據MDS/MPN國際工作小組(International Working Group，IWG)準則實施RBC轉輸不依賴及疾病反應之測定。類似地，亦基於MDS/MPN IWG準則測定疾病進展。

如圖1中所示，來自入選此研究中之10例診斷為較低風險骨髓發育不良症候群之個體之流式細胞術數據指示在試驗治療之前為Th1或Th1/17表型佔優勢。Th1/17表型在5名個體中佔優；且Th1表型在5名個體中佔優。

Th表型係由CD4+ Th細胞之表面標記物確定，如下表中所詳述。

表型	CD183 (即CXCR3)	CD196 (即CCR6)
Th1佔優勢	+	-
Th1/17佔優勢	+	+
Th2佔優勢	-	-
Th17佔優勢	-	+

實例IV

替吡法呢在具有高Th1細胞介素含量之個體中降低Th1細胞介素產生

在28天治療週期之第1-7天及第15-21天以900 mg之起始劑量接受替

吡法呢治療之淋巴瘤個體中監測血清細胞介素含量。圖2顯示對於8名個體之在替吡法呢之第1週期第1天及第2週期第1天之TNF-α之量測值。如所示，替吡法呢在具有高Th1細胞介素含量之個體中誘導Th1細胞介素TNF-α產生之下調。

本申請案含有已以ASCII格式以電子方式呈遞並以引用的方式全文併入本文中之序列表。該ASCII拷貝於2017年4月28日創建，命名為649875-228010_SL.txt，且大小為7,080個位元組。

【序列表】

<110> 美商庫拉腫瘤技術股份有限公司

<120> 以法呢基轉移酶(FARNESYLTRANSFERASE)抑制劑治療骨髓發育不良症候群之方法

<130> 649875-228010

<140>
<141>

<150> 62/334,322
<151> 2016-05-10

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 535
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Gly Ile Val Glu Pro Gly Cys Gly Asp Met Leu Thr Gly Thr Glu
1               5                  10                  15

Pro Met Pro Gly Ser Asp Glu Gly Arg Ala Pro Gly Ala Asp Pro Gln
            20                  25                  30

His Arg Tyr Phe Tyr Pro Glu Pro Gly Ala Gln Asp Ala Asp Glu Arg
        35                  40                  45

Arg Gly Gly Gly Ser Leu Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Gly Ala Leu Val
    50                  55                  60

Pro Ala Pro Pro Ser Arg Phe Leu Gly Ala Tyr Ala Tyr Pro Pro Arg
65                  70                  75                  80

Pro Gln Ala Ala Gly Phe Pro Gly Ala Gly Glu Ser Phe Pro Pro Pro
                85                  90                  95

Ala Asp Ala Glu Gly Tyr Gln Pro Gly Glu Gly Tyr Ala Ala Pro Asp
            100                 105                 110

Pro Arg Ala Gly Leu Tyr Pro Gly Pro Arg Glu Asp Tyr Ala Leu Pro
        115                 120                 125
```

Ala Gly Leu Glu Val Ser Gly Lys Leu Arg Val Ala Leu Asn Asn His
130 135 140

Leu Leu Trp Ser Lys Phe Asn Gln His Gln Thr Glu Met Ile Ile Thr
145 150 155 160

Lys Gln Gly Arg Arg Met Phe Pro Phe Leu Ser Phe Thr Val Ala Gly
165 170 175

Leu Glu Pro Thr Ser His Tyr Arg Met Phe Val Asp Val Val Leu Val
180 185 190

Asp Gln His His Trp Arg Tyr Gln Ser Gly Lys Trp Val Gln Cys Gly
195 200 205

Lys Ala Glu Gly Ser Met Pro Gly Asn Arg Leu Tyr Val His Pro Asp
210 215 220

Ser Pro Asn Thr Gly Ala His Trp Met Arg Gln Glu Val Ser Phe Gly
225 230 235 240

Lys Leu Lys Leu Thr Asn Asn Lys Gly Ala Ser Asn Asn Val Thr Gln
245 250 255

Met Ile Val Leu Gln Ser Leu His Lys Tyr Gln Pro Arg Leu His Ile
260 265 270

Val Glu Val Asn Asp Gly Glu Pro Glu Ala Ala Cys Asn Ala Ser Asn
275 280 285

Thr His Ile Phe Thr Phe Gln Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val Thr Ala
290 295 300

Tyr Gln Asn Ala Glu Ile Thr Gln Leu Lys Ile Asp Asn Asn Pro Phe
305 310 315 320

Ala Lys Gly Phe Arg Glu Asn Phe Glu Ser Met Tyr Thr Ser Val Asp
325 330 335

Thr Ser Ile Pro Ser Pro Pro Gly Pro Asn Cys Gln Phe Leu Gly Gly

340 345 350

Asp His Tyr Ser Pro Leu Leu Pro Asn Gln Tyr Pro Val Pro Ser Arg
355 360 365

Phe Tyr Pro Asp Leu Pro Gly Gln Ala Lys Asp Val Val Pro Gln Ala
370 375 380

Tyr Trp Leu Gly Ala Pro Arg Asp His Ser Tyr Glu Ala Glu Phe Arg
385 390 395 400

Ala Val Ser Met Lys Pro Ala Phe Leu Pro Ser Ala Pro Gly Pro Thr
405 410 415

Met Ser Tyr Tyr Arg Gly Gln Glu Val Leu Ala Pro Gly Ala Gly Trp
420 425 430

Pro Val Ala Pro Gln Tyr Pro Pro Lys Met Gly Pro Ala Ser Trp Phe
435 440 445

Arg Pro Met Arg Thr Leu Pro Met Glu Pro Gly Pro Gly Gly Ser Glu
450 455 460

Gly Arg Gly Pro Glu Asp Gln Gly Pro Pro Leu Val Trp Thr Glu Ile
465 470 475 480

Ala Pro Ile Arg Pro Glu Ser Ser Asp Ser Gly Leu Gly Glu Gly Asp
485 490 495

Ser Lys Arg Arg Arg Val Ser Pro Tyr Pro Ser Ser Gly Asp Ser Ser
500 505 510

Ser Pro Ala Gly Ala Pro Ser Pro Phe Asp Lys Glu Ala Glu Gly Gln
515 520 525

Phe Tyr Asn Tyr Phe Pro Asn
530 535

<210> 2
<211> 1608
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2

atgggcatcg tggagccggg ttgcggagac atgctgacgg gcaccgagcc gatgccgggg 60

agcgacgagg gccgggcgcc tggcgccgac ccgcagcacc gctacttcta cccggagccg 120

ggcgcgcagg acgcggacga gcgtcgcggg ggcggcagcc tggggtctcc ctacccgggg 180

ggcgccttgg tgcccgcccc gccgagccgc ttccttggag cctacgccta cccgccgcga 240

ccccaggcgg ccggcttccc cggcgcgggc gagtccttcc cgccgccccc ggacgccgag 300

ggctaccagc cgggcgaggg ctacgccgcc ccggacccgc gcgccgggct ctacccgggg 360

ccgcgtgagg actacgcgct acccgcggga ctggaggtgt cggggaaact gagggtcgcg 420

ctcaacaacc acctgttgtg gtccaagttt aatcagcacc agacagagat gatcatcacc 480

aagcagggac ggcggatgtt cccattcctg tcatttactg tggccgggct ggagcccacc 540

agccactaca ggatgtttgt ggacgtggtc ttggtggacc agcaccactg gcggtaccag 600

agcggcaagt gggtgcagtg tggaaaggcc gagggcagca tgccaggaaa ccgcctgtac 660

gtccacccgg actccccaa cacaggagcg cactggatgc gccaggaagt ttcatttggg 720

aaactaaagc tcacaaacaa caaggggggcg tccaacaatg tgacccagat gattgtgctc 780

cagtccctcc ataagtacca gccccggctg catatcgttg aggtgaacga cggagagcca 840

gaggcagcct gcaacgcttc caacacgcat atctttactt tccaagaaac ccagttcatt 900

gccgtgactg cctaccagaa tgccgagatt actcagctga aaattgataa taacccctttt 960

gccaaaggat tccgggagaa ctttgagtcc atgtacacat ctgttgacac cagcatcccc 1020

tccccgcctg gacccaactg tcaattcctt gggggagatc actactctcc tctcctaccc 1080

aaccagtatc ctgttcccag ccgcttctac cccgaccttc ctggccaggc gaaggatgtg 1140

gttccccagg cttactggct gggggccccc cgggaccaca gctatgaggc tgagtttcga 1200

gcagtcagca tgaagcctgc attcttgccc tctgcccctg ggcccaccat gtcctactac 1260

cgaggccagg aggtcctggc acctggagct ggctggcctg tggcacccca gtaccctccc 1320

aagatgggcc cggccagctg gttccgccct atgcggactc tgcccatgga accccgccct 1380

ggaggctcag agggacgggg accagaggac cagggtcccc ccttggtgtg gactgagatt 1440

gcccccatcc ggccggaatc cagtgattca ggactgggcg aaggagactc taagaggagg 1500

cgcgtgtccc cctatccttc cagtggtgac agctcctccc ctgctggggc cccttctcct 1560

tttgataagg aagctgaagg acagttttat aactatttc ccaactga 1608

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療個體中骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome；MDS)之方法，其包含向該個體投與治療有效量之法呢基轉移酶抑制劑(farnesyltransferase inhibitor；FTI)，其中該個體係以Th1佔優勢為特徵。

【第2項】

如請求項1之方法，其進一步包含在向該個體投與該FTI之前分析來自該個體之樣品以確定該個體係以Th1佔優勢為特徵。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該樣品係腫瘤活體組織切片或體液樣品。

【第4項】

如請求項2之方法，其中該樣品係全血樣品、部分純化之血液樣品、外周血樣品、血清樣品、細胞樣品或淋巴結樣品。

【第5項】

如請求項2之方法，其中該樣品係外周血單核細胞(peripheral blood mononuclear cells；PBMC)。

【第6項】

如請求項2之方法，其包含確定該樣品中Th1基因印記之表現程度高於該Th1基因印記之參考表現程度。

【第7項】

如請求項6之方法，其中該Th1基因印記係選自由以下組成之群：TBX21、STAT1、STAT6、CXCR3、CCR5、IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-

12及其任何組合。

【第8項】

如請求項6或7之方法，其包含測定至少兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種或九種Th1基因印記之表現程度。

【第9項】

如請求項6至8中任一項之方法，其包含測定該Th1基因印記之蛋白質含量。

【第10項】

如請求項9之方法，其中該Th1基因印記之蛋白質含量係藉由以下來測定：免疫組化(IHC)分析、免疫印漬(IB)分析、免疫螢光(IF)分析、流式細胞術(FACS)或酶聯免疫吸附分析(ELISA)。

【第11項】

如請求項6至8中任一項之方法，其包含測定該Th1基因印記之mRNA含量。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該Th1基因印記之mRNA含量係藉由以下來測定：聚合酶鏈式反應(PCR)、qPCR、qRT-PCR、RNA-seq、微陣列分析、SAGE、MassARRAY技術、次世代定序或FISH。

【第13項】

如請求項2至12中任一項之方法，其中該基因印記包含TBX21。

【第14項】

如請求項13之方法，其包含使用抗TBX21抗體實施該樣品之蘇木素-伊紅染色。

【第15項】

如請求項13之方法，其進一步包含測定GATA3之表現程度，其中該樣品中TBX21表現程度對GATA3表現程度之比率高於參考比率。

【第16項】

如請求項2至12中任一項之方法，其中該基因印記包含CXCR3。

【第17項】

如請求項2之方法，其包含確定該樣品中Th1細胞對Th2細胞之比率高於參考比率。

【第18項】

如請求項16之方法，其中該參考比率為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、75或100。

【第19項】

如請求項2之方法，其包含確定該樣品中至少20%之細胞係Th1細胞。

【第20項】

如請求項19之方法，其中該樣品中至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%之細胞係Th1細胞。

【第21項】

如請求項16至20中任一項之方法，其包含藉由IHC分析或FACS鑑別該樣品中之Th1細胞。

【第22項】

如請求項2之方法，其包含檢測該樣品中之Th1細胞介素，該Th1細胞介素包含IFN-γ、TNF-α、IL-2或IL-12。

【第23項】

如請求項22之方法，其進一步包含確定該樣品中該Th1細胞介素之含量高於參考含量。

【第24項】

如請求項22之方法，其進一步包含確定該樣品中不存在Th2細胞介素，該Th2細胞介素包含IL-4、IL5或IL-13。

【第25項】

如請求項22或23之方法，其進一步包含確定該樣品中該Th2細胞介素之含量低於參考含量，該Th2細胞介素包含IL-4、IL5或IL-13。

【第26項】

如請求項22之方法，其包含確定該樣品中該Th1細胞介素含量對Th2細胞介素含量之比率高於參考比率。

【第27項】

如請求項24至26中任一項之方法，其中該Th1細胞介素係IFN-γ，且該Th2細胞介素係IL-4。

【第28項】

如請求項22至27中任一項之方法，其包含使用RT-PCR、微陣列、流式微珠陣列、ELISA或細胞內細胞介素染色(ICS)分析該Th1細胞介素或該Th2細胞介素。

【第29項】

如請求項1至28中任一項之方法，其進一步包含確定該樣品中選自由以下組成之群之額外基因印記之表現程度高於該額外基因印記之參考表現程度：GNLY、PRF、GRMK、GZMH、GZMM、LYZ、CD8β、

KIR2DS2、KIR2DS5、KIR3DL1及KIR3DL2。

【第30項】

如請求項29之方法，其中該額外基因印記包含KIR2DS2、KIR2DS5、GZMM或其任何組合。

【第31項】

如請求項30之方法，其包含測定該樣品中KIR2DS2及KIR2DL2或KIR2DS5及KIR2DL5之表現程度，其中

(i) 該樣品中KIR2DS2表現程度對KIR2DL2表現程度之比率高於參考比率；或

(ii) 該樣品中KIR2DS5表現程度對KIR2DL5表現程度之比率高於參考比率。

【第32項】

如請求項1至31中任一項之方法，其進一步包含確定該樣品中RASGRP1表現程度高於RASGRP1參考表現程度。

【第33項】

如請求項1至32中任一項之方法，其進一步包含確定該樣品不具有RhoA突變。

【第34項】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該FTI係選自由以下組成之群：替吡法呢(tipifarnib)、阿加來必(arglabin)、紫蘇醇、SCH-66336、L778123、L739749、FTI-277、L744832、CP-609,754、R208176、AZD3409及BMS-214662。

【第35項】

如請求項34之方法，其中該FTI係替吡法呢。

【第36項】

如請求項1至35中任一項之方法，其中該FTI係經口、非經腸、經直腸或局部投與。

【第37項】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該FTI係以1-1000 mg/kg體重之劑量投與。

【第38項】

如請求項1至36中任一項之方法，其中該FTI係以200-1200 mg之劑量每天兩次投與。

【第39項】

如請求項38之方法，其中該FTI係以600 mg之劑量每天兩次投與。

【第40項】

如請求項38之方法，其中該FTI係以900 mg之劑量每天兩次投與。

【第41項】

如請求項38之方法，其中該FTI係以1200 mg之劑量每天兩次投與。

【第42項】

如請求項1至41中任一項之方法，其中該FTI每天投與達1至7天之時期。

【第43項】

如請求項1至42中任一項之方法，其中該FTI係每隔一週投與。

【第44項】

如請求項1至43中任一項之方法，其中該FTI係在28天治療週期之第

1至7天及第15至21天投與。

【第45項】

如請求項1至44中任一項之方法，其中該治療週期持續長達12個月。

【第46項】

如請求項35之方法，其中替吡法呢係在28天治療週期之第1至7天及第15至21天以900 mg之劑量每天兩次經口投與。

【第47項】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該FTI係在輻照之前、期間或之後投與。

【第48項】

如請求項1至47中任一項之方法，其進一步包含投與治療有效量之第二活性劑或支持性護理療法。

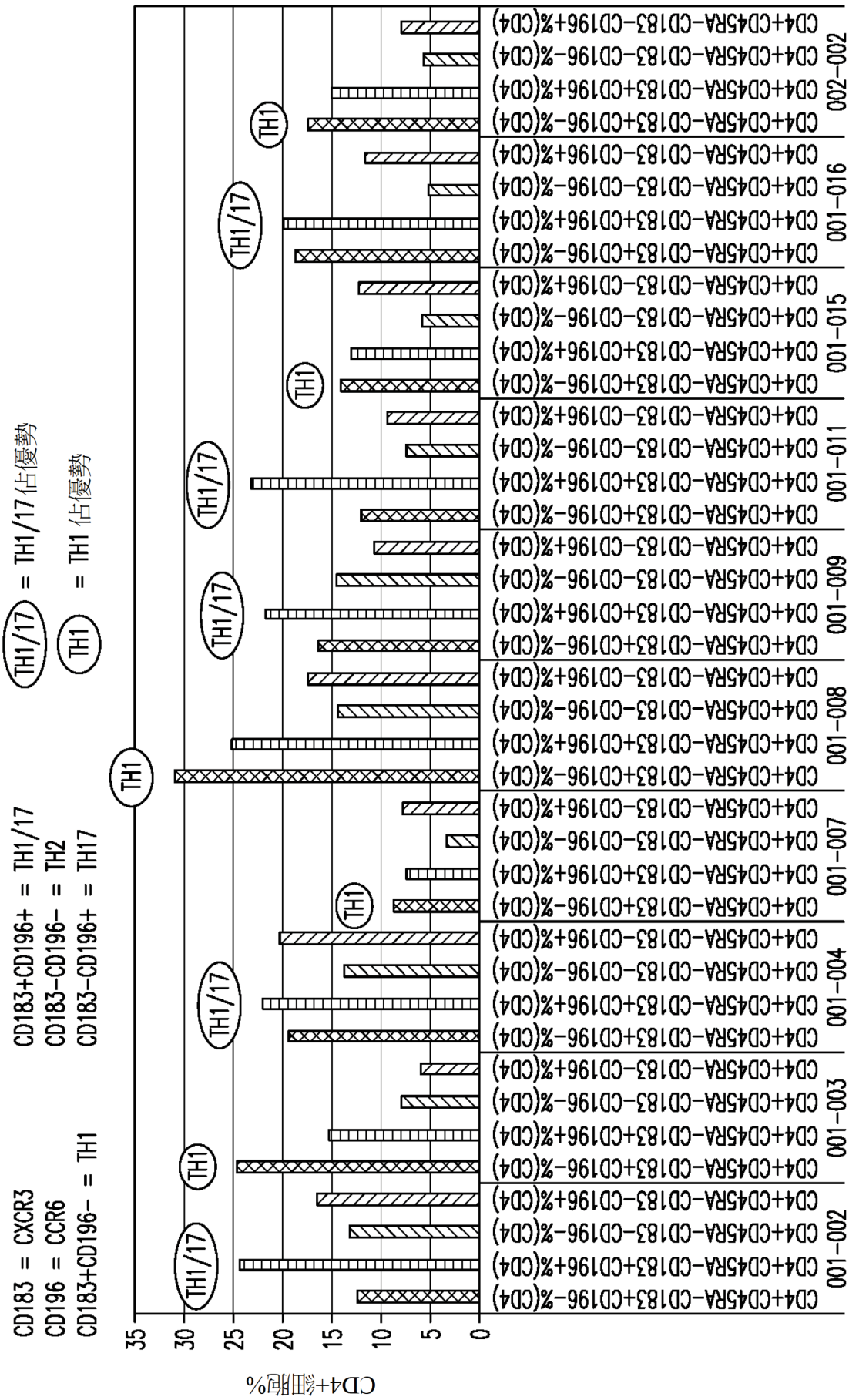
【第49項】

如請求項48之方法，其中該第二活性劑係DNA低甲基化劑、特異性結合至癌症抗原之治療性抗體、造血生長因子、細胞介素、抗癌劑、抗生素、cox-2抑制劑、免疫調節劑、抗胸腺細胞球蛋白、免疫阻抑劑、皮質類固醇或其藥理學衍生物。

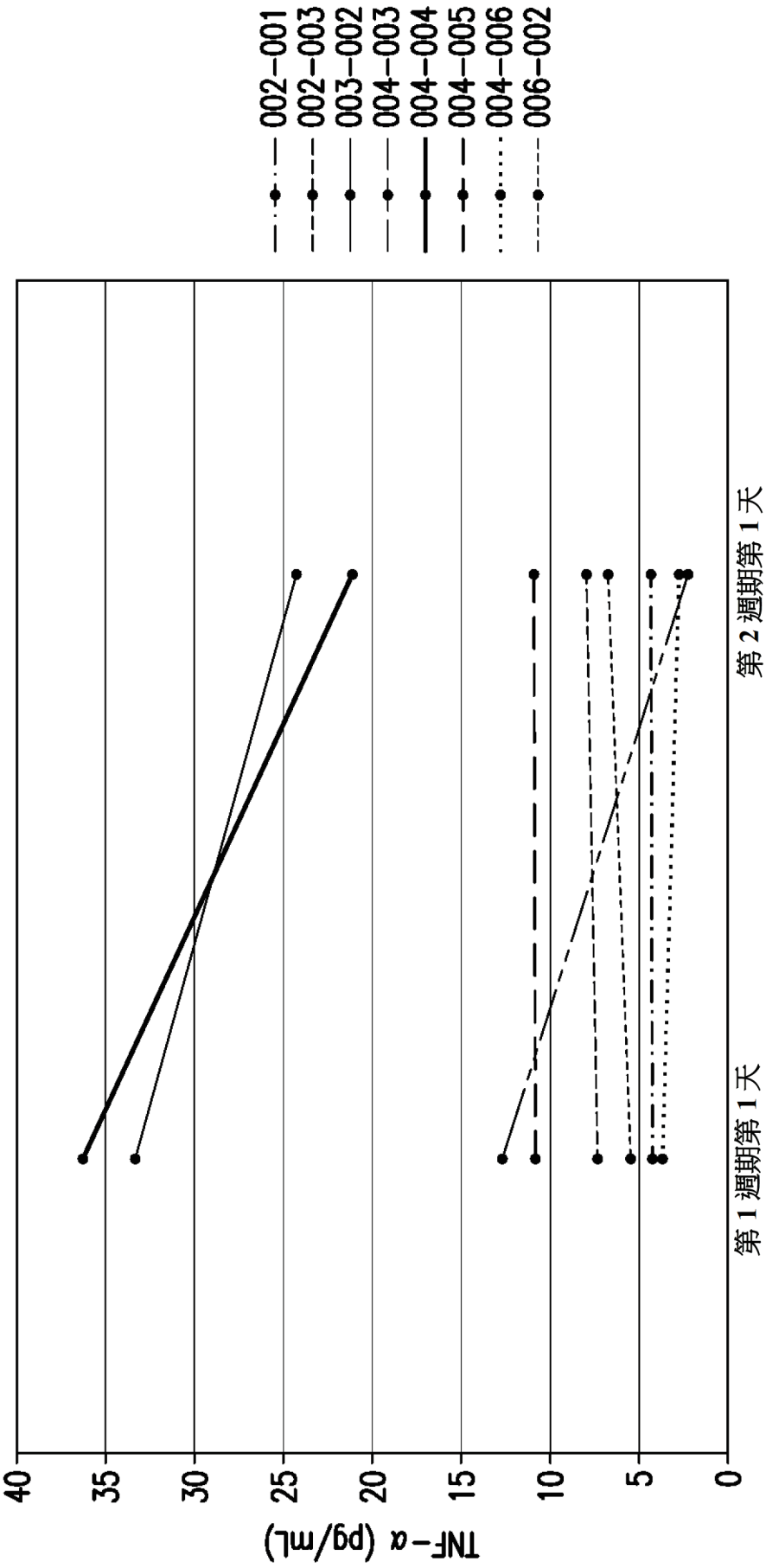
【第50項】

如請求項1至49中任一項之方法，其中該MDS係較低風險之MDS。

【發明圖式】


CD4+細胞%
35
30
25
20
15
10
5
0
CD183 = CXCR3
CD196 = CCR6
CD183+CD196− = TH1
CD183+CD196+ = TH1/17
CD183−CD196− = TH2
CD183−CD196+ = TH17
TH1/17 = TH1/17佔優勢
TH1 = TH1佔優勢
001-002
001-003
001-004
001-007
001-008
001-009
001-011
001-015
001-016
002-002
CD4+CD45RA−CD183+CD196−%(CD4)
CD4+CD45RA−CD183−CD196−%(CD4)
CD4+CD45RA−CD183+CD196+%(CD4)
CD4+CD45RA−CD183−CD196+%(CD4)

【圖 1】


002–001
002–003
003–002
004–003
004–004
004–005
004–006
006–002
TNF–α (pg/mL)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
第 1 週期第 1 天
第 2 週期第 1 天

【圖 2】