

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

(21)(22) Заявка: 2019123695, 31.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
31.01.2017 GB 1701572.8

(43) Дата публикации заявки: 02.03.2021 Бюл. № 7

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 02.09.2019(86) Заявка РСТ:  
EP 2018/052423 (31.01.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/141804 (09.08.2018)Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,  
Гизатуллин Шамиль Файзиевич

(71) Заявитель(и):

**ИММУНОВИА АБ (SE)**

(72) Автор(ы):

**БОРРЕБАЕК, Карл (SE),  
МЕЛЛБИ, Линда Декслин (SE),  
НИБЕРГ, Андреас (SE),  
ВИНГРЕН, Кристер (SE)**(54) **СПОСОБЫ, МАССИВЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

## (57) Формула изобретения

1. Способ диагностики или определения болезненного состояния, связанного с раком поджелудочной железы, включающий или состоящий из таких этапов:

- (a) предоставление образца от подлежащего исследованию индивида; и
- (b) измерение присутствия и/или количества в исследуемом образце одного или более биомаркеров, выбранных из группы, определенной в Таблице А;  
причем наличие и/или количество в исследуемом образце одного или более биомаркеров, выбранных из группы, определенной в Таблице А, указывает на наличие у индивида болезненного состояния, связанного с раком поджелудочной железы.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что образец на этапе (a) представляет собой кровь или сыворотку.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что образец на этапе (a) получен от пациента, находящегося в одной из следующих групп риска:

- (a) Индивиды с семейным анамнезом рака поджелудочной железы;
- (b) Индивиды с диагнозом впервые выявленного диабета II-го типа; или
- (c) Индивиды с симптомами, предполагающими наличие или соответствующими наличию рака поджелудочной железы.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в Таблице А, части (i) и/или части (iii).

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что указанный способ предназначен для:

- (i) диагностики и/или стадирования раннего рака поджелудочной железы;
- (ii) идентификации индивидов, подверженных риску наличия или развития рака поджелудочной железы;
- (iii) диагностики и/или стадирования рака поджелудочной железы;
- (iv) различия между раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом; и/или
- (v) выявления наличия внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразований.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что рак поджелудочной железы представляет собой аденокарциному поджелудочной железы.

7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в Таблице А, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или всех 29 биомаркеров, перечисленных в Таблице А.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества

- (i) биомаркеров, перечисленных в Таблице А и компонента системы комплемента C1q (C1q; например, Uniprot ID P02745, 2746 и/или 2747);
- (ii) биомаркеров, перечисленных в Таблице А, за исключением интерлейкина-6 (IL-6) и/или ГТФ-связывающего белка GEM (GEM); или
- (iii) биомаркеров, перечисленных в Таблице А (за исключением IL-6 и GEM), и C1q.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества следующих биомаркеров:

DLG1, PRKCZ, VEGF, C3, C1INH, IL-4, IFN $\gamma$ , C5, PTK6, CHP1, APLF, CAMK4, MAGI, MARK1, PRDM8, APOA1, CDK2, HADH2, C4, VSX2/CHX10, ICAM-1, IL-13, антиген Льюиса x / CD15, MYOM2, фактор Р, сialiрированный антиген Льюиса x, TNF $\beta$  и компонент системы комплемента C1q

(необязательно включая один или более биомаркеров из Таблицы В и/или IL-6, и/или GEM).

10. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более дополнительных биомаркеров, перечисленных в Таблице В, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или всех биомаркеров из Таблицы В.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что болезненное состояние, связанное с раком поджелудочной железы, представляет собой рак поджелудочной железы на ранней стадии.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанный способ предназначен для диагностики рака поджелудочной железы стадии I и/или стадии II.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в:

- (i) Таблице А, части (i), например, обоих биомаркеров, перечисленных в Таблице А (i); и/или
- (ii) Таблице А, части (ii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(ii); и/или

(iii) Таблице А, части (iii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iii); и/или

(iv) Таблице А, части (iv), например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iv).

14. Способ по п. 12 или 13, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в Таблице С, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всех биомаркеров из Таблицы С.

15. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что болезненное состояние, связанное с раком поджелудочной железы, представляет собой рак поджелудочной железы на поздней стадии.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что указанный способ предназначен для диагностики рака поджелудочной железы стадии III и/или стадии IV.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в:

(i) Таблице А, части (i), например, обоих биомаркеров, перечисленных в Таблице А (i); и/или

(ii) Таблице А, части (ii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(ii); и/или

(iii) Таблице А, части (iii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iii); и/или

(iv) Таблице А, части (iv), например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iv).

18. Способ по п. 16 или 17, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в Таблице D, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или всех биомаркеров из Таблицы D.

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что способ предназначен для дифференциации рака поджелудочной железы от хронического панкреатита.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в:

(i) Таблице А, части (i), например, обоих биомаркеров, перечисленных в Таблице А (i); и/или

(ii) Таблице А, части (ii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(ii); и/или

(iii) Таблице А, части (iii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iii); и/или

(iv) Таблице А, части (iv), например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iv).

21. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из IL-4, C4, MAPK9, C1INH, VEGF, PTPRD, KCC4, TNF- $\alpha$ , C1q и ВТК.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный способ предназначен для выявления наличия внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразований, например злокачественных ВПМН.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что этап (b) включает или состоит из

измерения присутствия и/или количества одного или более биомаркеров, перечисленных в:

(i) Таблице А, части (i), например, обоих биомаркеров, перечисленных в Таблице А (i); и/или

(ii) Таблице А, части (ii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(ii); и/или

(iii) Таблице А, части (iii), например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iii); и/или

(iv) Таблице А, части (iv), например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А(iv).

24. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает измерение присутствия и/или количества всех биомаркеров, перечисленных в Таблице А (например, на уровне белка, мРНК и/или цтДНК).

25. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает измерение присутствия и/или количества DLG1, PRKCZ, VEGF, C3, C11NH, IL-4, IFN $\gamma$ , C5, PTK6, CHP1, APLF, CAMK4, MAGI, MARK1, PRDM8, APOA1, CDK2, HADH2, C4, VSX2/CHX10, ICAM-1, IL-13, антигена Льюиса x / CD15, MYOM2, фактора Р, сialiрированного антигена Льюиса x, TNF $\beta$  и компонента системы комплемента C1q.

26. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий или состоящий из таких этапов:

(c) предоставление одного или более контрольных образцов от:

i. индивида, не пораженного раком поджелудочной железы; и/или

ii. индивида, пораженного раком поджелудочной железы, при этом образец представляет стадию, отличную от стадии исследуемого образца; и/или

iii. индивида, пораженного хроническим панкреатитом; и

(d) определение характерного набора биомаркеров одного или более контрольных образцов путем измерения присутствия и/или количества в контрольном образце одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (b);

при этом болезненное состояние, связанное с раком поджелудочной железы, идентифицируют в том случае, если в исследуемом образце присутствие и/или количество одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (b), отличается от присутствия и/или количества в контрольном образце одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (d).

27. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий или состоящий из таких этапов:

(e) предоставление одного или более контрольных образцов от:

i. индивида пораженного раком поджелудочной железы; и/или

ii. индивида, пораженного раком поджелудочной железы, при этом образец представляет ту же стадию, что и исследуемый образец;

(f) определение характерного набора биомаркеров контрольного образца путем измерения присутствия и/или количества в контрольном образце одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (b);

при этом болезненное состояние, связанное с раком поджелудочной железы, идентифицируют в том случае, если присутствие и/или количество в исследуемом образце одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (b), соответствует присутствию и/или количеству в контрольном образце одного или более биомаркеров, измеренных на этапе (f).

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что индивид, не пораженный раком поджелудочной железы, является здоровым индивидом.

29. Способ по п. 26 или 27, отличающийся тем, что один или более индивидов,

пораженных раком поджелудочной железы, поражены раком поджелудочной железы, выбранным из группы, состоящей из аденокарциномы (например, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы или трубчатой папиллярной аденокарциномы поджелудочной железы), саркомы поджелудочной железы, злокачественной серозной цистаденомы, аденосквамозной карциномы, перстневидно-клеточной карциномы, гепатоидной карциномы, коллоидной карциномы, недифференцированной карциномы и недифференцированной карциномы с остеокласт-подобными гигантоцитами.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что рак поджелудочной железы представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы.

31. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что указанный способ повторяют.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанный способ повторяют, используя исследуемый образец, взятый от того же индивида в другой период времени по сравнению с предыдущим(и) исследуемым(и) образцом(ами).

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что указанный способ повторяют, используя исследуемый образец, взятый за от 1 дня до 104 недель до предыдущего(их) исследуемого (ых) образца(ов), например, от 1 недели до 100 недель, от 1 недели до 90 недель, от 1 недели до 80 недель, от 1 недели до 70 недель, от 1 недели до 60 недель, от 1 недели до 50 недель, от 1 недели до 40 недель, от 1 недели до 30 недель, от 1 недели до 20 недель, от 1 недели до 10 недель, от 1 недели до 9 недель, от 1 недели до 8 недель, от 1 недели до 7 недель, от 1 недели до 6 недель, от 1 недели до 5 недель, от 1 недели до 4 недель, от 1 недели до 3 недель или от 1 недели до 2 недель.

34. Способ по п. 32 или 33, отличающийся тем, что указанный способ повторяют, используя исследуемый образец, взятый в каждый период из группы, состоящей из: 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 15 недель, 20 недель, 25 недель, 30 недель, 35 недель, 40 недель, 45 недель, 50 недель, 55 недель, 60 недель, 65 недель, 70 недель, 75 недель, 80 недель, 85 недель, 90 недель, 95 недель, 100 недель, 104 недель, 105 недель, 110 недель, 115 недель, 120 недель, 125 недель и 130 недель.

35. Способ по любому из пп. 32-34, отличающийся тем, что указанный способ повторяют по меньшей мере один раз, например 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 21 раз, 22 раза, 23, 24 раза или 25 раз.

36. Способ по любому из пп. 32-35, отличающийся тем, что указанный способ повторяют до тех пор, пока у пациента не будет диагностирован рак поджелудочной железы, используя традиционные клинические способы.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b) включает измерение экспрессии белка или полипептида одного или более биомаркеров.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что стадию (b), (d) и/или стадию (f) проводят, используя один или более первых связывающих агентов, способных связываться с белком или полипептидом биомаркера, приведенного в Таблице А.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что первый связывающий агент содержит или состоит из антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

41. Способ по п. 39 или 40, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из: scFv; Fab; связывающего домена молекулы иммуноглобулина.

42. Способ по любому из пп. 38-41, отличающийся тем, что первый связывающий агент иммобилизован на поверхности.

43. Способ по любому из пп. 27-42, отличающийся тем, что один или более биомаркеров в исследуемом и/или контрольном образце(ах) помечены пригодным для обнаружения веществом.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество выбрано из группы, состоящей из: флуоресцентного вещества; люминесцентного вещества; хемилюминесцентного вещества; радиоактивного вещества; ферментативного вещества.

45. Способ по п. 43 или 44, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество представляет собой биотин.

46. Способ по любому из пп. 41-45, отличающийся тем, что этап (b), (d) и/или этап (f) проводят, используя анализ, включающий применение второго связывающего агента, способного связываться с одним или более биомаркерами, причем второй связывающий агент содержит пригодное для обнаружения вещество.

47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что второй связывающий агент содержит или состоит из антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой рекомбинантное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

49. Способ по п. 47 или 48, отличающийся тем, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из: scFv; Fab; связывающего домена молекулы иммуноглобулина.

50. Способ по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество выбрано из группы, состоящей из: флуоресцентного вещества; люминесцентного вещества; хемилюминесцентного вещества; радиоактивного вещества; ферментативного вещества.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество представляет собой флуоресцентное вещество (например, краситель Alexa Fluor, например, Alexa647).

52. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что указанный способ включает или состоит из ИФА (иммуно-ферментного анализа).

53. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что этап (b), (d) и/или этап (f) проводят, используя массив (array).

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что массив выбран из группы, состоящей из: макромассива; микромассива; наномассива.

55. Способ по любому из пп. 37-54, отличающийся тем, что указанный способ включает:

(i) мечение биомаркеров, присутствующих в образце, биотином;

(ii) приведение меченных биотином белков в контакт с массивом, содержащим множество ScFv, иммобилизованных в дискретных локациях на ее поверхности, при этом ScFv характеризуются специфичностью в отношении одного или более белков из Таблицы А;

(iii) приведение меченных биотином белков (иммобилизованных на ScFv) в контакт с конъюгатом стрептавидина, содержащим флуоресцентный краситель; и

(iv) выявление присутствия красителя в дискретных локациях на поверхности массива, при этом экспрессия красителя на поверхности массива указывает на экспрессию биомаркера из Таблицы А в образце.

56. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что этапы (b), (d) и/или (f) включают измерение экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей один

или более биомаркеров.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу мРНК.

58. Способ по п. 56, отличающийся тем, что молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу ДНК.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что молекула нуклеиновой кислоты представляет собой молекулу кДНК или цтДНК.

60. Способ по любому из пп. 56-59, отличающийся тем, что измерение экспрессии одного или более биомаркеров на этапе (b), (d) и/или (f) проводят, используя способ, выбранный из группы, состоящей из саузерн-блот-гибридизации, нозерн-блот-гибридизации, полимеразной цепной реакции (ПЦР), ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР), количественной ПЦР в режиме реального времени (кРВ-ПЦР), нано-массивов, микромассивов, макро-массивов, авторадиографии и гибридизации *in situ*.

61. Способ по любому из пп. 56-60, отличающийся тем, что измерение экспрессии одного или более биомаркеров на этапе (b) определяют, используя микромассив ДНК.

62. Способ по любому из пп. 56-61, отличающийся тем, что измерение экспрессии одного или более биомаркеров на этапе (b), (d) и/или (f) проводят, используя один или более связывающих фрагментов, каждый из которых в отдельности способен избирательно связываться с молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей один из биомаркеров, указанных в Таблице А.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что каждый из одного или более связывающих фрагментов содержит или состоит из молекулы нуклеиновой кислоты.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что каждый из одного или более связывающих фрагментов содержит или состоит из ДНК, РНК, ПНК, ЗНК, ГНК, ТНК или ФМО.

65. Способ по п. 63 или 64, отличающийся тем, что каждый из одного или более связывающих фрагментов содержит или состоит из ДНК.

66. Способ по любому из пп. 63-65, отличающийся тем, что один или более связывающих фрагментов имеют длину от 5 до 100 нуклеотидов, например, длину от 15 до 35 нуклеотидов.

67. Способ по любому из пп. 63-66, отличающийся тем, что связывающий фрагмент содержит пригодное для обнаружения вещество.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество выбрано из группы, состоящей из: флуоресцентного вещества; люминесцентного вещества; хемилюминесцентного вещества; радиоактивного вещества (например, радиоактивного атома); или ферментативного вещества.

69. Способ по п. 68, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество содержит или состоит из радиоактивного атома.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что радиоактивный атом выбран из группы, состоящей из технеция-99m, йода-123, йода-125, йода-131, индия-111, фтора-19, углерода-13, азота-15, кислорода-17, фосфора-32, серы-35, дейтерия, трития, рения-186, рения-188 и иттрия-90.

71. Способ по п. 68, отличающийся тем, что пригодное для обнаружения вещество связывающего фрагмента представляет собой флуоресцентное вещество.

72. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что образец, предоставленный на этапе (a), (c) и/или (e), выбран из группы, состоящей из нефракционированной крови, плазмы, сыворотки, тканевой жидкости, ткани поджелудочной железы, молока, желчи и мочи.

73. Способ по п. 72, отличающийся тем, что образец, предоставленный на этапе (a), (c) и/или (e), выбран из группы, состоящей из нефракционированной крови, плазмы и сыворотки.

74. Способ по п. 72 или 73, отличающийся тем, что образец, предоставленный на этапе (а), (с) и/или (е), представляет собой сыворотку.

75. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что точность прогноза способа, определяемая значением ППК ROC-кривой, составляет по меньшей мере 0,50, например, по меньшей мере 0,55, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98 или по меньшей мере 0,99.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что точность прогноза способа, определяемая значением ППК ROC-кривой, составляет по меньшей мере 0,70.

77. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий одно или более дополнительных клинических исследований (таких как исследование образца биопсии и/или визуализация пациента *in vivo*) для подтверждения или установления диагноза.

78. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что в случае, когда у индивида диагностируют рак поджелудочной железы, указанный способ включает этап (g) обеспечения пациента терапией рака поджелудочной железы.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что терапия рака поджелудочной железы выбрана из группы, состоящей из хирургии, химиотерапии, радиотерапии, иммунотерапии, химиоиммунотерапии, термохимиотерапии и их комбинаций.

80. Способ по п. 78 или 79, отличающийся тем, что терапия рака поджелудочной железы включает или состоит из хирургического удаления поджелудочной железы, полностью или частично (например, используя процедуру Уиппла для удаления головки поджелудочной железы или общую панкреатэктомию), в сочетании с химиотерапией (например, гемцитабином и/или 5-фторурацилом).

81. Массив для определения наличия или риска наличия рака поджелудочной железы у индивида, содержащий агент или агенты для выявления присутствия в образце белка и/или нуклеиновой кислоты от индивида одного или более биомаркеров, определенных в Таблице А.

82. Массив по п. 81, отличающийся тем, что агент или агенты для выявления присутствия в образце одного или более биомаркеров, определенных в Таблице А, являются/представляют собой один или более связывающих агентов по определению в любом из пп. 39-42 или 63-71.

83. Массив по п. 81 или 82, отличающийся тем, что массив содержит агенты, способные связываться со всеми биомаркерами, определенными в Таблице А.

84. Массив по п. 81 или 82, отличающийся тем, что массив содержит агенты, способные связываться со следующими биомаркерами:

DLG1, PRKCZ, VEGF, C3, C1INH, IL-4, IFN $\gamma$ , C5, PTK6, CHP1, APLF, CAMK4, MAGI, MARK1, PRDM8, APOA1, CDK2, HADH2, C4, VSX2/CHX10, ICAM-1, IL-13, Lewis x / CD15, MYOM2, Factor P, Sialyl Lewis x, TNF $\beta$  и компонентом системы комплемента C1q (необязательно включая один или более биомаркеров из Таблицы В и/или IL-6, и/или GEM).

85. Массив по любому из пп. 81-84, отличающийся тем, что массив содержит антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, способные связываться со всеми биомаркерами на белковом уровне.

86. Массив по п. 85, отличающийся тем, что массив содержит одно или несколько антител, определенных в Таблице 7.

87. Массив по п. 85, отличающийся тем, что массив содержит или состоит из всех антител из Таблицы 8.

88. Массив по любому из пп. 81-84, отличающийся тем, что массив содержит агенты, способные связываться со всеми биомаркерами на уровне мРНК и/или ДНК.

89. Массив по любому из пп. 81-88, дополнительно содержащий положительный



контрольный образец (такой как бычий сывороточный альбумин).

90. Массив по любому из пп. 81-89, дополнительно содержащий отрицательный контрольный образец (такой как фосфатно-солевой буфер)

91. Применение одного или более биомаркеров, выбранных из группы, определенной в Таблице А, в качестве биомаркеров для определения наличия или риска наличия рака поджелудочной железы у индивида.

92. Применение по п. 91, отличающееся тем, что один или более биомаркеров содержат следующие биомаркеры:

DLG1, PRKCZ, VEGF, C3, C1INH, IL-4, IFN $\gamma$ , C5, PTK6, CHP1, APLF, CAMK4, MAGI, MARK1, PRDM8, APOA1, CDK2, HADH2, C4, VSX2/CHX10, ICAM-1, IL-13, антиген Льюиса x / CD15, MYOM2, фактор Р, сialiрированный антиген Льюиса x, TNF $\beta$  и компонент системы комплемента C1q

(необязательно включая один или более биомаркеров из Таблицы В плюс IL-6 и GEM).

93. Применение по п. 91 или 92, отличающееся тем, что все биомаркеры, определенные в Таблице А, используют вместе в качестве диагностического характерного набора для определения наличия рака поджелудочной железы у индивида.

94. Набор для определения наличия или риска наличия рака поджелудочной железы, содержащий:

- (a) массив по любому из пп. 81-90 или компоненты для его получения; и
- (b) инструкции по проведению способа по любому из пп. 1-80.

95. Способ лечения рака поджелудочной железы у индивида, включающий такие этапы:

- (a) диагностирование рака поджелудочной железы по способу, определенному в любом из пп. 1-80; и
- (b) обеспечение индивида терапией рака поджелудочной железы.

96. Способ по п. 95, отличающийся тем, что этап (a) дополнительно включает одно или несколько дополнительных клинических исследований (таких как исследование образца биопсии и/или визуализация пациента *in vivo*) для подтверждения или установления диагноза.

97. Способ по п. 95 или 96, отличающийся тем, что терапия рака поджелудочной железы выбирается из группы, состоящей из хирургии (например, резекции), химиотерапии, иммунотерапии, химиоиммунотерапии и термохимиотерапии.

98. Способ по любому из пп. 95-97, отличающийся тем, что терапия рака поджелудочной железы включает хирургическое удаление поджелудочной железы, полностью или частично (например, используя процедуру Уиппла для удаления головки поджелудочной железы или общую панкреатэктомию), в сочетании с химиотерапией (например, гемцитабином и/или 5-фторурацилом).

99. Способ или применение для определения наличия рака поджелудочной железы у индивида, по существу такой, как описан в данном документе.

100. Массив или набор для определения наличия рака поджелудочной железы у индивида, по существу такие, как описаны в данном документе.