



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104011223 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 27

(21) 申请号 201280057295. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 06. 07

C12Q 1/68 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 39/395 (2006. 01)

370/2011 2011. 11. 21 IQ

C07K 16/24 (2006. 01)

61/624, 564 2012. 04. 16 US

G01N 33/564 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/041310 2012. 06. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/077907 EN 2013. 05. 30

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 汪盈

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司
31100

代理人 沈端

权利要求书4页 说明书48页
序列表14页 附图2页

(54) 发明名称

使用 IL-17 拮抗剂及 PSA 应答或非应答等位
基因治疗银屑病性关节炎 (PSA) 的方法

(57) 摘要

本公开内容针对治疗银屑病性关节炎 (PsA) 的新颖的预测性方法及个性化疗法。具体而言, 本公开内容涉及通过基于 PsA 患者倾向于对使用 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 抗体, 例如苏金单抗 (secukinumab)) 的治疗具有有利应答而向该 PsA 患者选择性施用该 IL-17 拮抗剂来治疗该患有 PsA 的患者的方法。本文还公开了用于预测 PsA 患者将对使用 IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 抗体, 例如苏金单抗) 的治疗具有应答的可能性的诊断方法。

1. 一种选择性治疗患有银屑病性关节炎 (PsA) 患者的方法, 包括 :
 - a) 基于该患者具有 PsA 应答等位基因或基于该患者不具有 PsA 无应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂 ; 或
 - b) 基于该患者不具有 PsA 应答等位基因或基于该患者具有 PsA 无应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的不同的 PsA 药剂。
2. 如权利要求 1 的方法, 包括 :
 - a) 基于该患者具有 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂 ; 或
 - b) 基于该患者不具有该 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的不同的 PsA 药剂。
3. 如权利要求 1 的方法, 包括 :
 - a) 基于该患者具有 rs4263839 应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂 ; 或
 - b) 基于该患者不具有 rs4263839 应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的不同的 PsA 药剂。
4. 如权利要求 1 的方法, 包括 :
 - a) 基于该患者不具有 rs240993 无应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂 ; 或
 - b) 基于该患者具有 rs240993 无应答等位基因, 向该患者选择性施用治疗有效量的不同的 PsA 药剂。
5. 如权利要求 1 至 4 中任一项的方法, 其中该不同 PsA 的药剂选自 : NSAID、TNF α 拮抗剂、柳氮磺吡啶、甲氨喋呤、皮质类固醇及其组合。
6. 使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗患有 PsA 的患者的方法, 包括 :
 - a) 基于该患者具有 PsA 应答等位基因或基于该患者不具有 PsA 无应答等位基因, 选择该患者进行 IL-17 拮抗剂的治疗 ; 且
 - b) 其后, 向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。
7. 使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗患有 PsA 的患者的方法, 包括 :
 - a) 分析来自该患者的生物样品中 PsA 应答等位基因或 PsA 无应答等位基因的存在或不存在 ; 且
 - b) 其后 :
 - i. 基于来自该患者的该生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自该患者的该生物样品不具有 PsA 无应答等位基因, 向该患者施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂 ; 或
 - ii. 基于来自该患者的该生物样品不具有 PsA 应答等位基因或基于来自该患者的该生物样品具有 PsA 无应答等位基因, 向该患者施用治疗有效量的不同的 PsA 药剂。
8. 使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗患有 PsA 的患者的方法, 包括 :
 - a) 分析来自该患者的生物样品中 PsA 应答等位基因或 PsA 无应答等位基因的存在或不存在 ;
 - b) 其后, 基于来自该患者的该生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自该患者的该生物样品不具有 PsA 无应答等位基因, 选择该患者进行 IL-17 拮抗剂的治疗 ; 且

c) 其后,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

9. 如权利要求 7-8 中任一项的方法,其中通过分析该生物样品中该 PsA 无应答等位基因或该 PsA 应答等位基因的核酸产物、该 PsA 应答等位基因的多肽产物或该 PsA 无应答等位基因或该 PsA 应答等位基因的等同遗传标记物来检测该 PsA 无应答等位基因或该 PsA 应答等位基因。

10. 如权利要求 9 的方法,其中通过分析该生物样品中该 PsA 无应答等位基因或该 PsA 应答等位基因的基因组序列来检测该 PsA 无应答等位基因或该 PsA 应答等位基因。

11. 如权利要求 7-10 中任一项的方法,其中分析该生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 无应答等位基因是 rs240993 无应答等位基因。

12. 如权利要求 7-10 中任一项的方法,其中分析该生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 应答等位基因是 rs4263839 应答等位基因。

13. 如权利要求 7-10 中任一项的方法,其中分析该生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 应答等位基因是该 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因。

14. 如权利要求 1-13 中任一项的方法,其中该患者先前尚未进行 PsA 治疗或是 TNF α 拮抗剂未治疗的。

15. 如权利要求 7-14 任一项的方法,其中额外分析该生物样品中至少一个选自以下的候选 PsA 应答标记物的存在:HLA-C*0602、rs20541、rs1974226、rs11209026、rs2082412、rs17728338、rs610604、rs2066808、rs2201841、rs495337、rs4085613、rs10484554、rs7747909、rs30187、rs27434、rs27524、rs33980500 及 rs12188300。

16. 如权利要求 7-15 任一项的方法,其中该生物样品选自:滑液、血液、血清、粪便、血浆、尿、眼泪、唾液、脑脊髓液、白血球样品及组织样品。

17. 如权利要求 7-16 任一项的方法,其中通过选自以下的技术检测该至少一个 PsA 无应答等位基因的存在或该 PsA 应答等位基因的存在:Northern 印迹分析、聚合酶链反应(PCR)、逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)、基于 TaqMan 的分析、直接测序、动态等位基因特异性杂交、高密度寡核苷酸 SNP 阵列、限制片段长度多态性(RFLP)分析、引物延伸分析、寡核苷酸连接酶分析、单链构象多态性分析、温度梯度凝胶电泳(TGGE)、变性高效液相层析、高分辨率熔解分析、DNA 错配-结合蛋白分析、SNPLex®、毛细管电泳、Southern 印迹、免疫分析、免疫组织化学法、ELISA、流式细胞术、Western 印迹、HPLC 及质谱。

18. 如权利要求 1-17 任一项的方法,其中该施用步骤包括向所述患者静脉内施用该 IL-17 拮抗剂的两个或三个约 10mg/kg 的剂量,各所述剂量每隔一周被施用。

19. 如权利要求 1-17 任一项的方法,其中该施用步骤包括每周、每月两次(每隔一周)、每月、每两个月或每三个月向所述患者皮下施用约 75mg 至约 300mg 的该 IL-17 拮抗剂。

20. 用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于患者不具有 PsA 无应答等位基因,向该患者施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂。

21. 如权利要求 20 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于基于所述患者具有 rs4263839 应答等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

22. 如权利要求 20 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于基于所述患者具有 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

23. 如权利要求 20 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于基于所述患者不具有 rs240993 无应答等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

24. 用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于:

a) 基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于患者不具有 PsA 无应答等位基因,选择该患者进行 IL-17 拮抗剂治疗;且

b) 其后,向该患者施用治疗有效量的该 IL-17 拮抗剂。

25. 用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征在于:

a) 分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或不存在或 PsA 应答等位基因的存在或不存在;且

b) 基于来自该患者的该生物样品不具有 PsA 无应答等位基因或基于来自该患者的该生物样品具有 PsA 应答等位基因,向该患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

26. 用于治疗 PsA 患者的 IL-17 拮抗剂,其特征在于:

a) 分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或不存在或 PsA 应答等位基因的存在或不存在;且

b) 基于来自该患者的该生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自该患者的该生物样品不具有 PsA 无应答等位基因,选择该患者进行 IL-17 拮抗剂的治疗;且

c) 向该患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

27. 如权利要求 20-26 中任一项的用途,其特征在于向有此需要的患者静脉内施用 3 个约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,该三个剂量中的各剂量每隔一周被递送。

28. 如权利要求 20-26 中任一项的用途,其特征在于每周、每月两次(每隔一周)、每月、每两个月或每三个月向所述 PsA 患者皮下施用约 75mg 至约 300mg 剂量的该 IL-17 拮抗剂。

29. 预测患有 PsA 的患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性的方法,包括分析来自该患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或 PsA 应答等位基因的存在,其中:

a) 该 PsA 无应答等位基因的存在指示该患者将对使用该 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性降低;且

b) 该 PsA 应答等位基因的存在指示该患者将对使用该 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性增加。

30. 如权利要求 29 的方法,其进一步包括自该患者获得该生物样品的步骤,其中该获得步骤是在该分析步骤之前实施。

31. 如权利要求 29 或 30 的方法,其中分析该生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 无应答等位基因是 rs240993 无应答等位基因。

32. 如权利要求 29 或 30 的方法,其中分析该生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 应答等位基因是 rs4263839 应答等位基因。

33. 如权利要求 29 或 30 的方法,其中分析该生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且进一步地,其中该 PsA 应答等位基因是该 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因。

34. 如上述权利要求中任一项的方法或用途,其中该 IL-17 拮抗剂是 IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子。

35. 如权利要求 34 的方法或用途,其中该 IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子是 IL-17 结合分子。

36. 如权利要求 35 的方法或用途,其中该 IL-17 结合分子选自:

a) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包括 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129;

b) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体,该表位包括 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;

c) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同源二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包括一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80;

d) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同源二聚体的表位的 IL-17 抗体,该表位包括一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80,其中该 IL-17 结合分子具有约 100pM 至 200pM 的 K_D ,且其中该 IL-17 结合分子具有约 23 天至约 35 天的体内半衰期;及

e) IL-17 抗体,其包括选自以下的抗体:

i) 包含 PsA SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H);

ii) 包含 PsA SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L);

iii) 包含 PsA SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsA SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域;

iv) 包含 PsA SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域;

v) 包含 PsA SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域;

vi) 包含 PsA SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域;

vii) 包含 PsA SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsA SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域;及

viii) 包含 PsA SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsA SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域。

37. 如权利要求 36 的方法、用途或试剂盒,其中该 IL-17 结合分子是抗体。

38. 如权利要求 37 的方法、用途或试剂盒,其中该抗体是苏金单抗。

使用 IL-17 拮抗剂及 PSA 应答或非应答等位基因治疗银屑病性关节炎 (PSA) 的方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请主张 2011 年 11 月 21 日提交的伊拉克专利申请第 370/2011 号及 2012 年 4 月 16 日提交的美国临时专利申请第 61/624,564 号（其全部内容皆以引用方式并入本文中）的优先权。

技术领域

[0003] 本公开内容的针对用于治疗银屑病性关节炎 (PsA) 患者的新颖的个性化治疗及方法。

现有技术

[0004] PsA 是属于通称为脊柱关节炎 (SpA) 的一系列病状的免疫介导的慢性炎性疾病。尽管 SpA 具有不同临床表现,但怀疑在患有 SpA 的个体中具有共同的环境及遗传因素 (Turkiewicz 及 Moreland(2007) Arthritis Rheum 56(4):1051-66; Gladman(2009) Dermatol Ther. 22:40-55)。最近,大规模单核苷酸多态性 (SNP) 扫描研究中的发现验证了后一观点,此前与克罗恩氏病 (Crohn's disease) 及银屑病 (皆可与脊柱关节炎共存的疾病) 关联的 IL23R 变体引起产生强直性脊柱炎的风险 (Barrett 等人 (2008) Nat Genet. 40(8):955-62)。

[0005] PsA 是包含一系列彼此合并的临床病症 (包括银屑病及关节疼痛) 的频发及慢性疾病 (Moll 及 Wright(1973) Semin Arthritis Rheum 3:55-78)。约 10-40% 的银屑病患者患有 PsA。最新的工作旨在界定用于临床试验中的标准化募集的更为严格的分类标准 (Taylor 等人 (2006) Arthritis Rheum 54:2665-73)。PsA 牵涉显著的病态及失能,且由此构成重大的社会经济负担。与先前的认识相比,其不仅更为常见,且也更加严重 (Gladman DD(2004) Psoriatic arthritis. Harris 等人编辑, Kelly's Textbook of Rheumatology. 第 7 版, Philadelphia: Saunders, 第 1154-64 页)。大部分患者在发生相关的关节炎之前患有银屑病且将对其皮肤病进行治疗。将 NSAID 用于肌肉骨骼疼痛症状。

[0006] 传统的疾病改善抗风湿药物 (DMARD) 包含甲氨喋呤 (MTX)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、环孢霉素 (cyclosporine) 及来氟米特 (leflunomide) 且并不适于诸多患者,因为这些药物仅部分地控制确立的疾病 (Mease PJ(2008) Psoriatic Arthritis. Klippel 等人编辑, Primer on Rheumatic Diseases. 第 13 版, New York: Springer Science, 第 170-192 页)。若干组证据支持 T 细胞与 PSA 的发病显著有关的观点。CD4⁺ 及 CD8⁺ 记忆细胞存在于表达活化标记物的皮肤损伤以及发炎滑膜中且具有寡克隆扩增的特性。(Curran 等人 (2004) J Immunol 172:1935-44; Tassiulas 等人 (1999) Hum Immunol 60:479-491)。临床试验已证实 T 细胞靶向疗法在 PsA 中的功效 (环孢霉素 A、CTLA4Ig、阿来塞普 (alefacept))。也成功将 TNF 阻断疗法引入对 PsA 患者的治疗 (Mease PJ 等人 (2000) Lancet 356:385-90)。尽管已存在这样的努力,但 PsA 患者对于更好的疾病控制以及在阻止炎性过程外对结构损害的长期预防存在未得到满足的临床需求。此外,对

于抗 TNF- α 药物不耐受或不充分应答的患者而言,当前的治疗选择是有限的。

[0007] 苏金单抗 (secukinumab) (AIN457) 是抑制介白素 -17A 活性的高亲和力完全人类单克隆抗人类抗体。在近期 PsA 概念验证 (PoC) 研究 (AIN457A2206) (实施例 1) 中,苏金单抗成为 PsA 患者的有潜力的疗法。然而,由于患者对于生物治疗的应答可变且希望避免提供药物给具有耐药性的患者,需要开发治疗 PsA 的方法,该方法首先识别最可能从所选的生物治疗受益的患者。

[0008] 发明概述

[0009] 尽管若干单核苷酸多态性 (SNP) 与 PsA 疾病状态有关 (Strange 等人 (2010) Nat. Genet. 42(11)985-990 ;Huffmeier 等人 (2010) Nat. Genet. 42(11)996-9 ;Ellinghaus 等人 (2010) Nat. Genet. 42(11)991-5),但迄今为止尚未鉴别出能预测 PsA 患者是否将对特定药物 (例如, IL-17 拮抗剂) 具有应答的生物标记物。本文提供了用于治疗 PsA 的新颖的预测方法及个性化疗法,其通过鉴别在治疗 PsA 期间最可能对 IL-17 的拮抗作用产生有益应答的患者来将 IL-17 拮抗作用在 PsA 群体中的益处最大化并将风险最小化。此发现部分地基于以下测定结果:

[0010] 1) 携带至少一个 rs240993 “T”等位基因 (在本文中称为“PsA 无应答等位基因”,其与 TRAF3IP2 (TRAF3 相互作用蛋白 2) 连接) 的 PsA 患者相对于不携带任何 rs240993 “T”等位基因的 PsA 患者 (即 rs240993 “C”等位基因纯合患者) 呈现减小的应答;

[0011] 2) 携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因 (在本文中称为“PsA 应答等位基因”) 的 PsA 患者相对于并不携带任何 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗呈现改善的应答;且

[0012] 3) 携带至少一个 TNFSF15 (肿瘤坏死因子 (配体) 超家族成员 15) rs4263839 “A”等位基因 (在本文中也称为“PsA 应答等位基因”) 的 PsA 患者相对于并不携带任何 rs4263839 “A”等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗呈现改善的应答。

[0013] 因此,本发明涵盖:测试个体中至少一个 PsA 无应答等位基因及 / 或至少一个 PsA 应答等位基因的存在将可用于各种涉及鉴别更可能对 IL-17 拮抗作用具有应答的个体的药物遗传学产品和方法中,且可用于帮助医师决定是否向 PsA 患者开出 IL-17 拮抗剂 (例如,苏金单抗) 的处方。因此,本公开内容的一个目标是提供通过向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 抗体,例如苏金单抗) 来治疗 PsA 的方法,前提是该患者并不具有 PsA 无应答等位基因或前提是该患者具有 PsA 应答等位基因。本公开内容的另一目标是提供通过测定患者是否具有 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因来鉴别更可能对使用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 抗体,例如 AIN457 抗体 (苏金单抗)) 的 PsA 治疗具有应答的患者的方法。本公开内容的另一目标是提供通过测定患者是否存在 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因确定 PsA 患者将对使用 IL-17 拮抗剂 (例如,IL-17 抗体,例如苏金单抗) 的治疗产生应答的可能性的方法。

[0014] 基于上述目标及发现,本文公开了选择性治疗 PsA 患者的各种方法。在一些实施方案中,这些方法包括分析来自患者的生物样品是否存在 (或不存在) PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因;且然后若患者并不具有 PsA 无应答等位基因或若患者具有 PsA 应答等位基因,则向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂 (例如,苏金单抗)。

[0015] 本文也公开了各种预测 PsA 患者将对使用 IL-17 拮抗剂 (例如,苏金单抗) 的治

疗具有应答的可能性的方法。在一些实施方案中,这些方法包括分析来自患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在,其中存在 PsA 无应答等位基因指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性降低。在一些实施方案中,这些方法包括分析来自患者的生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,其中存在 PsA 应答等位基因指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性增加。

[0016] 在优选实施方案中,IL-17 拮抗剂是 IL-17 结合分子,优选人类抗体,最优选是苏金单抗。

[0017] 其他方法、用途及试剂盒提供于以下描述及随附的权利要求中。基于以下描述及随附的权利要求,本公开内容的其他特征、优点及方面对本领域技术人员而言将是明显的。

[0018] 附图简要说明

[0019] 图 1 显示 CAIN457A2206 临床试验设计。

[0020] 图 2 显示跨越 REV3L 及 TRAF3IP2 的具有高度连锁不平衡 (LD) 的区域,其表明 SNP rs240993 可实际上“标志”TRAF3IP2 中的因果 SNP。

[0021] 发明详细描述

[0022] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由...组成”,例如,“包含”X 的组合物可排他性地由 X 组成或可包括其他事物,例如 X+Y。

[0023] 术语“分析”用于指鉴别、筛选、探测、测试、测量或测定的行为,该行为可通过任一常规方式进行。例如,可通过使用 ELISA 分析、Northern 印迹法 (Northern blot)、成像、血清分型、细胞分型、基因测序、表型分析、单倍型分析、免疫组织化学法、Western 印迹法 (Western blot)、质谱等分析样品中特定遗传或蛋白质标记物的存在。术语“检测”(及诸如此类)意指自给定来源提取特定信息的行为。术语“分析”及“测定”涵盖物质转换,例如,通过使生物样品(例如,血样或其他组织样品)经受物理测试将该样品自一种状态至另一状态的转换。

[0024] 术语“获得”意指以任一方式(例如,通过物理干预(例如,活体组织检查、抽血)或非物理干预(例如,经由服务器传输信息)等)取得(例如,获取)所有权。

[0025] 短语“分析生物样品...”等用于意指可测试(直接或间接)样品中给定 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在或不存在。应理解,在物质的存在表示一种机率且物质的不存在表示不同的几率的情况下,该物质的存在或不存在可用于引导治疗决定。举例而言,可通过测定患者基因组中 PsA 无应答等位基因的实际存在或通过测定患者基因组中 PsA 无应答等位基因的不存在来测定患者是否具有 PsA 无应答等位基因。在这些情形下,测定患者是否存在 PsA 无应答等位基因。所公开的方法尤其涉及测定特定个体是否具有 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因。通过鉴别患者是否存在 rs240993 无应答等位基因、HLA-DRB1*04 等位基因或 rs4263839 应答等位基因来进行此测定。这些测定中的每一个(也即,存在或不存在)本身提供患者的等位基因状态,且由此这些测定中的每一个等同地指示特定个体是否对于 IL-17 拮抗作用具有更有利应答。

[0026] 应理解,本文所公开的 PsA 无应答等位基因(rs240993 无应答等位基因)的杂合或纯合患者不太可能对于 IL-17 拮抗作用具有有利应答。因此,为提供关于应答性降低的指示,仅需要分析生物样品的一种 PsA 无应答等位基因,但显而易见可分析两种 PsA 无应答等位基因。类似地,应理解,本文所公开的 PsA 应答等位基因(HLA-DRB1*04 等位基因及

rs4263839 应答等位基因) 的杂合或纯合患者更可能对于 IL-17 拮抗作用具有有利应答。因此, 为提供关于应答性降低的指示, 仅需要分析生物样品的一种 PsA 应答等位基因, 但显而易见可分析两种 PsA 应答等位基因。

[0027] 除非上下文另外指明, 否则与数值 x 相关的术语“约”意指 $\pm 10\%$ 。词语“实质上”不排除“完全”, 例如, “实质上不含”Y 的组合物可完全不含 Y。若需要, 则词语“实质上”可自本公开内容的定义省略。

[0028] 本文所用的“IL-17 拮抗剂”是指能够拮抗 (例如, 减小、抑制、降低、延迟) IL-17 功能、表达 / 或信号传导 (例如, 通过阻断 IL-17 与 IL-17 受体的结合) 的分子。IL-17 拮抗剂的非限制性实例包含 IL-17 结合分子及 IL-17 受体结合分子。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中, 采用 IL-17 拮抗剂。

[0029] “IL-17 结合分子”意指能够与单独的或与其他分子联合的人类 IL-17 抗原结合的任一分子。可通过标准方法 (定性分析) 显示结合反应, 这些方法包含 (例如) 结合分析、竞争分析或用于测定 IL-17 与其受体结合的抑制的生物分析或任一种类的结合分析, 参照使用具有不相关特异性但理想地具有相同同种型的抗体 (例如抗 CD25 抗体) 的阴性对照测试。IL-17 结合分子的非限制性实例包含小分子、IL-17 受体诱饵及由 B 细胞或杂交瘤所产生的结合 IL-17 的抗体及嵌合抗体、CDR 移植的抗体或人类抗体或其任一片段 (例如 $F(ab')_2$ 及 Fab 片段) 以及单链或单一结构域抗体。优选地, IL-17 结合分子拮抗 (例如减小、抑制、降低、延迟) IL-17 功能、表达及 / 或信号传导。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中, 采用 IL-17 结合分子。

[0030] “IL-17 受体结合分子”意指能够与单独的或与其他分子联合的人类 IL-17 受体结合的任一分子。可通过标准方法 (定性分析) 显示结合反应, 这些方法包含 (例如) 结合分析、竞争分析或用于测定 IL-17 受体与 IL-17 结合的抑制的生物分析或任一种类的结合分析, 参照使用具有不相关特异性但理想地具有相同同种型的抗体 (例如抗 CD25 抗体) 的阴性对照测试。IL-17 受体结合分子的非限制性实例包含小分子、IL-17 诱饵及由 B 细胞或杂交瘤所产生针对 IL-17 受体的抗体及嵌合抗体、CDR 移植的抗体或人类抗体或其任一片段 (例如 $F(ab')_2$ 及 Fab 片段) 以及单链或单一结构域抗体。优选地, IL-17 受体结合分子拮抗 (例如减小、抑制、降低、延迟) IL-17 功能、表达及 / 或信号传导。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中, 采用 IL-17 受体结合分子。

[0031] 本文所用术语“抗体”包括全抗体及其任何抗原结合部分或单链。天然“抗体”是包括由二硫键互连的至少两条重 (H) 链及两条轻 (L) 链的糖蛋白。各重链包括重链可变区域 (本文缩写为 V_H) 及重链恒定区域。重链恒定区域包括三个结构域: CH1、CH2 及 CH3。各轻链包括轻链可变区域 (本文缩写为 V_L) 及轻链恒定区域。轻链恒定区域包括一个结构域 CL。可将 V_H 及 V_L 区域进一步细分成高度可变区域 (称为超变区域或互补决定区域 (CDR)) 及较为保守的区域 (称为框架区域 (FR)), 二者间杂排列。各 V_H 及 V_L 包含三个 CDR 及四个 FR, 其自氨基端至羧基端按下列顺序排列: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链及轻链的可变区域含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区域可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子 (包含免疫系统的各种细胞 (例如效应细胞) 及经典补系统的第一组份 (C1q)) 的结合。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中, 采用针对 IL-17 或 IL-17 受体的抗体, 优选采用针对 IL-17 的抗体 (例如, 苏金单抗)。

[0032] 本文所用的术语抗体的“抗原结合部分”是指保持特异性结合至抗原（例如，IL-17）的能力的抗体片段。已显示，抗体的抗原结合功能可由全长抗体片段来实施。术语抗体的“抗原结合部分”内所涵盖的结合片段的实例包含 Fab 片段，即由 V_L 、 V_H 、CL 及 CH1 结构域组成的单价片段；F(ab')₂ 片段，即包括两个在铰链区域由二硫桥键连接的 Fab 片段的二价片段；由 V_H 及 CH1 结构域组成的 Fd 片段；由抗体单臂的 V_L 及 V_H 结构域组成的 Fv 片段；dAb 片段（Ward 等人，(1989)Nature341:544-546），其由 V_H 结构域组成；及分离 CDR。示例性抗原结合位点包含苏金单抗的 CDR，如 SEQ ID NO:1-6 及 11-13（表 3）中所述，优选为重链 CDR3。另外，尽管 Fv 片段的两个结构域（ V_L 及 V_H ）是由单独基因编码，但可使用重组方法通过合成连接子使该两个结构域结合在一起，该合成连接子能够使该两个结构域形成单一蛋白链，其中 V_L 及 V_H 区域配对形成单价分子（称为单链 Fv(scFv)；例如，参见 Bird 等人，1988Science242:423-426；及 Huston 等人，1988Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883）。这些单链抗体也意欲涵盖在术语“抗体”内。使用本领域技术人员已知的常规技术获得单链抗体及抗原结合部分。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中，采用针对 IL-17 或 IL-17 受体的单链抗体或抗体（例如苏金单抗）的抗原结合部分。

[0033] 本文所用的“分离抗体”是指实质上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体（例如，特异性结合 IL-17 的分离抗体实质上不含特异性结合除 IL-17 以外的抗原的抗体）。本文所用的术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子制剂。本文所用的术语“人类抗体”意欲包含具有可变区域的抗体，在这些可变区域中框架区域及 CDR 区域二者均衍生自人类来源的序列。“人类抗体”并不必须由人类、人类组织或人类细胞产生。本公开内容的人类抗体可包含并非由人类序列编码的氨基酸残基（例如，通过体外随机或定点突变或通过重组抗体基因期间在活体内在接合处的 N-核苷酸添加或通过体外体细胞突变引入的突变）。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂是人类抗体、分离抗体及 / 或单克隆抗体。

[0034] 术语“IL-17”是指 IL-17A（此前称为 CTLA8），且包含来自不同物种（例如，人类、小鼠及猴）的野生型 IL-17A、IL-17A 的多态变体及 IL-17A 的功能等同物。本发明的 IL-17A 的功能等同物与野生型 IL-17A（例如人类 IL-17A）的整体序列一致性优选为至少约 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 或甚至 99%，且实质上保持由人类真皮成纤维母细胞诱导产生 IL-6 的能力。

[0035] 术语“ K_D ”意欲是指特定抗体 - 抗原相互作用的解离速率。本文所用的术语“ K_D ”意欲是指解离常数，其是自 K_d 与 K_a 的比率（也即 K_d/K_a ）获得且以摩尔浓度 (M) 表示。可使用本领域充分确立的方法测定抗体的 K_D 值。测定抗体的 K_D 的方法是通过使用表面等离子共振或使用生物传感器系统（例如 Biacore® 系统）。在一些实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体或其抗原结合片段））以约 100pM 至 250pM 的 K_D 结合人类 IL-17。

[0036] 术语“亲和力”是指单一抗原性位点处抗体与抗原之间的相互作用强度。在每一抗原性位点内，抗体“臂”的可变区域经由弱的非共价力在多个位点处与抗原相互作用；相互作用愈大，则亲和力愈强。本领域已知用于评估抗体对不同物种的 IL-17 的结合亲和力的标准分析，包含（例如）ELISA、Western 印迹及 RIA。也可通过本领域已知的标准分析（例

如通过 Biacore 分析) 评价抗体的结合动力学(例如, 结合亲和力)。

[0037] 本文所用的术语“个体”及“患者”包含任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包含所有脊椎动物, 例如哺乳动物及非哺乳动物, 例如非人类灵长类动物、羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

[0038] 根据本领域已知并在本文中阐述的方法所确定的“抑制”一或多种这些 IL-17 功能性质(例如, 生物化学、免疫化学、细胞、生理学或其他生物活性等)的抗体应被理解为与特定活性相对于在不存在抗体情况下(或在存在不相关特异性的对照抗体时)观察到的活性在统计学上显著的降低相关。抑制 IL-17 活性的抗体实现统计学上的显著降低, 例如, 降低所测量参数至少 10%、至少 50%、80% 或 90%, 且在所公开的方法、用途、工艺、试剂盒及组合物的某些实施方案中, 所用 IL-17 抗体可将 IL-17 功能活性抑制大于 95%、98% 或 99%。

[0039] 本文所用的“抑制 IL-6”是指 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)降低自原代人类真皮成纤维母细胞产生 IL-6 的能力。原代人类(真皮)成纤维母细胞中 IL-6 的产生取决于 IL-17 (Hwang 等人, (2004) Arthritis Res Ther ;6:R120-128)。简言之, 在不同浓度的具有 Fc 部分的 IL-17 结合分子或人类 IL-17 受体存在下使用重组 IL-17 刺激人类真皮成纤维母细胞。嵌合抗 CD25 抗体 Simulect® (巴利昔单抗 (basiliximab)) 可方便地用作阴性对照。在刺激 16h 后取上清液并通过 ELISA 分析 IL-6。在如上所述测试(也即关于由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 产生)来测量该抑制活性时, 本文所公开的 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))通常具有约 50nM 或更小(例如, 约 0.01nM 至约 50nM)的抑制 IL-6 产生(在 1nM 人类 IL-17 存在下)的 IC_{50} 。在所公开的方法、方案、试剂盒、工艺、用途及组合物的一些实施方案中, IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))及其功能衍生物如上文所定义抑制 IL-6 产生的 IC_{50} 为约 20nM 或更小、更优选约 10nM 或更小、更优选约 5nM 或更小、更优选约 2nM 或更小、更优选约 1nM 或更小。

[0040] 除非另外指明, 否则术语“衍生物”用于定义本公开内容的 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体或其抗原结合片段))(例如指定序列, 例如可变结构域)的氨基酸序列变体及共价修饰(例如聚乙二醇化、去酰胺化、羟基化、磷酸化、甲基化等)。“功能衍生物”包含与所公开的 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子)具有共同的定性生物活性的分子。功能衍生物包含如本文所公开的 IL-17 拮抗剂的片段及肽类似物。片段包括在本公开内容的多肽(例如指定序列)的序列内的区域。本文所公开的 IL-17 拮抗剂的功能衍生物(例如苏金单抗的功能衍生物)优选包括 V_H 及 / 或 V_L 结构域, 这些结构域与本文所公开的 IL-17 结合分子的 V_H 及 / 或 V_L 序列(例如, 表 3 的 V_H 及 / 或 V_L 序列)的整体序列一致性为至少约 65%、75%、85%、95%、96%、97%、98% 或甚至 99%; 且实质上保持结合人类 IL-17 或(例如)抑制 IL-17 诱导的人类真皮成纤维母细胞的产生 IL-6 的能力。

[0041] 短语“实质上一致”意指相关氨基酸或核苷酸序列(例如 V_H 或 V_L 结构域)与特定参考序列相比一致或具有非实质性差别(例如, 经由保守氨基酸取代)。非实质性差别包

含少数氨基酸变化,例如在指定区域(例如, V_H 或 V_L 结构域)的 5 个氨基酸序列中的 1 个或 2 个取代。在抗体情形下,第二抗体与该抗体具有相同特异性且具有至少 50% 的亲合力。与本文所公开的序列实质上一致的序列(例如,至少约 85% 序列一致性)也为本申请的一部分。在一些实施方案中,IL-17 抗体衍生物(例如,苏金单抗衍生物,例如,苏金单抗生物相似抗体)相对于所公开的序列的序列一致性可约 90% 或更高,例如,90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高。

[0042] 本文中,与天然多肽及其功能衍生物的“一致性”被定义为在比对序列且若需要引入缺口以达成最大百分比一致性且将任一保守取代视为序列一致性的一部分后,候选序列中与相应天然多肽的残基一致的氨基酸残基的百分比。N- 或 C- 末端延伸或插入均不应理解为减小一致性。用于比对的方法及计算机程序已众所周知。百分比一致性可通过标准比对算法测定,例如由 Altshul 等人((1990) *J. Mol. Biol.*, 215:403410) 所述的基本局部比对搜寻工具(Basic Local Alignment Search Tool) (BLAST); Needleman 等人((1970) *J. Mol. Biol.*, 48:444453) 的算法;或 Meyers 等人((1988) *Comput. Appl. Biosci.*, 4:1117) 的算法。参数的集合可为 Blosun62 分值矩阵,空位罚分为 12,延伸空位罚分为 4,且移码空位罚分为 5。两个氨基酸或核苷酸序列的间的百分比一致性也可使用 E. Meyers 及 W. Miller((1989) *CABIOS*, 4:11-17) 的算法使用 PAM120 重量剩余表来测定,该算法已纳入 ALIGN 程序(2.0 版)中,空位长度罚分为 12 且空位罚分为 4。

[0043] “氨基酸”是指所有天然 L- α -氨基酸,例如且包含 D-氨基酸。短语“氨基酸序列变体”是指与本公开内容的序列相比氨基酸序列中具有一些差别的分子。本公开内容的多肽(例如指定序列)的氨基酸序列变体仍具有结合人类 IL-17 或(例如)抑制 IL-17 诱导的人类真皮成纤维母细胞的产生 IL-6 的能力。氨基酸序列变体包含取代变体(那些已去除至少一个氨基酸残基且在本公开内容的多肽的相同位置上插入不同氨基酸以代替该至少一个氨基酸残基的变体)、插入变体(那些在与本公开内容的多肽的特定位置上的氨基酸直接毗邻处插入一或多个氨基酸的变体)及缺失变体(那些已去除本发明多肽中的一或多个氨基酸的变体)。

[0044] 术语“医药上可接受”意指不干扰活性成份的生物活性的有效性的无毒材料。

[0045] 与化合物(例如 IL-17 结合分子或另一药物)相关的术语“施用”用于指通过任一途径向患者递送该化合物。

[0046] 如本文所使用,“治疗有效量”是指 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))的量,该量在单一剂量或多剂量施用给患者(例如人类)时有效治疗、预防病症或复发性病症的至少一个症状、防止该症状发作、治愈该症状、延迟该症状、减小该症状的严重性、改善该症状或使患者的存活期延长超过不存在该治疗时的预期存活期。在用于单独施用的个别活性成份(例如 IL-17 拮抗剂,例如苏金单抗)时,该术语是指该单独成份。在用于组合时,不论是组合、连续或同时施用,该术语是指活性成份产生治疗效应的组合量。

[0047] 术语“治疗”(“treatment”或“treat”)是指预防性或防止性治疗以及治愈性或疾病减轻性治疗,包含治疗处于感染疾病或怀疑感染疾病的风险的患者以及有病或已诊断患有疾病或医学病状的患者,且这些术语包含抑制临床复发。可将该治疗施用给患有医学

病症或最终可获得该病症的患者以预防、治愈病症或复发性病症的一或多个症状、延迟该症状发作、减小该症状的严重性或对该症状进行改善或使患者的存活期延长超过不存在该治疗时的预期存活期。

[0048] 短语“对于治疗具有应答”用于意指患者在被递送特定治疗（例如，IL-17 结合分子（例如，苏金单抗））后显示来自该治疗的临床上有意义的益处。在 PsA 的情形下，可通过各种标准（例如，ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 等）测量该益处（参见实例 1）。所有这些标准皆是 PsA 患者是否对于给定治疗具有应答的可接受量度。短语“对于治疗具有应答”意欲理解为具有相对性而非绝对应答。举例而言，预测具有 PsA 无应答等位基因的患者自使用 IL-17 拮抗剂的治疗获得的益处小于并不具有 PsA 无应答等位基因的患者。类似地，预测具有 PsA 应答等位基因的患者自使用 IL-17 拮抗剂的治疗获得的益处大于并不具有 PsA 应答等位基因的患者。PsA 无应答等位基因的这些非携带者及 PsA 应答等位基因的携带者对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有更有利应答，且可简称为在使用 IL-17 拮抗剂时“对于治疗具有应答”。

[0049] 短语“接收数据”用于意指通过任一可用方式（例如，口述、以电子方式（例如，通过电子邮件、编码于磁盘上或其他媒介）、书写等）获得信息所有权。

[0050] 如本文所使用，短语“银屑病性关节炎”及其缩写“PsA”是指属于统称为血清阴性脊柱关节炎（SpA）的病状范围的免疫介导的慢性发炎性疾病。可使用 CASPAR 标准（Taylor 等人（2006）*Arthritis Rheum*54:2665-73）来诊断 PsA 患者。

[0051] 如本文所使用，涉及患者的“选择”及“所选”用于意指，基于（因为）特定患者具有预定标准（举例而言，患者并不具有 PsA 无应答等位基因或患者具有 PsA 应答等位基因），自较大患者群特定地选择特定患者。类似地，“选择性治疗 PsA 患者”是指向基于（因为）特定患者具有预定标准（举例而言，患者并不具有 PsA 无应答等位基因或患者具有 PsA 应答等位基因）自较大患者群特定地选择的 PsA 患者提供治疗。类似地，“选择性施用”是指向基于（因为）特定患者具有预定标准（例如，特定遗传或其他生物标记物）自较大患者群特定地选择的 PsA 患者施用药物。选择、选择性治疗及选择性施用意指，基于患者的生物学特征向患者递送用于 PsA 的个性化疗法，而非仅基于患有 PsA 疾病递送标准治疗方案。

[0052] 如本文所使用，“预测”表明本文所阐述的方法提供信息以使得健康护理提供者能够测定患有 PsA 的个体将对使用 IL-17 结合分子的治疗具有应答或具有更有利应答的可能性。其并不是指能够 100% 精确地预测应答。而是，本领域技术人员应理解，其是指具有增加的机率。

[0053] 如本文所使用，“可能性”及“可能”是事件有多大可能发生的量度。其可与“机率”互换使用。可能性是指大于推测但小于确定性的机率。因此，若适当人员在考虑各种情形后使用常识、训练或经验推断出某一事件有可能发生，则该事件是可能的。在一些实施方案中，确定可能性后，可使用 IL-17 结合分子治疗（或继续治疗，或使用增加的剂量继续治疗）患者，或可不使用 IL-17 结合分子治疗（或停止治疗，或以降低的剂量继续治疗）患者。

[0054] 短语“增加的可能性”是指事件发生的机率增加。举例而言，本文的一些方法使得可预测患者与具有 PsA 无应答等位基因的 PsA 患者或并不具有 PsA 应答等位基因的 PsA 患者相比是否显示以下情形：对使用 IL-17 结合分子的治疗具有增加的应答可能性或对使用 IL-17 结合分子的治疗具有增加的更优应答的可能性。

[0055] 短语“降低的可能性”是指事件发生的机率降低。举例而言,本文的方法使得可预测患者与并不具有 PsA 无应答等位基因的 PsA 患者或并不具有 PsA 应答等位基因的 PsA 患者相比是否显示以下情形:对使用 IL-17 结合分子的治疗具有降低的应答可能性或对使用 IL-17 结合分子的治疗具有降低的更优应答的可能性。

[0056] 如本文所使用,“SNP”是指“单核苷酸多态性”。单核苷酸多态性是基因组(或其他共享序列)中的单一核苷酸在生物物种的成员之间或在个体中的成对染色体之间有所不同时出现的 DNA 序列差异。大部分 SNP 仅具有两个等位基因,且一个通常在群体中更为常见。SNP 可存在于基因的外显子或内含子中,基因的上游或下游未翻译区域中,或存在于纯基因组位置(也即,未转录位置)中。在 SNP 发生于基因的编码区域中时,SNP 可因遗传密码的冗余而沉默(也即,同义多态性),或 SNP 可改变所编码多肽的序列(也即,非同义多态性)。在本公开内容中,SNP 是通过单核苷酸多态性数据库(Single Nucleotide Polymorphism Database, dbSNP)rs 编号(例如,rs4263839)来标识。dbSNP 是由国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI) 联合国家人类基因组研究院(National Human Genome Research Institute, NHGRI) 研发及主管的关于不同物种内及不同物种的间的遗传差异的免费公用档案。

[0057] 多态性位点(例如 SNP)通常位于所关注群体的基因组中的保守序列之后或之前,且因此可参照夹在多态性位点两侧的共有核酸序列(例如,30 至 60 个核苷酸,其在 SNP 的情形下统称为“SNP 上下文序列(context sequence)”) 对多态性位点进行定位。本文所公开的 SNP 的上下文序列可参见可在 www.ncbi.nlm.nih.gov/snp 获得的 NCBI SNP 数据库。另一选择为,多态性位点的位置可通过其在参考序列(例如, GeneBank 贮存物)中相对于基因起点、mRNA 转录物、BAC 克隆或甚至相对于蛋白质翻译的起始密码子(ATG)的位置来确定。本领域技术人员理解,在所关注群体中每一个体中,特定多态性位点的位置可能并不准确出现于参考或上下文序列中的相同位置,这是因为与共有或参考序列相比,在该个体中存在一或多个插入或缺失。在向本领域技术人员提供待检测的多态性位点的可替换等位基因的名称及出现该多态性位点的参考序列或上下文序列中的一或两者时,本领域技术人员能够常规地设计用于检测任一给定个体中多态性位点处的可替换等位基因的强有力的、专门的、精确的分析试验。因此,本领域技术人员应理解,通过参照参考或上下文序列中(或相对于此序列中的起始密码子)的特定位置详细说明本文所阐述任一多态性位点的位置仅是出于方便,且在使用本文所阐述基因分型方法或本领域熟知的其他基因分型方法中的任一方法测试存在或不存在本发明遗传标记物的任一个体中,任一明确列举的核苷酸位置按字面含义包含相同多态性位点在相同基因座中实际上定位的任何核苷酸位置。

[0058] 如实例中所显示,已确定携带至少一个与 TRAF3IP2 (TRAF3 相互作用蛋白 2) 连接的 rs240993 “T”等位基因(在本文中称为“PsA 无应答等位基因”)的 PsA 患者相对于并不携带任一 rs240993 “T”等位基因的 PsA 患者显示减小的应答。rs240993 多态性位于 TRAF3IP2 下游的 REV3L 基因中。如本文所使用,“REV3L”是指人类 REV3L 基因(也称为“REV3”),其编码作为 DNA 聚合酶 ζ 的催化性亚单位的约 350-kDa 蛋白质(REV3)。如本文所使用,“TRAF3IP2”是指人类 TRAF3IP2 基因,其编码 ACT1(也称为衔接蛋白质 CIKS),ACT1 是与 TRAF 蛋白(肿瘤坏死因子受体相关性因子,例如 TRAF3 及 TRAF6)相互作用以活化 NF- κ B 或 Jun 激酶的蛋白质。(例如参见 Wu 等人 (2010) Adv. Exp. Med. Biol. 946:223-35)。ACT1 也

在 IL-17 信号传导中发挥重要作用。举例而言, Qian 等人 (2007) Nat. Immunol. 8(3) 247-56 发现, 在使用 IL-17 刺激后, ACT1 被募集至 IL-17R 中, 且消除星状胶质细胞及肠上皮细胞中的 ACT1 使得发炎相关基因的 IL-17 诱导的表现有所减小。在 Zhu 等人 (2010) J. Exp. Med. 207(12) 2647-2662 的最新报导中, 其报导 TRAF3 是 IL-17 受体 (IL-17R) 信号传导的受体邻近负调节剂。Zhu 等人显示, TRAF3 大大抑制 IL-17 诱导的 NF- κ B 及分裂素活化的蛋白激酶活化及随后的炎性细胞因子及趋化因子产生。

[0059] 如图 2 中所显示, 存在跨越 REV3L 及 TRAF3IP2 的显示高连锁不平衡 (LD) 的区域, 从而表明 rs240993 可“标志” TRAF3IP2 中的因果 SNP。在最新出版物中, Strange 等人 (2010) Nat. Genet. 42(11) 985-990 报导, rs240993T 等位基因 (其是染色体 6q21 区域) 与银屑病疾病风险有关 (也参见 Chandran (2012) Clin Rev Allerg Immunol. DOI:10.1007/s12016-012-8303-5)。作者注意到, 在此染色体区域内具有 4 种已知基因, 其中 TRAF3IP2 因其涉及 IL-17 依赖性 NF- κ B 活化及 Th17 介导的炎性应答而较为显著。某些其他 TRAF3IP2 SNP 也显示与 PsA 及银屑病有关 (Huffmeier 等人 (2010) Nat. Genet 42(11) 996-9; Ellinghaus 等人 (2010) Nat. Genet 42(11) 991-5)。

[0060] 如本文所使用, “rs240993” 是指位于人类 REV3L 基因的内含子内的 T/C/A/G SNP (GeneBank 登录号: NM_002912.3)。rs240993 多态性位点位于染色体位置 111673714 (NCBI 基因组构建体 37.3; GRCh37.p5) 处, 其为片段重叠群 (Contig) NT_025741.15 的位置 15843171。

[0061] 本文所用的短语“PsA 无应答等位基因”是指位于 rs240993 多态性位点处的 T 等位基因 (在非编码链的情形下是 A 等位基因, 也称为“rs240993 无应答等位基因”)。在所公开的方法、用途及试剂盒的一些实施方案中, 患者具有至少一个 PsA 无应答等位基因。

[0062] 如实施例中所显示, 已确定, 携带至少一个 TNFSF15 (肿瘤坏死因子 (配体) 超家族成员 15) rs4263839 “A”等位基因 (在本文中也称为“PsA 应答等位基因”) 的 PsA 患者显示, 其相对于并不携带任一 rs4263839 “A”等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗具有改善应答。“TNFSF15”是指人类肿瘤坏死因子 (配体) 超家族成员 15 的基因, 其编码 TNF 超家族配体 TL1A (也称为 VEGI)。TL1A 是属于肿瘤坏死因子 (TNF) 配体家族的细胞因子且充分表现于内皮细胞中 (Sethi 等人 (2009) Adv. Exp. Med. Biol. 647:207-15)。可通过炎性刺激 (例如, TNF 及 IL-1 α) 诱导 TL1A 表现, 且继而活化多个细胞信号传导路径, 包含 NF- κ B、STAT3、JNK、p38MAPK 及 p42/p44MAPK (Sethi 等人)。VEGI 抑制内皮细胞及肿瘤细胞的增殖, 诱导树突状细胞的成熟并诱导破骨细胞发生 (Sethi 等人)。TL1A 与活化 CD4T 细胞上的死亡受体 3 (DR3) 的结合提供共刺激信号 (其通过诱导 T-辅助 17 细胞的增殖及分化来扩增炎性应答), 且产生干扰素- γ 及 IL-17。(Pappu 等人 (2008) J Exp Med 205:1049-62; Meylan 等人 (2008) Immunity 29:79-89)。TNFSF15 基因发现于染色体 9 上。

[0063] 如本文所使用, “rs4263839”是指位于认为与若干细胞系中的转录调节有关的区域中人类 TNFSF15 基因的内含子内的 A/G SNP (Zucchelli 等人 (2011) Gut 60(12):1671-1)。rs4263839 的 G 等位基因与增加的炎性肠综合征风险 (比值比为 1.37) 有关。(Zucchelli 等人; Barrett 等人 (2008) Nat Genet. 40(8):955-62)。rs4263839 多态性位点位于 GRCh37.p5 的位置 117566440 处, 该位置是片段重叠群 NT_008470.19 的位置 46730972, 且是人类 TNFSF15 基因中阐述为 GeneBank 登录号: NG_011488.2 的位置 6969。

[0064] 如实施例中所显示,已确定,携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因(在本文中称为“PsA 应答等位基因”)的 PsA 患者显示,其相对于并不携带任一 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗具有改善应答。“HLA”是指人类白血球抗原。HLA 位于染色体 6p21.31 上且根据单倍型覆盖约 3.6Mbp 的区域。HLA 分子由三组基因编码:HLA I 类、HLA II 类及 HLA III 类基因。HLA I 类蛋白质是由基因 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 编码。HLA II 类蛋白质是由基因 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP、HLA-DM、HLA-DOA 及 HLA-DOB 编码。HLA II 类蛋白质是补体系统的一部分。多态性 HLA I 类基因 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 及 II 类基因 HLA-DR、HLA-DQ 及 HLA-DP 编码各种蛋白质(例如参见 hla.alleles.org/proteins/class2.html)及各种抗原(例如参见 hla.alleles.org/antigens/recognised_serology.html)。

[0065] HLA II 类分子由两个跨膜多肽(α 及 β 链)组成。 β 链与 α 链相比更具多态性,且通常按 β 链进行 HLA 分型(例如,HLA-DRB1 至 DRB9)。根据 2010 世界卫生组织 HLA 系统因子命名委员会(WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System)来进行 HLA 等位基因命名(Marsh 等人(2010)Tissue Antigens75:291-455;Marsh 等人(2010)Bone Marrow Transplantation45:846-8)。使用若干数字来标识 HLA 等位基因。通过符号*将特定 HLA 基因座(HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DR、HLA-DQ 及 HLA-DP)与两位数分开,此指定抗原的血清学等同物(该水平描述“类型”或“等位基因组”)。作为例子,HLA-DRB1*04 代表来自 HLA-DRB1 基因座的等位基因组。此“两位数”分辨率表示由各种编码类似抗原(例如,HLA-DR4 血清学抗原)或具有高序列同源性的等位基因组成的等位基因组(例如,来自 HLA-DRB1 基因座的等位基因组)。随后是冒号及另外两位或三位数,其标识特定编码的蛋白(该水平描述“亚型”或“等位基因亚型”)。例如,HLA-DRB1*04:01 是 HLA-DRB1*04 等位基因组内编码具有特定氨基酸序列的 HLA-DR β 链的特异性等位基因。此“四位数”分辨率表示等位基因组内使所编码多肽产物的氨基酸序列具有差异的特定基因组序列差异。可使用其他冒号及数字进一步定义等位基因,这些冒号及数字指示等位基因的编码区域内的同义 DNA 取代,或表示非编码区域中的 DNA 差异(9 位数水平)。

[0066] “HLA-DRB1*04 等位基因组”是指来自 HLA-DRB1 基因座的由各种编码 HLA-DR4 血清学抗原或具有高序列同源性的等位基因组成的等位基因组(或类型)。

[0067] “HLA-DRB1*04 等位基因”或“HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因”是指 HLA-DRB1*04 等位基因组内的等位基因,例如,HLA-DRB1*04:01、HLA-DRB1*04:05 等。示例性 HLA-DRB1*04 等位基因的非限制性 IMG/HLA 数据库(EMBL-EBI 数据库的一部分)参考编号显示于表 1 中,其序列可经由 www.ebi.ac.uk/imgt/hla/nomenclature/index.html 获得。

[0068]

等位基因登录编号	等位基因登录编号	等位基因登录编号
----------	----------	----------

[0069]

HLA00685 DRB1*04:01:01	HLA00699 DRB1*04:13	HLA02146 DRB1*04:53
HLA00686 DRB1*04:01:02	HLA00700 DRB1*04:14	HLA02305 DRB1*04:54
HLA03066 DRB1*04:01:03	HLA00701 DRB1*04:15	HLA02306 DRB1*04:55
HLA04661 DRB1*04:01:04	HLA00702 DRB1*04:16	HLA02314 DRB1*04:56
HLA04663 DRB1*04:01:05	HLA00703	HLA02460 DRB1*04:57
HLA04664 DRB1*04:01:06	DRB1*04:17:01	HLA02534 DRB1*04:58
HLA00687 DRB1*04:02	HLA04408	HLA02580 DRB1*04:59
HLA00688 DRB1*04:03:01	DRB1*04:17:02	HLA02604 DRB1*04:60
HLA01009 DRB1*04:03:02	HLA00704 DRB1*04:18	HLA02705 DRB1*04:61
HLA02717 DRB1*04:03:03	HLA00705 DRB1*04:19	HLA02726 DRB1*04:62
HLA03172 DRB1*04:03:04	HLA00706 DRB1*04:20	HLA02741 DRB1*04:63
HLA04660 DRB1*04:03:05	HLA00707 DRB1*04:21	HLA02804 DRB1*04:64
HLA00689 DRB1*04:04:01	HLA00708 DRB1*04:22	HLA03028 DRB1*04:65
HLA04039 DRB1*04:04:02	HLA00709 DRB1*04:23	HLA03056 DRB1*04:66
HLA04659 DRB1*04:04:03	HLA00710 DRB1*04:24	HLA03060 DRB1*04:67
HLA04662 DRB1*04:04:04	HLA00711 DRB1*04:25	HLA03070 DRB1*04:68
HLA04710 DRB1*04:04:05	HLA00712 DRB1*04:26	HLA03071 DRB1*04:69
HLA00690 DRB1*04:05:01	HLA00713 DRB1*04:27	HLA03073 DRB1*04:70
HLA00691 DRB1*04:05:02	HLA00714 DRB1*04:28	HLA03074 DRB1*04:71
HLA01551 DRB1*04:05:03	HLA00715 DRB1*04:29	HLA03158 DRB1*04:72:01
HLA01605 DRB1*04:05:04	HLA00716 DRB1*04:30	HLA04673 DRB1*04:72:02
HLA03055 DRB1*04:05:05	HLA00717 DRB1*04:31	HLA03167 DRB1*04:73
HLA03375 DRB1*04:05:06	HLA00718 DRB1*04:32	HLA03296 DRB1*04:74
HLA04012 DRB1*04:05:07	HLA01088 DRB1*04:33	HLA03371 DRB1*04:75
HLA04035 DRB1*04:05:08	HLA01167 DRB1*04:34	HLA03372 DRB1*04:76
HLA04654 DRB1*04:05:09	HLA01235 DRB1*04:35	HLA03374 DRB1*04:77
HLA04857 DRB1*04:05:10	HLA01242 DRB1*04:36	HLA03585 DRB1*04:78
HLA00692 DRB1*04:06:01	HLA01338 DRB1*04:37	HLA03993 DRB1*04:79
HLA02172 DRB1*04:06:02	HLA01345 DRB1*04:38	HLA03998 DRB1*04:80
HLA04038 DRB1*04:06:03	HLA01458 DRB1*04:39	HLA04005 DRB1*04:81N
HLA05777 DRB1*04:06:04	HLA01454 DRB1*04:40	HLA04010 DRB1*04:82

[0070]

HLA00693 DRB1*04:07:01	HLA01459 DRB1*04:41	HLA04036 DRB1*04:83
HLA01453 DRB1*04:07:02	HLA01457 DRB1*04:42	HLA04040 DRB1*04:84
HLA01706 DRB1*04:07:03	HLA01499 DRB1*04:43	HLA04349 DRB1*04:85
HLA04658 DRB1*04:07:04	HLA01601 DRB1*04:44	HLA04382 DRB1*04:86
HLA00694 DRB1*04:08:01	HLA01695 DRB1*04:45	HLA04383 DRB1*04:87
HLA04008 DRB1*04:08:02	HLA01746 DRB1*04:46	HLA04384 DRB1*04:88
HLA00695 DRB1*04:09	HLA01780 DRB1*04:47	HLA04672 DRB1*04:89
HLA00696 DRB1*04:10	HLA01793 DRB1*04:48	HLA05128 DRB1*04:90
HLA00697 DRB1*04:11	HLA01810 DRB1*04:49	HLA05146 DRB1*04:91
HLA00698 DRB1*04:12	HLA01817 DRB1*04:50	HLA05868 DRB1*04:92
	HLA02039 DRB1*04:51	
	HLA02054 DRB1*04:52	

[0071] 表 1 :HLA-DRB1*04 等位基因的 IMG/HLA 数据库参考编号。此列表并非穷尽性。

[0072] 这些序列的全部内容以引用方式并入本文中。

[0073] “HLA-DRB1*04 等位基因产物”包含 HLA-DRB1*04 等位基因的核酸产物及 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物。“HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物”是指通过 HLA-DRB1*04 等位基因编码的多肽、通过 HLA-DRB1*04 等位基因编码的多肽片段及 HLA-DR4 血清学抗原。“HLA-DRB1*04 等位基因的核酸产物”是指 HLA-DRB1*04 等位基因的任一 DNA (基因组、cDNA 等) 或 RNA 产物 (例如, mRNA 前体、mRNA、微小 RNA 等) 及其片段。

[0074] “HLA-DR4 血清型”是指患者中表现 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物的血清型 (例如, HLA-DR4 血清学抗原)。

[0075] 如本文所使用, rs4263839 多态性位点处的等位基因 (在非编码链的情形下是 T 等位基因, 也称为“rs4263839 应答等位基因”) 及 HLA-DRB1*04 等位基因组统称为“PsA 应答等位基因”。在所公开的方法、用途及试剂盒的一些实施方案中, 患者具有至少一个 PsA 应答等位基因, 例如, 至少一个 rs4263839 应答等位基因及 / 或至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因。

[0076] 如本领域技术人员所认识到, 含有特定 SNP 的核酸样品可为互补的双链分子, 且由此提及有义链上的特定位点也是指互补反义链上的相应位点。类似地, 在提及针对一个染色体链的两个拷贝上的 SNP 所获得的特定基因型时, 其等同于针对另一链的两个拷贝上的相同 SNP 所获得的互补基因型。因此, 举例而言, 关于 TNFSF15 基因的编码链上 rs4263839 多态性位点的 G/A 基因型等同于关于非编码链上该多态性位点的 C/T 基因型。

[0077] 如本文所使用, 短语“候选 PsA 应答标记物”是指表 2 中所显示的多态性位点及等位基因, 其可用于进一步将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有增加 (或降低) 的应答可能性的患者分级。应理解, 表 2 中的候选 PsA 应答标记物可单独使用或与所公开的 PsA 无应答等位基因及 PsA 应答等位基因组合使用以预测 PsA 患者对于 IL-17 结合分子 (例如, 苏金单抗) 的应答。在一些实施方案中, 分析来自患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因及 /

或 PsA 应答等位基因及（任选地）候选 PsA 应答标记物的存在。

[0078]

变体	所关注基因	等位基因 (主要/次要)	多态性位置
HLA-C*0602	HLA-C	-	-
rs20541	IL13	A/C/G/T	非同义
rs1974226	IL17A	G/A	3' UTR
rs11209026	IL23R	G/A	非同义
rs2082412	IL12B	A/G	下游
rs17728338	TNIP1	A/G	上游
rs610604	TNFAIP3	A/C	内含子
rs2066808	STAT2/IL23A	C/T	内含子
rs2201841	IL23R	T/C	内含子
rs495337	SPATA2/ZNF313	C/T	同义
rs4085613	LCE3A/LCE3D	A/C/G/T	下游
rs10484554	HLA-C/HLA-B	C/T	上游
rs7747909	IL17A	A/G	3' UTR
rs30187	ERAP1	C/T	非同义
rs27434	ERAP1	G/A	同义
rs27524	ERAP1	A/G	内含子
rs33980500	TRAF3IP2	C/T	非同义
rs12188300	IL12B	rs12188300	上游

[0079] 表 2 :显示候选 PsA 应答标记物的基因、等位基因及位置信息。

[0080] 如本文所使用,“基因组序列”是指基因组中存在的 DNA 序列,且包含等位基因内的区域、等位基因本身或含有所关注等位基因的染色体的较大 DNA 序列。

[0081] PsA 无应答等位基因、候选 PsA 应答标记物及 PsA 应答等位基因的产物包含核酸产物及多肽产物。“多肽产物”是指由 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因编码的多肽及其片段。“核酸产物”是指 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的任一 DNA (例如,基因组、cDNA 等) 或 RNA (例如, mRNA 前体、mRNA、miRNA 等) 产物及其片段。

[0082] “等同遗传标记物”是指与所关注等位基因有关的遗传标记物,例如,其显示连锁不平衡 (LD) 或与所关注等位基因处于遗传连锁状态。等同遗传标记物可用于测定患者是否具有 PsA 无应答等位基因及 / 或 PsA 应答等位基因,而不直接探询来自患者的生物样品中的 PsA 无应答等位基因及 / 或 PsA 应答等位基因本身。存在有助于测定关于特定 SNP

的 LD 的各种程序,例如, HaploBlock(可在 bioinfo.cs.technion.ac.il/haploblock/ 中获得)、HapMap、WGA Viewer。关于与 rs4263839 有关的 LD 的信息可参见 Zucchelli 等人 (2011) Gut60(12):1671-1。也可通过检测 HLA-DRB*04 等位基因的等同遗传标记物(其可为(例如) SNP(单核苷酸多态性)、微卫星标记物、另一 HLA 等位基因(例如, HLA-DQB1 等位基因)或其他种类的遗传多态性)来测定 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因。例如,与 HLA-DRB1*04 等位基因相同的单体型上的遗传标记物(而非 HLA-DRB1*04 等位基因本身)的存在可指示患者对使用 IL-17 结合分子的治疗具有应答的可能性。HLA II 类区域内的重组及连锁不平衡的论述提供于 Begovich 等人 (1992) J. Immunology 148:249-58 中。

[0083] 术语“探针”是指用于特异性检测另一物质(例如,与 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因相关的物质)的任一物质组成。探针可为与 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的基因组序列或 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的核酸产物(例如,基因组 DNA 或 mRNA)特异性杂交的寡核苷酸(包含偶联寡核苷酸)。偶联寡核苷酸是指共价结合至发色团或含有配体的分子(例如,抗原)的寡核苷酸,其对于受体分子(例如,对于抗原具有特异性的抗体)具有高特异性。探针也可为(例如,与另一引物一起)用于扩增 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因内的特定区域的 PCR 引物。另外,探针可为特异性结合至这些等位基因的多肽产物的抗体。另外,探针可为能够检测(例如,结合或杂交) PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的等同遗传标记物的任一物质组成。在优选实施方案中,探针与所关注等位基因的核酸序列(优选是基因组 DNA)特异性杂交或与其多肽序列特异性结合。

[0084] 短语“特异性杂交”用于指在严格杂合条件下杂交。严格条件已为本领域技术人员所熟知且可参见 Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons, N. Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。在该参考文献中阐述水性及非水性方法且可使用任一方法。严格杂交条件的例子是在约 45°C 下于 6X 氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中杂交,随后在 50°C 下于 0.2X SSC、0.1% SDS 中至少洗涤一次。严格杂交条件的第二个实例是在约 45°C 下于 6X SSC 中杂交,随后在 55°C 下于 0.2X SSC、0.1% SDS 中至少洗涤一次。严格杂交条件的另一个实例是在约 45°C 下于 6X SSC 中杂交,随后在 60°C 下于 0.2X SSC、0.1% SDS 中至少洗涤一次。严格杂交条件的另一个实例是在约 45°C 下于 6X SSC 中杂交,随后在 65°C 下于 0.2X SSC、0.1% SDS 中至少洗涤一次。高严格条件包含在 65°C 下于 0.5M 磷酸钠、7% SDS 中杂交,随后在 65°C 下于 0.2X SSC、0.1% SDS 中至少洗涤一次。

[0085] 短语“核酸区域”用于表示较大核酸序列内的较小序列。举例而言,基因是染色体区域,外显子是基因区域等。

[0086] 在多肽背景中,术语“特异性结合”用于意指探针结合给定多肽靶(例如,PsA 无应答等位基因的多肽产物)而非随机结合不期望多肽。然而,“特异性结合”并不排除一些与不期望多肽的交叉应答性,只要该交叉应答性并不干扰探针用于测量给定多肽靶的存在或不存在的的功能即可。

[0087] 术语“能够”用于意指达成给定结果的能力,举例而言,能够检测特定物质的存在的探针意指探针可用于检测特定物质。

[0088] “寡核苷酸”是指短核苷酸序列,例如,2-100 个碱基。

[0089] 本文所用的术语“生物样品”是指来自患者的样品,其可用于鉴别、诊断、预测或监

测的目的。优选样品包含滑液、血液、血液源产物（例如血沉棕黄层、血清及血浆）、淋巴、尿、眼泪、唾液、毛球细胞、脑脊髓液、颊部拭子（buccal swab）、粪便、滑液、滑膜细胞、痰或组织样品。此外，本领域技术人员应认识到，较易于在分馏或纯化步骤后（例如，DNA 自全血的分离）分析一些样品。

[0090] 短语“先前已对 PsA 进行治疗”及“具有先前 PsA 治疗”等用于意指先前经受 PsA 疗法（例如，使用抗 PsA 药物）的患者，举例而言，患者对于先前 PsA 疗法、抗 PsA 药物或治疗方案无效、是不充分应答者或不耐受。这些患者包含那些先前使用 NSAID、DMARD（例如，甲氨喋呤（MTX）、皮质类固醇及 / 或生物制剂（例如 TNF α 拮抗剂）等治疗者。短语“先前未对 PsA 进行治疗”用于意指先前未经受 PsA 治疗的患者，也即，患者是“未治疗的（naive）”。如本文所使用，将先前未使用 TNF α 拮抗剂治疗 PsA 的患者称为“TNF α 拮抗剂未治疗的”。在所公开的方法及用途的一些实施方案中，患者具有先前 PsA 治疗。在所公开的方法及用途的一些实施方案中，患者是 TNF α 拮抗剂未治疗的。

[0091] 如本文所使用，短语“PsA 药物”是指通常被处方用于 PsA 患者的药物，例如，NSAID（例如，吲哚美辛（indomethacin）、萘普生（naproxen）、舒林酸（sulindac）、双氯芬酸（diclofenac）、阿司匹林（aspirin）、氟比洛芬（flurbiprofen）、奥沙普秦（oxaprozin）、双水杨酯（salsalate）、氟苯水杨酸（difunisal）、吡罗昔康（piroxicam）、依托度酸（etodolac）、甲氯灭酸的结合碱（meclofenamate）、布洛芬（ibuprofen）、非诺洛芬（fenoprofen）、酮洛芬（ketoprofen）、萘丁美酮（nabumetone）、托美丁（tolmetin）、水杨酸胆碱镁、COX-2 抑制剂 [例如，塞来考昔（celecoxib）]）、TNF α 拮抗剂（依那西普（etanercept）、阿达木单抗（adalimumab）、英利昔单抗（infliximab）、戈利木单抗（golimumab））、DMARDs（例如，柳氮磺吡啶、甲氨喋呤）、环孢霉素、类视色素及皮质类固醇。在所公开的方法及用途的一些实施方案中，PsA 患者的等位基因状态驱使临床医师在两种替代性疗法间进行选择，也即，使用 IL-17 拮抗剂（例如，苏金单抗）治疗 PsA 患者或使用不同 PsA 药物（例如，DMARD）治疗患者。

[0092] 术语对先前 PsA 疗法“无效”是指：(1) 患者无有意义的临床益处（原发性功效缺乏）；(2) 患者具有可测量且有意义的应答，但应答可更优，例如，未达成低 PsA 疾病活动度或 PsA 缓解（也称为“应答不足”）；(3) 患者在初始良好应答后恶化（继发性功效损失）；及(4) 患者具有良好应答但由于副作用而停止（也称为“不耐受”）。显示 TNF α 拮抗剂应答不足（TNF-IR）或不耐受 TNF α 拮抗剂的患者可视为 TNF 无效。显示 MTX 应答不足（MTX-IR）或不耐受 MTX 的患者可视为 MTX 无效。显示 DMARD 应答不足（DMARD-IR）或不耐受 DMARD 的患者可视为 DMARD 无效。显示 NSAID 应答不足（NSAID-IR）或不耐受 NSAID 的患者可视为 NSAID 无效。在所公开的方法及用途的一些实施方案中，患者对于先前 PsA 治疗无效、是不充分应答者或不耐受。

[0093] IL-17 拮抗剂

[0094] 各种所公开的药物组合物、方案、工艺、用途、方法及试剂盒利用 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体或其抗原结合片段））。

[0095] 在一实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗））包括至少一个免疫球蛋白重链可变结构域（V_H），其包括超变

区域 CDR1、CDR2 及 CDR3,该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1,该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2,且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3。在一实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如,苏金单抗))包括至少一个免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L),其包括超变区域 CDR1'、CDR2' 及 CDR3',该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4,该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5 且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。在一实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如,苏金单抗))包括至少一个免疫球蛋白重链可变结构域(V_H),其包括超变区域 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x,该 CDR1-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:11,该 CDR2-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:12,且该 CDR3-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:13。

[0096] 在一实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如 IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗))包括至少一个免疫球蛋白 V_H 结构域及至少一个免疫球蛋白 V_L 结构域,其中:a) 免疫球蛋白 V_H 结构域包括(例如,在序列中):i) 超变区域 CDR1、CDR2 及 CDR3,该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1,该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2,且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3;或 ii) 超变区域 CDR1-x、CDR2-x 及 CDR3-x,该 CDR1-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:11,该 CDR2-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:12,且该 CDR3-x 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:13;且 b) 免疫球蛋白 V_L 结构域包括(例如,在序列中)超变区域 CDR1'、CDR2' 及 CDR3',该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4,该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5,且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0097] 在一实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如 IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗))包括:a) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域(V_H);b) 包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域(V_L);c) 包含 SEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域;d) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域;e) 包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域;f) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域;g) 包含 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域;或 h) 包含 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0098] 为便于参考,基于 Kabat 定义并如由 X 射线分析所测定并使用 Chothia 及合作者的方法,于下表 3 中提供苏金单抗单克隆抗体的超变区域的氨基酸序列。

[0099]

轻链		
CDR1'	Kabat	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
	Chothia	R-A-S-Q-S-V-S-S-S-Y-L-A (SEQ ID NO:4)
CDR2'	Kabat	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
	Chothia	G-A-S-S-R-A-T (SEQ ID NO:5)
CDR2'	Kabat	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
	Chothia	Q-Q-Y-G-S-S-P-C-T (SEQ ID NO:6)
重链		
CDR1	Kabat	N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:1)
CDR1-x	Chothia	G-F-T-F-S-N-Y-W-M-N (SEQ ID NO:11)
CDR2	Kabat	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y-V-G-S-V-K-G (SEQ ID NO:2)
CDR2-x	Chothia	A-I-N-Q-D-G-S-E-K-Y-Y (SEQ ID NO:12)
CDR3	Kabat	D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L (SEQ ID NO:3)
CDR3-x	Chothia	C-V-R-D-Y-Y-D-I-L-T-D-Y-Y-I-H-Y-W-Y-F-D-L-W-G (SEQ ID NO:13)

[0100] 表3: 苏金单抗单克隆抗体的超变区域的氨基酸序列。

[0101] 在优选实施方案中, 恒定区域结构域优选也包含合适的人类恒定区域结构域, 例如, 如“Sequences of Proteins of Immunological Interest”, Kabat E. A. 等人, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health 所述。编码苏金单抗的 VL 的 DNA 如 SEQ ID NO:9 所示。编码苏金单抗的 VH 的 DNA 如 SEQ ID NO:7 所示。

[0102] 在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如, 苏金单抗)) 包括 SEQ ID NO:10 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:8 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:10 的三个 CDR 及 SEQ ID NO:8 的三个 CDR。根据 Chothia 及 Kabat 定义, SEQ ID NO:8 及 SEQ ID NO:10 的 CDR 可参见表 3。

[0103] 在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17 结合分子 (例如, IL-17 抗体或其抗原结合片段, 例如, 苏金单抗)) 包括 SEQ ID NO:15 的轻链。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:17 的重链。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:15 的轻链及 SEQ ID NO:17 的重结构域。在一些实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:15 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:17 的三个 CDR。在其他实施方案中, IL-17 拮抗剂包括 SEQ ID NO:15 的三个 CDR 及 SEQ ID NO:17 的三个 CDR。根据 Chothia 及 Kabat 定义, SEQ ID NO:15 及 SEQ ID NO:17 的 CDR 可参见表 3。编码苏金单抗的轻链的 DNA 如 SEQ ID NO:14 所示。编码苏金单抗的重链的 DNA 如 SEQ ID NO:16 所示。

[0104] 超变区域可与任一种类的框架区域 (尽管优选为人类来源) 连接。合适框架区域

阐述于 Kabat E. A. 等人（同上）中。优选重链框架是人类重链框架，例如苏金单抗抗体的框架。其依序由（例如）FR1（SEQ ID NO:8 的氨基酸 1 至 30）、FR2（SEQ ID NO:8 的氨基酸 36 至 49）、FR3（SEQ ID NO:8 的氨基酸 67 至 98）及 FR4（SEQ ID NO:8 的氨基酸 117 至 127）区域组成。考虑到通过 X 射线分析确定的苏金单抗的决定超变区域，另一优选重链框架依序由 FR1-x（SEQ ID NO:8 的氨基酸 1 至 25）、FR2-x（SEQ ID NO:8 的氨基酸 36 至 49）、FR3-x（SEQ ID NO:8 的氨基酸 61 至 95）及 FR4（SEQ ID NO:8 的氨基酸 119 至 127）区域组成。类似地，轻链框架依序由 FR1'（SEQ ID NO:10 的氨基酸 1 至 23）、FR2'（SEQ ID NO:10 的氨基酸 36 至 50）、FR3'（SEQ ID NO:10 的氨基酸 58 至 89）及 FR4'（SEQ ID NO:10 的氨基酸 99 至 109）区域组成。

[0105] 在一实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））是选自人类抗 IL-17 抗体，该抗体至少包括：a) 免疫球蛋白重链或其片段，其包括可变结构域，该可变结构域的序列中包括人类重链的超变区域 CDR1、CDR2 及 CDR3 及其恒定部分或片段；该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1，该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2，且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3；及 b) 免疫球蛋白轻链或其片段，其包括可变结构域，该可变结构域的序列中包括人类轻链的超变区域 CDR1'、CDR2' 及 CDR3' 及其恒定部分或片段，该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4，该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5，且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6。

[0106] 在一实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗））选自单链结合分子，该单链结合分子包括抗原结合位点，其包括：a) 第一结构域，其序列中包括超变区域 CDR1、CDR2 及 CDR3，该 CDR1 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:1，该 CDR2 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:2，且该 CDR3 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:3；及 b) 第二结构域，其包括超变区域 CDR1'、CDR2' 及 CDR3'，该 CDR1' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:4，该 CDR2' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:5，且该 CDR3' 具有氨基酸序列 SEQ ID NO:6；及 c) 肽连接子，其连接第一结构域的 N-末端及第二结构域的 C-末端或第一结构域的 C-末端及第二结构域的 N-末端。

[0107] 或者，用于所公开的方法中的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段））可包括本文通过序列所示的 IL-17 结合分子的衍生物（例如，苏金单抗的聚乙二醇化形式）。或者，用于所公开的方法中的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段））的 V_H 或 V_L 结构域可具有与本文所示的 V_H 或 V_L 结构域（例如，SEQ ID NO:8 及 10 所示结构域）实质上相同的 V_H 或 V_L 结构域。本文所公开的人类 IL-17 抗体可包括与 SEQ ID NO:17 所示序列实质上相同的重链及 / 或与 SEQ ID NO:15 所示序列实质上相同的轻链。本文所公开的人类 IL-17 抗体可包括含有 SEQ ID NO:17 的重链及含有 SEQ ID NO:15 的轻链。本文所公开的人类 IL-17 抗体可包括：a) 一个重链，其包括可变结构域，该可变结构域具有与 SEQ ID NO:8 中所示序列实质上相同的氨基酸序列及人类重链的恒定部分；及 b) 一个轻链，其包括可变结构域，该可变结构域具有与 SEQ ID NO:10 中所示序列实质上相同的氨基酸序列及人类轻链的恒定部分。或者，用于所公开的方法中的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段））可为本文所示的参考 IL-17 结合分子的氨基酸序列变体。在衍生物及变体的所有这些情形下，IL-17 拮抗剂能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约

2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将约 1nM (= 30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%，该抑制活性基于由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 生成来测量。

[0108] 可以在各种分析（包含如 W02006/013107 中所述的这些分析）中方便地测试对 IL-17 与其受体的结合的抑制。术语“至相同程度”意指在本文所提及的一种分析中，参考分子及衍生物分子在统计基础上呈现基本上一致的 IL-17 抑制活性（参见 W02006/013107 的实施例 1）。举例而言，在如 W02006/013107 的实施例 1 中所述进行分析时，本文所公开的 IL-17 结合分子抑制人类 IL-17（在人类真皮成纤维母细胞中对人类 IL-17 诱导的 IL-6 生成的抑制）的 IC_{50} 通常比相应参考分子的 IC_{50} 低约 10nM，更优选低约 9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM 或约 1nM，优选地实质上相同。或者，所用分析可为可溶性 IL-17 受体（例如，W02006/013107 的实施例 1 的人类 IL-17R/Fc 构建体）及本公开内容的 IL-17 拮抗剂对 IL-17 结合的竞争性抑制分析。

[0109] 本公开内容也包含 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）），其中 CDR1、CDR2、CDR3、CDR1-x、CDR2-x、CDR3-x、CDR1'、CDR2' 或 CDR3' 或框架的氨基酸残基中的一或多个（通常仅几个，例如，1 至 4 个）通过（例如）相应 DNA 序列的突变（例如定点突变）而改变。本公开内容包含编码这些经改变 IL-17 拮抗剂的 DNA 序列。尤其是，本公开内容包含 IL-17 结合分子，其中 CDR1' 或 CDR2' 的一或多个残基已自 SEQ ID NO:4（针对 CDR1'）及 SEQ ID NO:5（针对 CDR2'）中所示残基发生改变。

[0110] 本公开内容也包含对人类 IL-17 具有结合特异性的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）），尤其是，能够抑制 IL-17 与其受体结合的 IL-17 抗体及能够以约 50nM 或更小、约 20nM 或更小、约 10nM 或更小、约 5nM 或更小、约 2nM 或更小、或更优选约 1nM 或更小的该分子的浓度将 1nM (= 30ng/ml) 人类 IL-17 的活性抑制 50%（该抑制活性基于由人类真皮成纤维母细胞中的 hu-IL-17 诱导的 IL-6 生成来测量）的 IL-17 抗体。

[0111] 在一些实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）结合成熟人类 IL-17 的表位，该表位包括 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129。在一些实施方案中，IL-17 抗体（例如苏金单抗）结合成熟人类 IL-17 的表位，该表位包括 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。在一些实施方案中，IL-17 抗体（例如苏金单抗）结合具有两条成熟人类 IL-17 链的 IL-17 同源二聚体的表位，该表位包括一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80。用于定义这些表位的残基编号方案是基于作为成熟蛋白的第一氨基酸的残基（也即，无 23 个氨基酸 N- 末端信号肽且以甘氨酸开始的 IL-17A）。未成熟 IL-17A 的序列如 Swiss-Prot 录入号 Q16552 所示。在一些实施方案中，IL-17 抗体的 K_D 为约 100pM 至 200pM。在一些实施方案中，IL-17 抗体用于体外中和约 0.67nM 人类 IL-17A 的生物活性的 IC_{50} 为约 0.4nM。在一些实施方案中，皮下 (s.c.) 施用的 IL-17 抗体的绝对生物利用度在约 60% 至约 80% 范围内，例如约 76%。在一些实施方案中，IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 受体抗体））的消除半衰期为约 4 周（例如，

约 23 天至约 35 天、约 23 天至约 30 天,例如约 30 天)。在一些实施方案中,IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 受体抗体))的 $T_{\max}$ 为约 7 至 8 天。

[0112] 用于所公开的方法、用途、试剂盒等中的特别优选的 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))是人类抗体,尤其如 W02006/013107 的实施例 1 及 2 中所述的苏金单抗。苏金单抗是 IgG1/ κ 同种型的重组高亲和力的完全人类单株抗人类介白素-17A(IL-17A, IL-17) 抗体,其当前在临床试验中用于治疗免疫介导的炎性病状。苏金单抗(例如参见 W02006/013107 及 W02007/117749)对 IL-17 具有极高亲和力,也即 K_D 为约 100pM 至 200pM 且体外中和约 0.67nM 人类 IL-17A 的生物活性的 IC_{50} 为约 0.4nM。因此,苏金单抗以约 1:1 的摩尔比抑制抗原。此高结合亲和力使得苏金单抗抗体尤其适于治疗用途。另外,已确定苏金单抗具有极长半衰期,也即约 4 周,这允许在施用之间存在延长时段,这是在治疗慢性长期病症(例如 RA)时的特殊性质。

[0113] 其他用于所公开的方法、试剂盒及用途中的优选 IL-17 抗体是以下文献中所描述的那些抗体:美国专利第 8,057,794 号、第 8,003,099 号、第 8,110,191 号及第 7,838,638 号及美国公开专利申请第 20120034656 号及第 20110027290 号。

[0114] 诊断及产生可传输形式的信息的方法

[0115] 所公开的方法用于治疗、预防或改善 PsA 以及预测 PsA 患者对使用 IL-17 拮抗剂(例如,苏金单抗)的治疗具有应答的可能性。这些方法采用包括在来自患者的样品中测定患者是否存在(或不存在)PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因。

[0116] 可通过任一适用的常规方式(例如,Western 印迹、免疫组织化学法、Northern 印迹、ELISA、质谱(例如,SELDI-TOF、LC、纳米级 LC、UV-MALDI)、免疫耗竭等)分析来自患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(及/或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在。本发明并不受限于用于评价来自患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(及/或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在的分析的类型。实际上,可用于测定患者的基因型状态或来自患者的生物样品中的 mRNA 或蛋白质含量(若合适)的任一熟知分析可用于本发明的目的。

[0117] 本发明也并不受限于生物样品的来源,因为可使用许多生物样品来鉴别 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(及/或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在,例如,血液、滑液、血沉棕黄层、血清、血浆、淋巴、粪便、尿、眼泪、唾液、脑脊髓液、颊拭子、痰或组织。本发明也并不受限于用于鉴别 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(及/或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在的生物样品内来源。应认识到,可分析自生物样品获得的基因组 DNA 以检测 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因,或可分析自生物样品获得的 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的产物,例如,核酸产物(例如,DNA、mRNA 前体、mRNA、微小 RNA 等)及多肽产物(例如,所表现的蛋白质)。

[0118] 如先前所述,我们已确定:1) 携带至少一个 rs240993 “T” 等位基因(其与 TRAF3IP2 连接)的 PsA 患者显示相对于并不携带至少一个 rs240993 “T” 等位基因的 PsA 患者具有减小的应答;2) 携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者显示相对于并不携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗具有改善应答;且

3) 携带至少一个 TNFSF15rs4263839 “A” 等位基因的 PsA 患者显示相对于并不携带至少一个 rs4263839 “A” 等位基因的 PsA 患者对于苏金单抗具有改善应答。rs240993SNP 及 rs4263839SNP 均发现于内含子中,从而可通过探询(例如)mRNA 前体或基因组 DNA 来测定患者的等位基因状态。然而,可通过分析基因组 DNA、RNA 及 / 或血清学蛋白质来测定 HLA-DRB1*04 等位基因的存在或不存在。因此,本领域技术人员应理解,可通过分析 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的核酸产物(例如,DNA 或 RNA)、PsA 应答等位基因的多肽产物(在 HLA-DRB1*04 等位基因的情形下)或 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的等同遗传标记物来鉴别个体是否具有 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(或候选 PsA 应答标记物)。在优选实施方案中,分析 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的基因组序列以测定个体是否具有 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因。

[0119] 可通过本领域常用的各种基因分型技术中的任一种来检测 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在。通常,这些基因分型技术采用一或多种与含有所关注多态性位点(例如,SNP)的区域互补或毗邻所关注多态性位点(例如,SNP)的寡核苷酸。通常基于上下文序列或参考序列来设计用于基因分型所关注特定多态性位点的寡核苷酸的序列。

[0120] 本领域技术人员熟知诸多方法及装置以鉴别 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(或候选 PsA 应答标记物)的存在或不存在。可通过本领域熟知的方法(例如,苯酚 / 氯仿提取、来自 GentAS Systems(Qiagen, CA) 的 PUREGENE **DNA**® 纯化系统)自生物样品来制备用于 SNP 检测的 DNA(基因组及 cDNA)。检测 DNA 序列可包含检验位于该区域内的有义链或反义链处的核苷酸。可使用序列特异性探针自通过 PCR 获得的 DNA(基因组或 cDNA)来检测患者中 PsA 无应答等位基因的存在或不存在,这些序列特异性探针是(例如)来自 Taqman、Beacons、Scorpions 的水解探针或检测 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因(或候选 PsA 应答标记物)的杂交探针。为检测 SNP,可设计序列特异性探针,从而其与所关注等位基因的基因组 DNA 或(在一些情形下)所关注 RNA 特异性杂交。举例而言,用于 rs4263839 的序列特异性引物及探针可参见 Zucchelli 等人 (2011)Gut60:1671-77。可基于发现于 NCBI SNP 数据库(可在 www.ncbi.nlm.nih.gov/snp 中获得)中的上下文序列来设计用于 SNP 的其他引物及探针。这些探针可经标记用于由特异性结合探针的第二可检测分子直接检测或接触。也可通过 DNA 结合剂检测 PCR 产物。然后可通过本领域可用的任一 DNA 测序方法对这些 PCR 产物进行测序。或者,可通过使用任一测序方法(例如但不限于桑格测序(Sanger-based sequencing)、焦磷酸测序或下一代测序法)进行测序来检测等位基因的存在或不存在(Shendure J. 及 Ji, H., Nature Biotechnology (1998), 第 26 卷, Nr10, 第 1135-1145 页)。用于 SNP 的优化等位基因辨别分析可购自 Applied Biosystems (Foster City, California, 美国)。

[0121] 可应用各种熟知技术来探询特定 SNP, 包含(例如)基于杂交的方法,例如动态等位基因特异性杂交(DASH)基因分型、经由分子信标的 SNP 检测(Abravaya K. 等人 (2003)Clin Chem Lab Med. 41:468-474)、Luminex xMAP 技术、Illumina Golden Gate 技术及市售高密度寡核苷酸 SNP 阵列(举例而言, Affymetrix Human SNP5.0GeneChip 进行可对 500,000 个人类 SNP 进行基因分型的全基因组分析)、来自 Illumina 的 BeadChip 试剂盒(例如, Human660W-Quad 及 Human1.2M-Duo);基于酶的方法,例如限制片段长度多态性

(RFLP)、基于 PCR 的方法（例如，四引物 ARMS-PCR）、Invader 分析、(Olivier M. (2005) *Mutat Res.* 573(1-2):103-10)、各种引物延伸分析（结合入检测形式中，例如，MALDI-TOF 质谱、电泳、印迹法及类似 ELISA 的方法）、Taqman 分析及寡核苷酸连接酶分析；及其他扩增后方法，例如，单链构象多态性分析 (Costabile 等人 (2006) *Hum. Mutat.* 27(12):1163-73)、温度梯度凝胶电泳 (TGGE)、变性高效液相层析、高分辨率熔解分析、DNA 错配 - 结合蛋白分析（例如，来自嗜热水生菌 (*Thermus aquaticus*) 的 MutS 蛋白以不同亲和力结合不同单一核苷酸错配且可用于毛细管电泳中以区分所有 6 组错配）、**SNPLex®**（可自 Applied Biosystems 获得的专有 SNP 检测系统）、毛细管电泳、质谱及各种测序方法（例如焦磷酸测序及下一代测序法）等。用于 SNP 基因分型的可商购试剂盒包含（例如）Fluidigm Dynamic Array® IFC (Fluidigm)、**TaqMan®** SNP 基因分型分析 (Applied Biosystems)、**MassARRAY®** iPLEX Gold (Sequenom)、Type-it **Fast®** SNP 探针 PCR 试剂盒 (Qiagen) 等。

[0122] 在一些实施方案中，使用杂交分析检测患者中等位基因或 SNP 的存在或不存在。在杂交分析中，基于来自样品的核酸与互补核酸分子（例如，寡核苷酸探针）杂交的能力来测定遗传标记物的存在或不存在。可使用各种杂交分析。在一些分析中，通过使结合探针可视化（例如，北方或南方分析）直接检测探针与所关注序列的杂交。在这些分析中，分离 DNA (Southern) 或 RNA (Northern)。然后使用在基因组中很少裂解且并不接近任何所分析标记物中的一系列限制酶来裂解 DNA 或 RNA。然后分离（例如，在琼脂糖凝胶上）DNA 或 RNA，并转移至膜中。使经标记（例如，通过纳入放射线核苷酸或结合剂（例如，**SYBR®** Green））的一或多个探针与膜在低 -、中 - 或高严格条件下接触。去除未结合探针且通过使经标记探针可视化来检测结合的存在。在一些实施方案中，可使用诸如 MassARRAY 系统 (Sequenom, San Diego, California, 美国) 等阵列来将个体基因分型。

[0123] 本领域已知分析、检测、测量、鉴别及 / 或测定 HLA 等位基因及等位基因区域的各种方法。可在低、中等或高分辨率下进行 HLA 分型。低分辨率 HLA 分型是指以两位数水平报告的等位基因（例如，HLA-DRB1*04）。即使已以四位数水平对患者进行分型，当存在一定模糊性时为中等分辨率 HLA 分型。这些中等分辨率类型可源自基于序列特异性 PCR (SSP) 的分型，其中使用初始 PCR 引物组进行测试将得到特定人员可能具有的一系列可能的基因型（可能需要使用等位基因特异性引物的其他组合进一步测试及 / 或对克隆进行繁殖及测序才可获得明确类型）。然而，根据 HLA 分型的临床及 / 或研究目的，其他实验室测试可达成高水平（即，四位数）分辨率。

[0124] 可通过基于抗体的血清学测试达成低分辨率 HLA 分型。可使用分子方法（基于 DNA 的方法）达成高分辨率。HLA 分型的这些方法包含（例如）DNA 扩增技术（例如 PCR 及其变体）、直接测序、与 Luminex **xMAP®** 技术联用的序列特异性寡核苷酸 (SSO) 杂合、序列特异性引物 (SSP) 分型、基于序列的分型 (SBT)。也可修改传统基因分型方法（例如，用于 HLA 分型中者）以用于 SNP 基因分型或用于鉴别 PsA 无应答等位基因、PsA 应答等位基因及某些候选 PsA 应答标记物。这些传统方法包含（例如）DNA 扩增技术（例如 PCR 及其变体）、直接测序、与 Luminex **xMAP®** 技术联用的 SSO 杂交、SSP 分型及 SBT。

[0125] 序列特异性寡核苷酸 (SSO) 分型使用 PCR 靶扩增，将 PCR 产物与珠上的一组固定的序列特异性寡核苷酸杂交，通过颜色形成检测结合探针的扩增产物，随后进行数据分析。本领域技术人员应理解，可使用各种市售试剂盒实施所述序列特异性寡核苷酸 (SSO) 杂

交,例如那些由 One Lambda 公司 (Canoga Park, CA) 提供的或与 Luminex® 技术 (Luminex, 公司, TX) 联用的 Lifecodes HLA 分型试剂盒 (Tepnel Life Sciences 公司)。LABType® SSO 是逆 SSO (rSSO) DNA 分型解决方案,其使用序列特异性寡核苷酸 (SSO) 探针及颜色编码的微球体来鉴别 HLA 等位基因。通过聚合酶链反应 (PCR) 扩增靶 DNA 且然后与珠探针阵列杂交。该分析发生于 96 孔 PCR 板的单一孔中;因此,可同时处理 96 份样品。

[0126] 序列特异性引物 (SSP) 分型是基于 PCR 的技术,其使用序列特异性引物用于基于 DNA 的 HLA 分型。SSP 方法基于以下原理:在受控 PCR 条件下,只有与靶序列具有完全匹配序列的引物才可得到扩增产物。设计等位基因序列特异性引物对来选择性扩增对单一等位基因或等位基因组具有特异性的靶序列。可在琼脂糖凝胶上使 PCR 产物可视化。匹配存在于所有样品中的非等位基因序列的对照引物对用作内部 PCR 对照以验证 PCR 扩增的效率。本领域技术人员应理解,可使用各种市售试剂盒 (例如 Olerup SSP™ 试剂盒 (Olerup, PA) 或 (Invitrogen),或 Allset 及™Gold DQA1 低分辨率 SSP (Invitrogen)) 实施使用所述序列特异性引物分型的低、中及高分辨率基因分型。

[0127] 基于序列的分型 (SBT) 基于以下工艺:PCR 靶扩增,随后是 PCR 产物测序及数据分析。

[0128] 在一些情形下,也可使用 RNA (例如,成熟 mRNA、mRNA 前体) 来测定等位基因及 SNP 的存在或不存在。可使用本领域已知的任一方法来分析自给定基因转录的 mRNA 序列,包括但不限于 Northern 印迹分析、核酸酶保护分析 (NPA)、原位杂交、逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)、RT-PCR ELISA、基于 TaqMan 的定量 RT-PCR (基于探针的定量 RT-PCR) 及基于 SYBR green 的定量 RT-PCR。在一实例中,mRNA 含量检测涉及使分离的 mRNA 与可与由 HLA-DRB1*04 等位基因编码的 mRNA 杂交的寡核苷酸接触。核酸探针通常可为 (例如) 全长 cDNA 或其部分 (例如长度为至少 7、15、30、50 或 100 个核苷酸的寡核苷酸) 且足以在严格条件下与 mRNA 特异性杂交。mRNA 与探针的杂交表明所关注的标记物被表达。在一种形式中,将 RNA 固定于固体表面上并 (例如) 通过使分离的 RNA 在琼脂糖凝胶上移动并将 mRNA 自凝胶转移至膜 (例如硝酸纤维素) 上与探针接触。将扩增引物定义为可附着至基因的 5' 或 3' 区域 (分别为正链或负链,或反之亦然) 且在其间含有较短区域的核酸分子对。一般而言,扩增引物的长度为约 10 至 30 个核苷酸且侧接有长度为约 50 至 200 个核苷酸的区域。在适当条件及使用适当试剂下,这些引物允许扩增包括侧接这些引物的核苷酸序列的核酸分子。可通过任一合适方法检测 PCR 产物,包括但不限于凝胶电泳及使用 DNA 特异性染色剂染色或与经标记探针杂合。

[0129] 在一实施方案中,通过使用 (例如) 基于 PCR 的分析或逆转录酶 PCR (RT-PCR) 测量 RNA 含量来测定患者中的 HLA-DRB1*04 等位基因组中等位基因的存在。在另一方面,可利用使用竞争性模板的标准化混合物的定量 RT-PCR。

[0130] 在一些实施方案中,可通过分析 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物来测定患者中的 HLA-DRB1*04 等位基因组中等位基因的存在或不存在。可使用本领域已知的任一方法检测 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物 (HLA-DR4 血清学抗原),包括但不限于免疫细胞化学染色、ELISA、流式细胞术、Western 印迹、分光亮度测定、HPLC 及质谱。在一些实施方案中,基于血清学的 HLA 分型使用抗原特异性血清来测定患者的 HLA 类型。

[0131] 检测样品中 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物的一种方法借助探针,该探针是能

够与标记物蛋白特异性相互作用的结合蛋白。优选地,可使用经标记抗体、其结合部分或其他结合配偶体。抗体可为单克隆或多克隆来源,或可以生物合成方式产生。结合配偶体也可天然分子或以合成方式产生。使用本领域所述的标准蛋白质检测方法测定复合蛋白质的量。免疫学分析设计、理论及方案的详细综述可参见本领域的诸多文件,包含 Practical Immunology, Butt, W. R. 编辑, Marcel Dekker, New York, 1984。可利用各种分析并使用经标记抗体来检测蛋白质。直接标记包含衔接至抗体的荧光或发光标志、金属、染料、放射性核素等。间接标记包含本领域熟知的各种酶,例如碱性磷酸酶、过氧化氢酶等。在单步骤分析中,将 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物(若存在)固定并与经标记抗体一起培育。经标记抗体结合至固定靶分子。洗涤以去除未结合分子后,针对标记分析样品。

[0132] 本公开内容也涵盖使用对于蛋白质或多肽具有特异性的固定抗体。可将抗体固定于各种固体载体上,例如磁性或层析基质颗粒、分析地点的表面(例如微量滴定孔)、固体基质材料件(例如塑料、尼龙、纸)等。可通过在固体载体上涂覆抗体或以阵列形式涂覆多种抗体来制备分析条带。然后可将此条带浸泡至测试样品中且然后经由洗涤及检测步骤快速处理以生成可测量信号(例如着色斑点)。

[0133] 在两步骤分析中,可将 HLA-DRB1*04 等位基因的固定多肽产物与未标记抗体一起培育。然后使未标记抗体复合物(若存在)结合至对于未标记抗体具有特异性的第二经标记抗体。洗涤样品并分析标记的存在。用于标记抗体的标记物选择将根据应用而有所变化。然而,本领域技术人员可方便地确定标记物的选择。可使用放射性原子、酶、发色团或荧光部分或比色标志标记的抗体。标志性标记的选择也取决于期望的检测限制。酶分析(ELISA)通常能够检测通过酶连接的复合物与酶底物的相互作用形成的着色产物。放射性原子的一些实例包含 ^{32}P 、 ^{125}I 、 ^3H 及 ^{14}P 。酶的一些实例包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。发色团部分的一些实例包含荧光素及若丹明(rhodamine)。可通过本领域已知的方法使抗体偶联至这些标记。举例而言,可借助偶合剂(例如二醛、碳二亚胺、二马来酰亚胺等)使酶及发色团分子偶联至抗体。或者,偶联可经由配体-受体对发生。一些合适配体-受体对包含(例如)生物素-抗生物素或-链霉抗生物素及抗体-抗原。

[0134] 在一方面,本公开内容涵盖使用三明治式技术来检测生物样品中 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物。该技术需要两种能够结合所关注蛋白质的抗体:举例而言,一种固定于固体载体上且一种在溶液中处于游离状态,但使用某一可容易检测的化合物进行标记。可用于第二抗体的化学标记的实例包含但不限于放射性同位素、荧光化合物及酶或在暴露于反应物或酶底物时生成着色或电化学活性产物的其他分子。在将含有 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物的样品置于此系统中时,多肽产物结合至固定抗体及经标记抗体。结果得到位于载体表面上的“三明治式”免疫复合物。通过洗涤掉未结合样品组份及过量经标记抗体并测量在载体表面上与蛋白质复合的经标记抗体的量来检测复合蛋白。三明治式免疫分析具有高度特异性且极其敏感,前提是使用具有良好检测限制的标记。

[0135] 优选地,通过放射线免疫分析或酶联免疫分析、竞争性结合酶联免疫分析、斑点印迹、Western 印迹、层析、优选地高效液相层析(HPLC)或本领域已知的其他分析来检测样品中 HLA-DRB1*04 等位基因的多肽产物的存在。可直接或间接检测抗体与蛋白质或多肽的特异性免疫学结合。

[0136] 本领域技术人员通常进行斑点印迹以使用抗体作为探针来检测期望蛋白质 (Promega Protocols and Applications Guide, 第二版, 1991, 第 263 页, Promega 公司)。使用斑点印迹装置将样品施加至膜上。将经标记探针与膜一起培育, 且检测蛋白质的存在。

[0137] 本领域技术人员已熟知 Western 印迹分析 (Sambrook 等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 1989, 第 3 卷, 第 18 章, Cold Spring Harbor 实验室)。在 Western 印迹中, 通过 SDS-PAGE 分离样品。将凝胶转移至膜中。将膜与经标记抗体一起培育以用于检测期望蛋白质。

[0138] 也可使用细胞分型进行 HLA 分型。代表性细胞分析是混合淋巴球培养法 (MLC), 其用于测定 HLA II 类的类型。在检测 HLA 差异时, 细胞分析较血清分型更为敏感。这是因为未由异型抗血清识别的微小差异可刺激 T 细胞。此分型称为 Dw 类型。在细胞学上将经血清分型的 DR4 定义为 DR4Dw4、Dw10、Dw13、Dw14、Dw15。用以实施 HLA 分型的各种方法的综述可参见 Howell 等人 (2009) J Clin Pathol 201063:387-390。用于 HLA 分型的试剂盒可自以下获得: 例如, Biotest AG, Dreieich, 德国; Qiagen GmbH, 德国; One Lambda 公司, Canoga Park, CA; Tepnel 公司, Stamford, CT; Olerup, PA; Luminex 公司, Austin, TX; Abbot Molecular, IL 等。

[0139] 上文所阐述的分析涉及例如但不限于步骤: 免疫印迹、免疫扩散、免疫电泳或免疫沉淀。在一些实施方案中, 使用自动分析仪 (例如, PCR 机器或自动测序机器) 测定 HLA-DRB1*04 等位基因组中等位基因的存在或不存在。

[0140] 也可通过检测其等同遗传标记物来鉴别 PsA 无应答等位基因、PsA 应答等位基因或候选 PsA 应答标记物, 这些等同遗传标记物可为 (例如) 另一 SNP (单核苷酸多态性)、微卫星标记物、另一等位基因或其他种类的遗传多态性。举例而言, 与 PsA 无应答等位基因相同的单体型上的遗传标记物 (而非 PsA 无应答等位基因本身) 的存在可指示患者对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性。若一个基因座处一种等位基因的存在往往会预测另一基因座处另一等位基因的存在, 则相同染色体上不同基因座处的两个特定等位基因视为处于连锁不平衡 (LD)。这些变体 (在本文中称为连接变体或替代变体) 可为与所关注的更优应答等位基因处于高 LD 的任一变体类型 (例如, SNP、插入或缺失)。候选连接变体可为当前已知的多态性的等位基因。本领域技术人员可易于使用本领域用于研究多态性的任一熟知技术来鉴别其他候选连接变体。

[0141] 可使用本领域已知的任一 LD 测量来测定所关注等位基因与候选连接变体间的 LD 程度。在适当选择的样品中易于根据经验使用本领域已知用于测定任两个等位基因 (例如, 不同 PS 处的核苷酸间) 是否处于连锁不平衡的各种技术来测定基因组区域中的 LD 模式 (例如参见 GENETIC DATA ANALYSIS II, Weir, Sineuer Associates 公司, Publishers, Sunderland, MA1996)。本领域技术人员可易于选择何种测定 LD 的方法最适用于特定群体样品大小及基因组区域。连锁不平衡的最常用量度之一是 r , 其使用由 Devlin 等人阐述的公式进行计算 (Genomics, 29(2):311-22(1995))。“ r ”是使用第一基因座处的等位基因 X 预测相同染色体上第二基因座处存在等位基因 Y 的准确性的量度。仅在预测完美时, 该量度达到 1.0 (例如, 在存在 Y 且仅在存在 Y 时, 存在 X)。

[0142] 优选地, 连接变体的基因座是约 200 千碱基、更优选地 100 千碱基、更优选地约 10kb 的跨越本文所公开的一个多态性位点的基因组区域。其他连接变体是那些与更优应答

等位基因的 LD 具有以下 r^2 值（如在合适参考群体中所测量）者：至少 0.75、更优选地至少 0.80、甚至更优选地至少 0.85 或至少 0.90、更优选地至少 0.95 及最优选地 1.0。用于此 r 测量的参考群体可为一般群体、使用 IL-17 拮抗剂的群体、经诊断患有 IL-17 拮抗剂对其显示功效的特定病状的群体（例如 PsA 患者）或其成员自我鉴定为属于相同种族（例如高加索人、非洲裔美国人、西班牙人、拉丁美洲人、美国原住民等）的群体或这些种类的任一组合。优选地，参考群体反映拟使用 IL-17 拮抗剂治疗的患者群体的遗传多样性。

[0143] 本领域技术人员应认识到，可单独分析 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因，或同时也分析其他遗传序列（例如，候选 PsA 应答标记物）。举例而言，本领域技术人员可分析样品中的一种以上 PsA 无应答等位基因、一种以上 PsA 应答等位基因、一种以上候选 PsA 应答标记物及其任一组合。因此，在本公开内容的一方面，提供可在已知位置处与探针特异性杂交或结合的阵列，这些探针的序列对应于基因产物，例如，基因组 DNA、cDNA、mRNA、cRNA、多肽及其片段。因此，可使用此一阵列同时分析来自患者的生物样品中的 PsA 无应答等位基因、PsA 应答等位基因及候选 PsA 应答标记物。

[0144] 在实施本文所述需要测定 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在的方法中的任一方法时，可通过查阅含有关于患者遗传组合物的足够信息的数据储存库来进行该测定以测定患者是否具有所关注标记物。优选地，数据储存库列出个体中存在（或不存在）的基因型。数据储存库可包含个体的患者记录、医学数据卡、可通过计算机或其他电子或非电子媒介（可在扫描储存适当信息或遗传数据）获得的档案（例如，平 ASCII 档案）。如本文所使用，医学数据卡是可携式储存装置，例如磁性数据卡、智能卡（其具有板上处理单元且由诸如 Siemens of Munich，德国等供货商出售）或闪存卡。若数据储存库是可通过计算机获得的档案，则这些档案可位于各种媒介上，包含：服务器、客户端、硬盘、CD、DVD、个人数字助理（例如手掌领航员 (Palm Pilot)）、磁带、压缩盘、计算机内部 ROM（只读存储器）或因特网或全球信息网。本领域技术人员应明了用于储存可由计算机获得的档案的其他媒介。

[0145] 通常，在测定 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在后，可告知医师或遗传顾问或患者或其他研究者结果。具体而言，可将该结果编制 (cast) 于可传输形式的信息中，可将该信息传送或传输至其他研究者或医师或遗传顾问或患者。此一形式可有所变化且可有形或无形。关于所测试个体中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在的结果可以描述性报告书、图表、照片、图解、影像或任一其他视觉形式来体现。举例而言，PCR 产物的凝胶电泳的影像可用于阐释这些结果。显示在个体等位基因中出现变体的位置的图表也用于指示测试结果。报告书及视觉形式可记录于有形媒介（例如纸、计算机可读媒介（例如软盘、压缩盘等））或无形媒介（例如，呈因特网或内部网络上的电子邮件或网址形式的电子媒介）上。此外，关于所测试个体中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在的结果也可以声音形式记录或经由任一合适媒介（例如模拟或数字电缆线路、光纤电缆等）经由电话、传真、无线移动电话、因特网电话及诸如此类传输。所有这些形式（有形及无形）均可构成“可传输形式的信息”。因此，关于测试结果的信息及数据可在世界任一地方产生且可传输至不同位置。举例而言，在国外实施基因分型分析时，可以上述可传输形式产生并编制关于测试结果的信息及数据。因此，可将呈可传输形式的测试结果输入美国。因此，本公开内容的也涵盖产生关于个体中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存

在的可传输形式的信息的方法。此信息形式可用于预测 PsA 患者对使用 IL-17 拮抗剂的治疗的应答性。

[0146] 本文公开预测 PsA 患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性的方法, 其包括分析来自患者的生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或 PsA 应答等位基因的存在, 其中 :a)PsA 无应答等位基因的存在指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性降低 ;且 b)PsA 应答等位基因的存在指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性增加。

[0147] 在一些实施方案中, 该方法进一步包括获得来自患者的生物样品的步骤, 其中获得步骤是在分析步骤前实施。

[0148] 在所公开的方法的一些实施方案中, 分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在, 且另外, 其中 PsA 无应答等位基因是 rs240993 无应答等位基因。

[0149] 在所公开的方法的一些实施方案中, 分析生物样品中 PsA 应答等位基因的存在, 且另外, 其中 PsA 应答等位基因是 rs4263839 应答等位基因。

[0150] 在所公开的方法的一些实施方案中, 分析生物样品中 PsA 应答等位基因的存在, 且另外, 其中 PsA 应答等位基因是 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因。

[0151] 在上述方法的一些实施方案中, 可通过分析生物样品中的核酸产物、多肽产物或等同遗传标记物 (视情形) 来检测所关注等位基因的存在或不存在。所关注等位基因可为 rs240993 无应答等位基因、HLA-DRB1*04 等位基因及 / 或 rs4263839 应答等位基因。在上述方法的一些实施方案中, 另外分析生物样品中至少一个选自以下的候选 PsA 应答标记物 (表 2) 的存在 :IL13SNP、IL17A SNP、IL23R SNP、IL12B SNP、TNIP1SNP、TNFAIP3SNP、STAT2SNP、SPATA2SNP、LCE3ASNP 及 ERAP SNP、TRAF3IP2SNP、HLA-C 等位基因、HLA-B 等位基因 (例如, HLA-C*0602)、rs20541、rs1974226、rs11209026、rs2082412、rs17728338、rs610604、rs2066808、rs2201841、rs495337、rs4085613、rs10484554、rs7747909、rs30187、rs27434、rs27524、rs33980500、rs12188300。

[0152] 在上述方法的一些实施方案中, 生物样品选自 :滑液、血液、血清、粪便、血浆、尿、眼泪、唾液、脑脊髓液、白血球样品及组织样品。在上述方法的一些实施方案中, 通过选自以下的技术检测所关注等位基因的存在 (或不存在) :Northern 印迹分析、聚合酶链反应 (PCR)、逆转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR)、基于 TaqMan 的分析、直接测序、动态等位基因特异性杂交、高密度寡核苷酸 SNP 阵列、限制片段长度多态性 (RFLP) 分析、引物延伸分析、寡核苷酸连接酶分析、单股构形多态性分析、温度梯度凝胶电泳 (TGGE)、变性高效液相层析、高分辨率熔解分析、DNA 错配 - 结合蛋白分析、SNPLex®、毛细管电泳、南方印迹、免疫分析、免疫组织化学法、ELISA、流式细胞术、Western 印迹、HPLC 及质谱。可通过使用“自动分析仪”实施分析, 自动分析仪是可用于测定所关注等位基因的存在或不存在的任一机器。例如, PCR 机器、自动测序仪、光谱仪、密度计、板读数仪、闪烁计数器等。

[0153] 治疗方法及 IL-17 拮抗剂的用途

[0154] 所公开的方法使得临床医师能够向 AS 患者提供个性化疗法, 也即, 其容许测定是否使用 IL-17 拮抗剂治疗 PsA 患者或是否使用不同 PsA 药物 (例如, NSAID、TNF α 拮抗剂、DMARD 或皮质类固醇) 治疗 PsA 患者。以此方式, 在受 PsA 困扰的患者的整个群体中, 临床医师可最大化 IL-17 拮抗作用的益处并最小化其风险。应理解, IL-17 拮抗剂 (例如, IL-17

结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段）可用于治疗、预防或改善 PsA（例如，体征及症状以及结构变化，预防进一步的关节侵蚀，改善关节结构等），尤其在不具有 PsA 无应答等位基因或具有 PsA 应答等位基因的 PsA 患者中。

[0155] IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））可体外或离体使用，或纳入药物组合物中并体内施用至个体（例如，人类患者）以治疗、改善或预防（例如）并不具有 PsA 无应答等位基因或具有 PsA 应答等位基因的 PsA 患者的 PsA。药物组合物可经配制以与其希望的施用途径兼容（例如，经口组合物通常包含惰性稀释剂或食用载体）。施用途径的其他非限制性实例包含非经肠（例如静脉内）、皮内、皮下、经口（例如吸入）、经皮（局部）、经黏膜及直肠施用。与每一希望途径兼容的药物组合物已为本领域所熟知。

[0156] IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段））在与药学上可接受的载体组合时可用作药物组合物。此一组合除 IL-17 拮抗剂外也可含有载体、各种稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、稳定剂、增溶剂及本领域熟知的其他材料。载体的特性取决于施用途径。用于所公开的方法中的药物组合物也可含有用于治疗特定靶向病症的其他治疗剂。举例而言，药物组合物也可包含抗炎剂。这些其他因子及 / 或药物可包含于药物组合物中以与 IL-17 结合分子产生协同效应，或由 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗））或 IL-17 受体结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段）造成的副作用最小化。

[0157] 所公开的方法中所用的药物组合物可以常规方式制得。在一实施方案中，药物组合物是以冻干形式提供。为即刻施用，将本发明组合物溶于合适水性载体中，例如，注射用无菌水或无菌缓冲生理盐水。若考虑到期望制备通过输注（而非以团注方式）施用的较大体积溶液，则可优选地在配制时将人类血清白蛋白或患者自身肝素化血液纳入盐水中。所存在的过量的此类生理惰性蛋白可通过吸附至容器壁及用于输注溶液的输液管来防止抗体损失。若使用白蛋白，则合适浓度为占盐水溶液的 0.5 重量%至 4.5 重量%。其他配制物包含液体或冻干配制物。

[0158] 通常将抗体（例如，IL-17 的抗体）配制成备用于非经肠施用的水性形式或用于在施用前使用合适稀释剂重构的冻干物形式。在所公开的方法及用途的一些实施方案中，将 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 抗体，例如苏金单抗）配制成冻干物。合适冻干物配制物可重构于小液体体积（例如，2ml 或更小）中以容许皮下施用并可为溶液提供低程度的抗体聚集。现已广泛使用抗体作为药物的活性成份，包含产品 HERCEPTIN™（曲司佐单抗 (trastuzumab)）、RITUXAN™（利妥昔单抗 (rituximab)）、SYNAGIS™（帕利珠单抗 (palivizumab)）等。将抗体纯化至药品级的技术已为本领域所熟知。在通过静脉内、皮肤或皮下注射施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗））或 IL-17 受体结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段）时，IL-17 拮抗剂呈无致热原非经肠可接受溶液的形式。静脉内、皮肤或皮下注射的药物组合物除 IL-17 拮抗剂外也可含有等渗媒剂，例如氯化钠、林格氏右旋糖、右旋糖及

氯化钠、乳酸林格氏液或本领域已知的其他媒剂。

[0159] 当然,适当剂量将根据以下而变化:例如,欲采用的特定 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))、宿主、施用方式及所治疗病状的性质及严重性及患者已经受的先前治疗的性质。最后,主要健康护理提供者将决定治疗每一个别患者所用的 IL-17 拮抗剂的量。在一些实施方案中,主要健康护理提供者可施用低剂量的 IL-17 拮抗剂并观察患者应答。在其他实施方案中,施用患者的 IL-17 拮抗剂的初始剂量较高,且随后剂量向下滴定直至出现复发迹象为止。可施用 IL-17 拮抗剂的较大剂量直至患者获得最优选治疗效应,且通常不会进一步增大该剂量。

[0160] 在实践本公开内容的一些治疗方法或用途时,向患者(例如哺乳动物(例如人类))施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(例如, IL-17 结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如 IL-17 抗体或其抗原结合片段))。尽管应理解所公开的方法根据 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的存在(或不存在)向 PsA 患者提供不同治疗,但这并不要求若患者最终使用 IL-17 拮抗剂进行治疗则该 IL-17 拮抗剂疗法必需是单一疗法。实际上,若选择患者用于使用 IL-17 拮抗剂进行治疗,则可根据本公开内容的方法单独或与其他药物及疗法组合施用 IL-17 拮抗剂(例如,苏金单抗)以用于治疗 PsA 患者,例如,与至少一个其他 PsA 药物组合,该至少一个其他 PsA 药物是(例如)免疫抑制剂、疾病改善抗风湿药物(DMARD)(例如,MTX)、疼痛控制药物(例如,曲马多(tramadol)或扑热息痛(paracetamol))、类固醇(例如,强的松(prednisone))、非类固醇抗炎药(NSAID)、细胞因子拮抗剂、骨合成代谢物、骨吸收抑制剂及其组合(例如,双重及三重疗法)。IL-17 拮抗剂在与一或多种其他药物共施用时可与另一药物同时施用或依序施用。若依序施用,则主治医师将决定施用 IL-17 拮抗剂以及其他药物的适当顺序以及用于共递送的适当剂量。

[0161] 与苏金单抗组合用于治疗 PsA 患者的非类固醇抗炎药及疼痛控制剂包含丙酸衍生物、乙酸衍生物、烯醇酸衍生物、芬那酸衍生物(fenamic acid derivative)、Cox 抑制剂,例如,鲁米考昔(lumiracoxib)、布洛芬、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮、阿司匹林、萘普生、伐地考昔(valdecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、MK0966(罗非考昔(rofecoxib))、对乙酰胺基酚(acetaminophen)、塞来考昔、双氯芬酸、曲马多、吡罗昔康、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、屈恶昔康(droxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、伊索昔康(isoxicam)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic)、伐地考昔(valdecoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、依托度酸、吲哚美辛、阿司匹林、布洛芬、非罗考昔(firocoxib)。与 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)组合用于治疗并不具有 PsA 无应答等位基因的 AS 患者的 DMARD 包含甲氨喋呤(MTX)、抗疟疾药物(例如,羟氯喹(hydroxychloroquine)及氯喹(chloroquine))、柳氮磺吡啶、来氟米特、硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢霉素、氯金化钠(gold salt)、米诺环素(minocycline)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、D-青霉胺(D-penicillamine)、米诺环素、金诺芬(auranofin)、他克莫司(tacrolimus)、硫代苯酸金钠(myocrisin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)。与 IL-17 拮抗剂(例如苏金单抗)组合用于治疗并不具有 PsA 无应

答等位基因的 PsA 患者的类固醇（例如糖皮质激素）包含泼尼松龙（Prednisolone）、强的松、地塞米松（dexamethasone）、皮质醇（cortisol）、可的松（cortisone）、氢化可的松（hydrocortisone）、甲基泼尼松龙（methylprednisolone）、倍他米松（betamethasone）、曲安西龙（triamcinolone）、倍氯米松（beclometasone）、氟氢可的松（fludrocortisone）、脱氧皮质酮（deoxycorticosterone）、醛固酮（aldosterone）。

[0162] 与 IL-17 拮抗剂（例如，苏金单抗）组合用于治疗 PsA 患者的生物药物包含：阿达木单抗（Humira®）、依那西普（Enbrel®）、英利昔单抗（Remicade®；TA-650）、赛妥珠单抗（CERTOLIZUMAB PEGOL）（Cimzia®；CDP870）、戈利木单抗（Simponi®；CNT0148）、阿那基思（ANAKINAS）（Kineret®）、利妥昔单抗（Rituxan®；MabThera®）、阿巴西普（ABATACEPT）（Orencia®）、塔西单抗（TOCILIZUMAB）（RoActemAS/Actemra®）、整合素拮抗剂（TYSABRI®（natalizumab））、IL-1 拮抗剂（ACZ885（Ilaris）、阿那基思（Kineret®））、CD4 拮抗剂、其他 IL-17 拮抗剂（LY2439821、RG4934、AMG827、SCH900117、R05310074、MEDI-571、CAT-2200）、IL-23 拮抗剂、IL-20 拮抗剂、IL-6 拮抗剂、TNF α 拮抗剂（例如，TNF α 拮抗剂或 TNF α 受拮抗剂，例如，培那西普（pegsunercept）等）、BLyS 拮抗剂（例如，阿塞西普（Atacicept）、Benlysta®/LymphoStat-B®（贝利单抗（belimumab）））、P38 抑制剂、CD20 拮抗剂（奥瑞珠单抗（Ocrelizumab）、奥法姆单抗（Ofatumumab）（Arzerra®））、干扰素 γ 拮抗剂（芳妥珠单抗（Fontolizumab））。

[0163] 可以非经肠、静脉内（例如，至肘前或其他周边静脉）、肌内或经皮下方式方便地施用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）。使用本公开内容的药物组合物的静脉内（i. v.）疗法的持续时间将根据所治疗疾病的严重性及每一个别患者的情况及个人应答而有所变化。也涵盖使用本公开内容的药物组合物的皮下（s. c.）疗法。健康护理提供者将确定使用本公开内容的药物组合物的静脉内或皮下疗法的适当持续时间及疗法的施用时间。

[0164] 用于治疗并不具有 PsA 无应答等位基因或具有 PsA 应答等位基因的 PsA 患者的优选给药及治疗方案（包含诱导及维持方案）提供于 PCT 申请第 PCT/US2011/064307 号中，其全部内容以引用方式并入本文中。

[0165] 应理解，对于某些患者（例如，对使用 IL-17 拮抗剂（例如，IL-17 结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段，例如，苏金单抗）或 IL-17 受体结合分子（例如，IL-17 抗体或其抗原结合片段））的治疗显示应答不足的患者）而言，可能需要剂量递增（例如，在诱导及 / 或维持期期间）。因此，苏金单抗的皮下剂量可大于皮下约 75mg 至约 300mg，例如约 80mg、约 100mg、约 125mg、约 175mg、约 200mg、约 250mg、约 350mg、约 400mg 等；类似地，静脉内剂量可大于约 10mg/kg，例如约 11mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg 等。也应理解，对于某些患者（例如，对使用 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）的治疗显示不良事件或不良应答的患者）而言，也可需要剂量减少（例如，在诱导及 / 或维持期期间）。因此，苏金单抗的剂量可小于皮下约 75mg 至约 300mg，例如约 25mg、约 50mg、约 80mg、约 100mg、约 125mg、约 175mg、约 200mg、250mg 等；类似地，静脉内剂量可小于约 10mg/kg，例如约 9mg/kg、8mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2mg/kg、1mg/kg 等。

[0166] 本文公开选择性治疗 PsA 患者的方法，其包括：a) 基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于患者不具有 PsA 无应答等位基因，向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂；

或 b) 基于患者不具有 PsA 应答等位基因或基于患者具有 PsA 无应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的不同 PsA 药物。

[0167] 本文公开选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 基于患者具有 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂;或 b) 基于患者不具有 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的不同 PsA 药物。

[0168] 本文公开选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 基于患者具有 rs4263839 应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂;或 b) 基于患者不具有 rs4263839 应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的不同 PsA 药物。

[0169] 本文公开选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 基于患者不具有 rs240993 无应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂;或 b) 基于患者具有 rs240993 无应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的不同 PsA 药物。

[0170] 在所公开的方法的一些实施方案中,PsA 药物选自:NSAID、TNF α 拮抗剂、柳氮磺吡啶、甲氨喋呤、皮质类固醇及其组合。

[0171] 本文公开了使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于患者不具有 PsA 无应答等位基因,选择使用 IL-17 拮抗剂进行治疗的患者;及 b) 然后,向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0172] 本文公开了使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 分析来自患者的生物样品中 PsA 应答等位基因或 PsA 无应答等位基因的存在或不存在;及 b) 然后,向患者选择性施用以下物质:i. 基于来自患者的生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自患者的生物样品不具有 PsA 无应答等位基因,向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂;或 ii. 基于来自患者的生物样品不具有 PsA 应答等位基因或基于来自患者的生物样品具有 PsA 无应答等位基因,施用治疗有效量的不同 PsA 药物。

[0173] 本文公开了使用 IL-17 拮抗剂选择性治疗 PsA 患者的方法,其包括:a) 分析来自患者的生物样品中 PsA 应答等位基因或 PsA 无应答等位基因的存在或不存在;b) 然后,基于来自患者的生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自患者的生物样品不具有 PsA 无应答等位基因,选择用于使用 IL-17 拮抗剂进行治疗的患者;及 c) 然后,向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0174] 在所公开的方法的一些实施方案中,通过以下方式来检测 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因:分析生物样品中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的核酸产物、PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的多肽产物或 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的等同遗传标记物。在所公开的方法的一些实施方案中,通过分析生物样品中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的基因组序列来检测 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因。

[0175] 在所公开的方法的一些实施方案中,分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在,且另外,其中 PsA 无应答等位基因是 rs240993 无应答等位基因。在所公开的方法的一些实施方案中,分析生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且另外,其中 PsA 应答等位基因是 rs4263839 应答等位基因。在所公开的方法的一些实施方案中,分析生物样品中 PsA 应答等位基因的存在,且另外,其中 PsA 应答等位基因是 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基

因。

[0176] 在所公开的方法的一些实施方案中,患者先前并未进行 PsA 治疗或是 TNF α 拮抗剂未治疗的。

[0177] 在所公开的方法的一些实施方案中,额外分析生物样品中至少一个选自以下的候选 PsA 应答标记物的存在:HLA-C*0602、rs20541、rs1974226、rs11209026、rs2082412、rs17728338、rs610604、rs2066808、rs2201841、rs495337、rs4085613、rs10484554、rs7747909、rs30187、rs27434、rs27524、rs33980500 及 rs12188300。

[0178] 在所公开的方法的一些实施方案中,生物样品选自:滑液、血液、血清、粪便、血浆、尿、眼泪、唾液、脑脊髓液、白血球样品及组织样品。

[0179] 在所公开的方法的一些实施方案中,通过选自以下的技术检测至少一个 PsA 无应答等位基因的存在或 PsA 应答等位基因的存在:Northern 印迹分析、聚合酶链反应 (PCR)、逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)、基于 TaqMan 的分析、直接测序、动态等位基因特异性杂交、高密度寡核苷酸 SNP 阵列、限制片段长度多态性 (RFLP) 分析、引物延伸分析、寡核苷酸连接酶分析、单链构象多态性分析、温度梯度凝胶电泳 (TGGE)、变性高效液相层析、高分辨率熔解分析、DNA 错配-结合蛋白分析、SNPLex®、毛细管电泳、Southern 印迹、免疫分析、免疫组织化学法、ELISA、流式细胞术、Western 印迹、HPLC 及质谱。

[0180] 在所公开的方法的一些实施方案中,施用步骤包括向该患者经静脉内施用两个或三个约 10mg/kg 的剂量的 IL-17 拮抗剂,各所述剂量每隔一周施用一次。

[0181] 在所公开的方法的一些实施方案中,施用步骤包括经皮下每周、每月两次(每隔一周一次)、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg- 约 300mg 的 IL-17 拮抗剂。

[0182] 本文公开了用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征不在于基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于该患者不具有 PsA 无应答等位基因向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0183] 在所公开的用途的一些实施方案中,基于患者具有 rs4263839 应答等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0184] 在所公开的用途的一些实施方案中,基于患者具有 HLA-DRB1*04 等位基因组中的等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0185] 在所公开的用途的一些实施方案中,基于患者不具有 rs240993 无应答等位基因,向该患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0186] 本文公开了用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征不在于:a) 基于患者具有 PsA 应答等位基因或基于患者不具有 PsA 无应答等位基因选择患者使用 IL-17 拮抗剂进行治疗;及 b) 然后向患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0187] 本文公开了用于治疗 PsA 的 IL-17 拮抗剂,其特征不在于:a) 分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或不存在或 PsA 应答等位基因的存在或不存在;及 b) 基于来自患者的生物样品不具有 PsA 无应答等位基因或基于来自患者的生物样品具有 PsA 应答等位基因,向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0188] 本文公开了用于治疗 PsA 患者的 IL-17 拮抗剂,其特征不在于:a) 分析生物样品中 PsA 无应答等位基因的存在或不存在或 PsA 应答等位基因的存在或不存在;b) 基于来自患者的生物样品具有 PsA 应答等位基因或基于来自患者的生物样品不具有 PsA 无应答等位

基因,选择患者用于使用 IL-17 拮抗剂进行治疗;及 c) 向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂。

[0189] 在所公开的用途的一些实施方案中,向有需要的 PsA 患者经静脉内施用三个剂量的约 10mg/kg 的 IL-17 拮抗剂,三个剂量中的每一个每隔一周递送一次。

[0190] 在所公开的用途的一些实施方案中,每周、每月两次(每隔一周一次)、每月、每两个月或每三个月向 PsA 患者经皮下施用约 75mg- 约 300mg 剂量的 IL-17 拮抗剂。

[0191] 本文公开了用于制备用于治疗 PsA 患者的药物的 IL-17 拮抗剂,其中基于不具有 PsA 无应答等位基因选择患者用于治疗或其中基于具有 PsA 应答等位基因选择患者用于治疗。

[0192] 本文公开用于制备药物的 IL-17 拮抗剂,该药物用于治疗特征在于不具有 PsA 无应答等位基因的患者或特征在于具有 PsA 应答等位基因的患者,其中该药物经配制以包括容器,每一容器皆具有:足够量的 IL-17 拮抗剂以容许递送至少约 75mg- 约 150mg IL-17 拮抗剂/单位剂量;或足够量的 IL-17 拮抗剂以容许递送至少约 10mg IL-17 拮抗剂/kg 患者重量/单位剂量。本文也公开了用于制备药物的 IL-17 拮抗剂,该药物用于治疗特征在于不具有 PsA 无应答等位基因的患者或特征在于具有 PsA 应答等位基因的患者,其中将该药物配制为容许以下的剂量:静脉内递送约 10mg IL-17 拮抗剂/kg 患者重量/单位剂量;或皮下递送约 75mg- 约 150mg IL-17 拮抗剂/单位剂量。

[0193] 本文公开了选择用于使用 IL-17 拮抗剂治疗 PsA 的患者的体外测试方法,其包括测定患者是否不具有 PsA 无应答等位基因或测定患者是否具有至少一个 PsA 应答等位基因,其中患者对于下列方案具有改善的治疗应答:a) 向患者施用三个剂量的约 10mg/kg 的 IL-17 拮抗剂,各所述剂量每隔一周递送一次;及 a) 然后在第 8 周期间开始每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg- 约 300mg IL-17 拮抗剂。

[0194] 本文公开选择用于使用 IL-17 拮抗剂治疗 PsA 的患者的体外测试方法,其包括测定患者是否不具有 PsA 无应答等位基因或测定患者是否具有至少一个 PsA 应答等位基因,其中患者对于下列方案具有改善的治疗应答:a) 向患者施用 5 个剂量的约 75mg- 约 300mg 的 IL-17 拮抗剂,各所述剂量每周递送一次;及 b) 然后在第 8 周期间开始每月两次、每月、每两个月或每三个月向患者施用约 75mg- 约 300mg 的 IL-17 拮抗剂。

[0195] 本文也公开了治疗 PsA 患者的方法,其包括接收关于在自该患者获得的生物样品中存在 PsA 无应答等位基因或存在 PsA 应答等位基因的数据;及向患者选择性施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(若患者并不具有 PsA 无应答等位基因)或向 PsA 患者施用治疗有效量的 IL-17 拮抗剂(若患者具有 PsA 应答等位基因)。短语“接收数据”用于意指通过任一可用方式(例如,口述、以电子方式(例如,通过电子邮件、编码于磁盘上或其他媒介)、书写等)获得信息所有权。

[0196] 一些上文方法进一步包括在分析步骤前自患者获得生物样品的步骤。

[0197] 如本文所使用,短语“具有足量 IL-17 拮抗剂以容许递送[指定剂量]的容器”用于意指给定容器(例如,小瓶、笔、注射器)中布置有可用于提供期望剂量的体积的 IL-17 拮抗剂(例如,作为药物组合物的一部分)。例如,若期望剂量为 75mg,则临床医师可使用含有浓度为 25mg/ml 的 IL-17 抗体配制物的容器的 3ml、含有浓度为 37.5mg/ml 的 IL-17 抗体配制物的容器的 2ml、含有浓度为 75mg/ml 的 IL-17 抗体配制物的容器的 1ml、含有浓度

为 150mg/ml 的 IL-17 抗体配制物的容器的 0.5ml 等。在每一所述情形下,这些容器所具有 IL-17 拮抗剂的量皆足以容许递送期望的 75mg 剂量。

[0198] 如本文所使用,短语“配制为容许[施用途径]递送[指定剂量]的剂量”用于意指可经由指定施用途径(例如,皮下或静脉内)使用给定药物组合物提供期望剂量的 IL-17 拮抗剂(例如 IL-17 抗体,例如苏金单抗)。例如,若期望皮下剂量为 75mg,则临床医师可使用浓度为 37.5mg/ml 的 2ml IL-17 抗体配制物、浓度为 75mg/ml 的 1ml IL-17 抗体配制物、浓度为 150mg/ml 的 0.5ml IL-17 抗体配制物等。在每一所述情形下,这些 IL-17 抗体配制物的浓度高至足以容许皮下递送 IL-17 抗体。皮下递送通常需要递送小于约 2ml 的体积、优选约 1ml 或更小的体积。

[0199] 试剂盒

[0200] 本发明也涵盖用于检测来自患者的生物样品(测试样品)中的 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的试剂盒。这些试剂盒可用于预测 PsA 患者是否可能对使用 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如,苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段))的治疗具有应答(或具有较高应答)。举例而言,试剂盒可包括能够检测生物样品中 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因、那些等位基因的产物及/或那些等位基因的等同遗传标记物的存在(或不存在)的探针(例如,寡核苷酸、抗体、经标记化合物或其他试剂)。试剂盒也可包括预测患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性的说明书,其中 PsA 无应答等位基因的存在指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性降低,且其中 PsA 应答等位基因的存在指示患者将对使用 IL-17 拮抗剂的治疗具有应答的可能性增加。

[0201] 探针可(视情况)与以下各项特异性杂交:PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的核酸产物、PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的多肽产物或编码 PsA 无应答等位基因或 PsA 应答等位基因的等同遗传标记物的核酸区域。示例性探针是与 rs240993 或 rs4263839 多态性位点特异性杂交或识别 HLA-DRB1*04 等位基因的寡核苷酸或偶联寡核苷酸、PCR 引物以及用于扩增 rs240993、rs4263839 多态性位点或 HLA-DRB1*04 等位基因(例如,来自 DNA、cDNA、mRNA 等)的另一引物、能够区分由所公开的等位基因编码的多肽产物的抗体(例如,能够结合 HLA-DR4 血清学抗原的抗体)、引物-延伸寡核苷酸、等位基因特异性引物、等位基因特异性引物的组合、等位基因特异性探针及引物延伸引物等。任选地,试剂盒可含有靶向内部对照等位基因(其可为存在于一般群体中的任一等位基因)的探针。内部对照等位基因的检测被设计用以确保试剂盒的性能。所公开的试剂盒也可包括(例如)缓冲剂、防腐剂或蛋白质稳定剂。试剂盒也可包括用于检测可检测试剂(例如,酶或底物)所需的组件。试剂盒也可含有可分析并与所含测试样品进行比较的对照样品或一系列对照样品。试剂盒的每一组件通常包封于独立容器内,且所有各种容器皆与使用说明书一起位于单一包装内。

[0202] 这些试剂盒也可包括 IL-17 拮抗剂(例如,IL-17 结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段,例如,苏金单抗)或 IL-17 受体结合分子(例如,IL-17 抗体或其抗原结合片段),例如,呈液体或冻干形式)或包括 IL-17 拮抗剂的药物组合物(如上所述)。另外,这些试剂盒可包括用于施用 IL-17 拮抗剂的工具(例如,注射器及小瓶、预填充注射器、预填充笔)及使用说明书。这些试剂盒可含有用于治疗 PsA 的其他治疗剂(如上所述),例

如其与所包封 IL-17 拮抗剂（例如苏金单抗）组合递送。

[0203] 短语“用于施用的工具”用于指示用于向患者全身性施用药物的任一可用器具，包括但不限于预填充注射器、小瓶及注射器、注射笔、自动注射器、静脉内滴注器及静脉内袋、泵等。使用这些物件，患者可自施用药物（也即，自身施用药物）或医师可施用药物。

[0204] 概述

[0205] 应理解，在上述方法、治疗方案、试剂盒、用途及药物组合物中，本领域技术人员可分析除标记物以外的项目。举例而言，可预见，临床医师可选择分析单一患者中的 TRAF3IP2SNP、TNFSF15SNP、HLA-DRB1*04 等位基因及其组合。在一些实施方案中，甚至可分析生物标记物的其他组合，例如，其他遗传标记物（候选 PsA 应答标记物）、转录标记物（例如，源自血液的 mRNA/miRNA、PBMC、活检样品等）及蛋白质及细胞标记物（例如，血清或粪便中的蛋白质生物标记物及 Th17 及 Treg 细胞）。

[0206] 在所公开的方法、治疗、方案、用途及试剂盒的一些实施方案中，IL-17 拮抗剂是 IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子。在所公开的方法、治疗、方案、用途及试剂盒的一些实施方案中，IL-17 结合分子或 IL-17 受体结合分子是 IL-17 结合分子。

[0207] 在所公开的方法、治疗、方案、用途及试剂盒的一些实施方案中，IL-17 结合分子选自：a) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体，该表位包括 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129；b) 结合 IL-17 的表位的 IL-17 抗体，该表位包括 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；c) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同源二聚体的表位的 IL-17 抗体，该表位包括一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80；d) 结合具有两条成熟 IL-17 蛋白质链的 IL-17 同源二聚体的表位的 IL-17 抗体，该表位包括一条链上的 Leu74、Tyr85、His86、Met87、Asn88、Val124、Thr125、Pro126、Ile127、Val128、His129 及另一条链上的 Tyr43、Tyr44、Arg46、Ala79、Asp80，其中 IL-17 结合分子的 K_D 为约 100pM 至 200pM，且其中 IL-17 结合分子的体内半衰期为约 23 天至约 35 天；及 e) 包括选自以下的抗体的 IL-17 抗体：i) 包含 PsASEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链可变结构域 (V_H)；ii) 包含 PsASEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链可变结构域 (V_L)；iii) 包含 PsASEQ ID NO:8 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsA SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列的免疫球蛋白 V_L 结构域；iv) 包含 PsA SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域；v) 包含 PsA SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域；vi) 包含 PsA SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域；vii) 包含 PsA SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2 及 SEQ ID NO:3 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsA SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域；及 viii) 包含 PsA SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12 及 SEQ ID NO:13 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_H 结构域及包含 PsASEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5 及 SEQ ID NO:6 所示的超变区域的免疫球蛋白 V_L 结构域。

[0208] 在所公开的方法、治疗、方案、用途及试剂盒的一些实施方案中，IL-17 结合分子是抗体。

[0209] 在所公开的方法、治疗、方案、用途及试剂盒的一些实施方案中，抗体是苏金单抗。

[0210] 公开内容的一或多个实施方案的细节阐述于上述随附描述中。尽管任一类似或等同于那些本文所述方法及材料的方法及材料皆可用于本公开内容的实践或测试中,但目前所述是优选方法及材料。根据阐述及申请专利范围可清楚地了解本公开内容的其他特征、目标及优点。在说明书及随附权利要求中,除非上下文另外明确指明,否则单数形式包括复数指示物。除非另外定义,否则本文所用的所有技术及科学术语皆具有与本公开内容所属的技术领域的普通技术人员通常所理解意义相同的意义。本说明书中所引用的所有专利及出版物均以引用方式并入。提供下列实施例以更全面地阐释本公开内容的优选实施方案。这些实施例绝不应理解为限制所公开的专利内容的范围,该范围通过随附的权利要求所限定。

实施例

[0211] 实施例 1 :概念验证 PSA 试验 CAIN4572206

[0212] 实施例 1.1- 研究设计 CAIN4572206

[0213] 基于当前倡导的临床试验分类标准 (CASPAR),这是使用 10mg/kg AIN457 的多剂量 (2 次输注,相隔 3 周) 治疗经诊断患有活跃性 PsA 的患者的随机、双盲、安慰剂对照、多中心概念验证研究。试验示意图显示于图 1 中。招募患有中等至严重银屑病性关节炎的满足下列标准的患者:(i) 诊断银屑病性关节炎的 CASPAR 标准 (Taylor W 等人 (2006) Arthritis Rheum 54:2665-73);且具有如下修改:至少三个外周关节肿胀及压痛,(ii) PGA ≥ 40 , (iii) 炎性疼痛 ≥ 40 ; (iv) 经至少三个月以最大耐受剂量给予至少一个 DMARD 未充分控制疾病; (v) RF ≤ 100 IU 且 CCP ELISA 测试呈阴性。功效评估是基于符合 OMERACT8 共识的下列合格评价范围:1. 涉及的外周关节 (使用 68/68 关节计数的 ACR 应答标准, PsARC (Clegg 等人 (1996) Arthritis Rheum 39:2013-20), 且在关节计数中包含 DIP 关节, 也即 78/76 关节计数); DAS28; 2. 皮肤评价 (PASI 评分) (Feldman 及 Krueger (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii65-ii68); 3. 疼痛 (VAS); 4. 功能: SF36 身体组件; 5. 通过 VAS (PGA) 进行患者整体评价; 及 6. HAQ。

[0214] 压痛 78 关节计数及肿胀 76 关节计数

[0215] 将脚的远端指间关节及手的腕掌关节添加至 68 压痛及 66 肿胀关节的常用 ACR 关节计数中,以分别得到 78 及 76 关节计数。因此,针对压痛进行评价的关节包含手的远端指间关节、近端指间关节及掌指关节及脚的跖趾关节、腕掌及腕关节 (单独计数)、肘关节、肩关节、肩锁关节、胸锁关节、髋关节、膝关节、距胫关节及跗骨间关节。除髋关节外,针对肿胀评价所有这些关节。将关节压痛及肿胀评级为存在 (1) 或不存在 (0)。ACR 评分系统中的其他个别要素 (即患者疼痛的 VAS 评分、患者整体评价、医师整体评价、健康评价问卷 (HAQ) 及急性期反应物、C- 反应蛋白 (CRP) 或红血球沉降率 (ESR)) 与在类风湿性关节炎的标准试验中的使用方式相同。为获得 ACR20、50 或 70 应答,压痛及肿胀关节计数及 5 种个别要素评分 (患者疼痛的 VAS 评分、医师及患者整体评价、失能测量 (HAQ) 及急性期应答物 (ESR 或 CRP)) 中的三种应分别改善至少 20%、50% 或 70%。

[0216] 除 ACR 及 PsARC 外,基于针对压痛及肿胀对下列 28 个关节进行评价来计算 DAS28: 掌指 I-V (10)、拇指指间 (2)、手近端指间 II-V (8)、腕 (2)、肘 (2)、肩 (2) 及膝盖 (2)。

[0217] ACR20、ACR50、ACR70 应答者定义

[0218] 在且仅在符合下列三个条件时将个体定义为 ACR20 应答者：1. 其压痛关节数（基于 68 个关节）具有 $\geq 20\%$ 的改善；2. 其肿胀关节数（基于 66 个关节）具有 $\geq 20\%$ 的改善；3. 其下列 5 个领域中的三个具有 $\geq 20\%$ 的改善：

[0219] • 患者整体评价（以 VAS 标度 0-100 测量）

[0220] • 医师整体评价（以 VAS 标度 0-100 测量）

[0221] • 疼痛（以 VAS 标度 0-100 测量）

[0222] • 失能（如通过健康评价问卷所测量）

[0223] • 急性期反应物（如通过 CRP 所测量）

[0224] 以类似方式定义 ACR50 及 ACR70 应答者，其中分别改善 $\geq 50\%$ 及 $\geq 70\%$ 。

[0225] PsARC 应答者的定义

[0226] 在且仅在个体中下列四个因素中的两者（其中至少一个因素为关节计数）具有改善及且剩余因素并不恶化时，将个体定义为 PsARC 应答者

[0227] • 患者整体评价（0-100VAS 标度，将改善定义为降低至少 20 个单位）

[0228] • 医师整体评价（0-100VAS 标度，将改善定义为降低至少 20 个单位）

[0229] • 压痛 78 关节计数（将改善定义为降低至少 30%）

[0230] • 肿胀 76 关节计数（将改善定义为降低至少 30%）

[0231] 通过治疗组及时间点汇总符合四个应答者定义中的每一个的个体的比例。将呈现这些比例随时间的作图。

[0232] DAS28 评分

[0233] 使用下列公式获得 DAS28 评分：

[0234] $DAS28 = 0.56 * \sqrt{(\text{压痛 } 28) + 0.28 * \sqrt{(\text{肿胀 } 28) + 0.36 * \log_e(CRP + 1) + 0.014 * GH + 0.96}$ ，其中压痛 28 = 压痛关节计数（基于 28 个关节），肿胀 28 = 肿胀关节计数（基于 28 个关节），CRP = C-反应蛋白（以 mg/L 形式测量），且 GH = 患者整体评价（以 VAS 标度 0-100 形式测量）

[0235] 患者的疼痛强度评价

[0236] 使用介于无疼痛至无法忍受的疼痛间的 100mm VAS 实施患者的疼痛评价。在研究者处，测量距离标度左侧边缘的距离（以 mm 表示）且将该值输入 eCRF 中。

[0237] 患者的疾病活跃性整体评价

[0238] 在回答“在过去一周，你的总体健康情况受影响有多严重”的问题后，使用介于不严重至极严重之间的 100mm VAS 实施患者的疾病活跃性整体评价。在研究者处，测量距离标度左侧边缘的距离（以 mm 表示）且将该值输入 eCRF 中。

[0239] 医师的疾病活跃性整体评价

[0240] 在回答问题“考虑到疾病影响你患者的所有方式，在标度上划出其今天的病状如何的刻线”后，使用介于无疾病活跃性至最大疾病活跃性之间的 100mm VAS 实施医师的疾病活跃性整体评价。为增强客观性，在其自身对特定患者实施评价时，医师不能知晓该患者的疾病活跃性整体评价。然后，研究者测量距离标度左侧边缘的距离（以 mm 表示）且将该值输入 eCRF 中。

[0241] C-反应蛋白（CRP）

[0242] 获得用于此评价的血液以鉴别炎症的存在，测定其严重性并监测对于治疗的应

答。因该测试的结果可将研究人员揭盲,故来自中心实验室的结果仅被提供用于筛选及基线。仅在锁定数据库后公开在治疗期间收集的样品的 CRP 结果。

[0243] 红血球沉降率 (ESR)

[0244] 获得血液以测量 ESR,其有助于诊断发炎性疾病且用于监测疾病活跃性及对于疗法的应答。在局部使用由中心实验室供应的标准试剂盒测量 ESR。

[0245] 疾病活跃性评分 28 (DAS28) 及缓解中的患者

[0246] 根据所述评价时间表实施 DAS28 (Aletaha D, Smolen J (2005). Clin. Exp. Rheumatol ;23(5, 增刊 39):S100-S108 ;Aletaha 等人 (2005). Arthritis Rheum. ; 52(9):2625-36)。在第 6 及 24 (研究结束) 周时测定缓解患者 ($DAS28 \leq 2.6$) 的百分比。

[0247] 马斯垂克强直性脊柱炎肌腱末端病评分 (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) (MASES)

[0248] 自曼德指数 (Mander index) 研发马斯垂克强直性脊柱炎肌腱末端病评分 (MASES) (Heuft-Dorenbosch L 等人 (2003) Ann Rheum Dis 62:127-32 ;Gladman DD (2007) Curr Rheumatol Rep 9:455-60), 且包含 13 个位点的评价。MASES 指数中所包含的肌腱末端病位点是:第 1 肋骨软骨、第 7 肋骨软骨、髂后上棘、髂前上棘、髂脊 (上述位点皆在两侧评价)、第 5 腰椎棘突、近端跟腱 (proximal Achilles) (两侧)。

[0249] SPARCC (SpA 加拿大研究协会)

[0250] SPARCC (加拿大 SpA 研究协会) (Maksymowych 等人 (2003) J. Rheumatology 30:1356-63) 评估 18 个肌腱末端病位点:内上髌及外上髌肱骨、岗上肌插入、近端跟腱、大转子、内侧及外侧股骨髁、跖腱膜插入、髌骨的四头肌插入、髌骨下极、胫骨结节。

[0251] 利兹指 (趾) 炎仪器 (Leeds Dactylitis Instrument) (LDI)

[0252] 基础型利兹指 (趾) 炎仪器 (LDI) (Helliwell 等人 (2005) J Rheumatol 32:1745-50) 测量受影响指 (趾) 的周长与对侧手或脚上指 (趾) 的周长的比率,其使用 10% 的最小差异来界定指 (趾) 炎指 (趾))。使用 LDI 的改善形式 (其是二元评分,1 为压痛,0 为无压痛),将周长的比率乘以压痛评分。若认为涉及两侧,则将数值与表中所提供的数据进行比较。此改善称为基础型 LDI 且将应用于此研究中。LDI 需要工具来测量指 (趾) 周长 (可自 www.rehaboutlet.com, Miami, FL, 美国获得)。

[0253] 银屑病面积及严重性指数 (PASI)

[0254] PASI (Feldman 及 Krueger (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:ii65-ii68) 评价四个体表区 (头、躯干以及上肢及下肢) 上的银屑病程度及红斑 (plaque erythema)、脱屑及厚度的程度。PASI 评分阐释体表区受红斑、脱屑及厚度影响的程度及这些量度的严重性。评分介于 0 (无疾病) 至 72 (最大疾病) 间。

[0255] 实例 1.2- 苏金单抗改善银屑病性关节炎的体征及症状

[0256] CAIN4572206 评价苏金单抗抑制介白素 -17A (用于治疗银屑病性关节炎 (PsA) 的新颖靶标) 的安全性及初步的功效。将符合 CASPAR 标准的 42 名活跃性 PsA 患者以 2:1 随机化以接受两次苏金单抗 (10mg/kg) 或安慰剂的注射 (相隔 3 周给予)。主要功效终点是第 6 周时接受活性成份与安慰剂的 ACR20 应答者的比例 (单侧 $p < 0.01$)。35 (83.3%) 名患者 (25 名接受苏金单抗, 10 名接受安慰剂) 完成研究。5 名患者 (4 名接受苏金单抗且 1 名

接受安慰剂)因违反方案而自功效分析中排除,且7名患者(3名接受苏金单抗且4名接受安慰剂)因缺乏功效或撤回同意而过早停止。在包含以下参数的组之间平衡人口统计学及基线特性:平均 $\pm$ SD SJC(苏金单抗对安慰剂): 8.3 ± 5.6 对 9.5 ± 5.4 ;TJC 23.5 ± 19.4 对 22.6 ± 11.0 ;DAS 28.4 ± 1.2 对 4.8 ± 1.2 ;MASES 3.0 ± 4.1 对 3.4 ± 2.3 。共存银屑病、先前TNFi暴露及与DMARDS的共给药分别存在于23、11及21名患者(对于苏金单抗而言)及11、5及10名患者(对于安慰剂而言)中。关于苏金单抗对安慰剂的ACR20应答者为39%对23%($P=0.27$,在第6周)、39%对15%(在第12周)、43%对18%(在第28周)。关于苏金单抗对安慰剂的ACR50及ACR70应答者在第6周时分别为17%对8%及9%对0%。在第6周时关于苏金单抗的CRP减小(基线对第6周的中值[范围]: $4.9[0.3, 43.0]$ 对 $3.0[0.2, 15.2]$)大于安慰剂($6.2[1.3, 39.7]$ 对 $5.0[0.8, 29.6]$)。

[0257] 不良事件(AE)的总比率在苏金单抗(26,93%)对安慰剂(11,79%)中相当。在4名苏金单抗患者中报告7个严重AE且在安慰剂患者中报告1个严重AE。16名(57%)服用苏金单抗的患者及7名(50%)服用安慰剂的患者报告有感染。总而言之,尽管患者在直至第28周中显示临床评分及CRP值的快速及持续改善,未达到主要终点。苏金单抗的安全性特征较为有利。这些发现保证了进一步实施PsA的放大的III期临床试验,其是作为CAIN457F2306进行。

[0258] 实施例2:用于银屑病性关节炎试验CAIN457A2206中的药物遗传学(PG)分析的材料及方法

[0259] 实例2.1:样品及处理

[0260] 在40名参与研究的同意实验的患者中对DNA进行基因分型。使用27名接受苏金单抗的患者用于药物遗传学(PG)分析。

[0261] 在个别试验位点收集来自同意实验的患者的血样且然后运输至Covance(Geneva,瑞士)。使用PUREGENE D-50K DNA分离试剂盒(Gentra, Minneapolis, MN, 美国)自Covance的血液提取每一患者的基因组DNA并运输至Novartis进行基因分型。

[0262] 对报告为与PsA或相关疾病风险有关的14个SNP以及观察到与其他适应症中的苏金单抗应答有关的5个SNP进行基因分型。使用TaqMan特定设计分析(Assays-by-Design)及特定需要分析(Assays-on-Demand)(Applied Biosystems, Foster City, CA)在ABI7900HT序列检测系统上实施TaqMan®基因分型。根据制造商说明书,在实验中使用至多20ng基因组DNA。

[0263] 考虑到THLA-C*0602等位基因是PsA的主要遗传风险因子,故也选择其用于基因分型。此外,在测试中包含HLA-DRB1*04等位基因组(2-数位等位基因),因先前在类风湿性关节炎试验中发现其与对于苏金单抗治疗具有不同应答。使用序列特异性寡核苷酸杂合(SSO)方法测试研究中来自同意实验的患者的所有DNA样品。简言的,通过使用具有Luminex IS200仪器的LABType® HD B及DRB1分型测试(One lambda公司, CA)根据制造商说明书实施SSO实验。通过使用HLA Fusion® 2.0软件(One Lambda)指定HLA基因型。

[0264] 实例2.2:统计学分析

[0265] 个别地测试所有变体,也即,在模型中一次仅包含1个变体。使用标准加和效应编码针对临床终点测试所有HLA等位基因:根据个体携带的HLA等位基因的拷贝数,针对HLA等位基因将个体编码为0、1或2。所有相关性测试皆是用于加和等位基因效应的双尾单点

测试。

[0266] 血统 (ancestry) 是遗传相关性研究中的常见混淆因素。A2206 中的所有 27 名苏金单抗治疗患者皆是高加索人。所运行的分析仅包含高加索人苏金单抗治疗患者 ($N = 27$)。

[0267] 在 A2206 样品 ($N = 27$) 中仅使用苏金单抗治疗患者进行遗传分析。零假设是基因型变化的是数等于零,且呈现相应 p 值。拒绝零假设意味着推断出基因型可预测对苏金单抗的应答,如通过特定临床终点所测量。

[0268] 在安慰剂组中,仅一名患者达到 ACR50 且仅两名患者达到 ACR20。因此,并不在安慰剂组中运行分析。

[0269] 在 (SAS Institute 公司, Cary, NC, 美国) 中实施所有统计学测试。使用逻辑回归精确测试利用 Lancaster's mid- p 校正 (SAS9.2PROC LOGISTIC) 在第 6 周 / 第 24 周时单独分析功效变量 ACR20、ACR50 及 ACR70,其中使用功效终点作为依赖性变量,使用 SNP 或 HLA 等位基因组基因型 (如上文所编码) 作为独立性变量 (固定效应)。使用 ANCOVA 模型 (SAS9.2PROC GLM) 在第 6 周 / 第 24 周时单独分析功效变量 DAS28,其中使用功效终点作为依赖性变量,使用 SNP 或 HLA 等位基因组基因型 (如上文所编码) 作为独立性变量 (固定效应),且使用基线 DAS28 评分及性别作为固定效应共变量。

[0270] 实例 3 :PsA 试验 CAIN457A2206 中的 PG 分析结果

[0271] 实例 3.1 :苏金单抗治疗患者中遗传变体与苏金单抗功效的相关性

[0272] 测试总共 21 个遗传多态性 (包含 19 个 SNP 及 2 个 HLA 等位基因组) 中与功效终点的相关性。基于在出版物中报导了与 PsA 或相关疾病的相关性的强力证据,选择 15 个遗传多态性用于分析,假设疾病 SNP 可鉴别可导致对于疗法的不同应答的不同疾病亚型。基于在其他适应症中与苏金单抗的相关性,选择 6 个其他遗传多态性用于分析。

[0273] 在 21 个变体中,SNP rs240993T 等位基因具有最优选 p 值,其中在 27 名苏金单抗治疗患者中与第 24 周时的较低百分比 ACR50 有关的标称 p 值为 0.015 (表 7)。此 SNP 也与第 24 周时的 ACR70 (p 值 = 0.021,表 7) 及第 6 周时的 DAS28 (p 值 = 0.057,表 6) 有关。相对于并不携带任一 rs240993T 等位基因的 PsA 患者,具有至少一个 rs240993T 等位基因的患者显示减小的应答。SNP rs240993T 等位基因与银屑病疾病的相关性已由银屑病协会及威康信托基金会病例控制协会 2 (Psoriasis Consortium&the Wellcome Trust Case Control Consortium2) (Strange 等人,2010) 确定,其使得此 SNP 与基因 TRAF3IP2 产生相关性。TRAF3IP2 编码 ACT1,ACT1 是 IL17 依赖性 NF- κ B 活化及 Th17 介导的炎性应答所必需的接头蛋白 (May 等人 (2011) Nat Immunol. 12(9):813-5)。应注意,此 SNP 在物理上位子 REV3L 基因的内含子区域中,该 REV3L 基因是接近 TRAF3IP2 下游的基因。如图 2 中所显示,存在跨越 REV3L 及 TRAF3IP2 的高连锁不平衡区域,如通过高 R 平方值及低重组比率所显示。假设 rs240993 可标志 TRAF3IP2 基因中的因果 SNP。

[0274] HLA-DRB1*04 等位基因组也显示在第 24 周时与 ACR70 (p 值 = 0.016) 及 ACR50 (p 值 = 0.050) 具有标称显著的相关性 (表 7)。PsA 中 HLA-DRB1*04 等位基因组与苏金单抗应答之间的相关性与在 RA 中所观察到的趋势相同 (PCT 申请第 PCT/US2011/064307 号,其全部内容以引用方式并入本文中)。相对于并不携带任一 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者,携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的患者显示对于苏金单抗具有改善应答。

[0275] 另外,肿瘤坏死因子样配体 (TL1A) 基因的内含子中的 SNP rs4263839A 等位基因

与较高百分比第 6 周的 ACR50 (p 值 = 0.034, 表 6) 及第 24 周的 ACR70 (p 值 = 0.056, 表 7) 有关。相对于并不携带任一 rs4263839A 等位基因的 PsA 患者, 携带至少一个 rs4263839A 等位基因的患者显示对于苏金单抗具有改善应答。rs4263839G 等位基因经鉴别与炎性肠疾病的易感性有关 (Barrett 等人 (2008) Nat Genet. 40 (8):955-62)。此多态性也显示在 16 名苏金单抗治疗患者中与粪便钙卫蛋白 (S100A8/S100A9) 应答具有高度显著相关性 (在对多个对比进行邦弗朗尼校正 (Bonferroni correction) 后, 在排列测试中 p = 0.00035)。先前已确定次要等位基因 A 的不存在与克罗恩氏病患者的恶化有关 (也即, 粪便钙卫蛋白浓度增加) (数据未显示), 此处 PsA 患者中观察到相同趋势。TL1A 基因编码驱动各种自体免疫发炎过程中的病原性 T 细胞的细胞因子 (Bayry 等人 (2010) Nat Rev Rheumatol. 6 (2):67-8。)。

[0276] 最后, IL17A 的 3' UTR 区域中的 SNP rs7747909 与第 6 周的 ACR70 有关 (p 值 = 0.031, 表 6)。然而, PsA 中 rs7747909 与苏金单抗应答之间的相关性与在类风湿性关节炎患者中所观察到的 (数据未显示) 具有相反方向。

[0277]

变体	基因	ACR20 OR (p)	ACR50 OR (p)	ACR70 OR (p)	DAS28 系 数估计值 (p)
HLA- C*0602	HLA-C	1.77 (0.40)	2.58 (0.19)	6.67 (0.04)	-0.56 (0.14)
HLA- DRB1*04	HLA-DRB1	4.66 (0.20)	3.59 (0.43)	2.22 (0.79)	-0.57 (0.38)
rs20541	IL13	0.66 (0.54)	0.30 (0.26)	NC (0.10)	0.19 (0.71)
rs1974226	IL17A	1.53 (0.46)	0.6 (0.62)	0.56 (0.56)	0.46 (0.21)
rs11209026	IL23R	0.8 (0.88)	1.31 (0.61)	4.50 (0.14)	-0.28 (0.42)
rs2082412	IL12B	NC (0.10)	NC (0.35)	NC (0.69)	0.97 (0.17)
rs17728338	TNIP1	1.29 (0.80)	0.94 (0.77)	2.22 (0.79)	0.32 (0.59)
rs610604	TNFAIP3	NC (0.33)	NC (0.33)	NC (0.63)	0.2 (0.81)

[0278]

rs2066808	STAT2/IL23A	0.85 (0.89)	0.64 (0.63)	1.13 (0.84)	0.32 (0.32)
rs2201841	IL23R	0.36 (0.44)	NC (0.17)	NC (0.34)	1.45 (0.019)
rs495337	SPATA2/ZNF31 3	1.5 (0.46)	2.11 (0.24)	3.93 (0.05)	-0.22 (0.52)
rs4085613	LCE3A/LCE3D	1.00 (0.89)	1.45 (0.6)	1.00 (0.85)	-0.35 (0.26)
rs10484554	HLA-C/HLA-B	1.93 (0.24)	0.76 (0.66)	1.50 (0.59)	-0.09 (0.77)
rs7747909	IL17A	1.33 (0.68)	2.10 (0.28)	5.06 (0.031)	-0.46 (0.14)
rs4263839	TL1A	1.53 (0.62)	8.22 (0.034)	1.78 (0.49)	-0.57 (0.13)
rs30187	ERAP1	1.21 (0.88)	(0.86)	1.94 (0.58)	-0.14 (0.70)
rs27434	ERAP1	1.49 (0.57)	4.64 (0.13)	4.66 (0.25)	-0.51 (0.24)
rs27524	ERAP1	0.94 (0.88)	0.65 (0.63)	1.51 (0.56)	-0.01 (0.97)
rs33980500	TRAF3IP2	0.55 (0.50)	NC (0.08)	NC (0.37)	0.09 (0.88)
rs240993	TRAF3IP2	0.30 (0.13)	0.19 (0.17)	0.90 (0.81)	0.73 (0.057)
rs12188300	IL12B	0.93 (0.86)	0.48 (0.55)	NC (0.25)	0.54 (0.19)

[0279] 表 6 :显示来自相关性测试的每一遗传变体在第 6 周对 ACR20、ACR50、ACR70 及 DAS28 的 p 值。(NC :OR 不可计算)

[0280]

变体	基因	ACR20 OR	ACR50 OR	ACR70	DAS28 是
----	----	----------	----------	-------	---------

[0281]

		(p)	(p)	OR (p)	数估计值 (p)
HLA-C*0602	HLA-C	1.40 (0.63)	1.44 (0.58)	0.25 (0.30)	-0.4 (0.20)
HLA-DRB1*04	HLA-DRB1	1.79 (0.48)	6.7 (0.050)	14.9 (0.016)	-0.46 (0.37)
rs20541	IL13	0.54 (0.54)	0.30 (0.26)	0.53 (0.80)	0.01 (0.98)
rs1974226	IL17A	1.07 (0.88)	0.32 (0.24)	0.5 (0.57)	0.06 (0.85)
rs11209026	IL23R	1.39 (0.66)	0.80 (0.87)	0.56 (0.57)	-0.2 (0.49)
rs2082412	IL12B	2.36 (0.40)	NC (0.35)	NC (0.34)	0.56 (0.35)
rs17728338	TNIP1	1.09 (0.79)	0.94 (0.77)	NC (0.35)	0.12 (0.81)
rs610604	TNFAIP3	2.45 (0.34)	2.21 (0.59)	3.15 (0.13)	-0.12 (0.77)
rs2066808	STAT2/IL23A	0.31 (0.09)	0.70 (0.60)	0.37 (0.30)	0.3 (0.30)
rs2201841	IL23R	0.30 (0.46)	NC (0.17)	NC (0.35)	0.72 (0.17)
rs495337	SPATA2/ZNF313	1.10 (0.88)	1.88 (0.41)	1.27 (0.86)	-0.32 (0.27)
rs4085613	LCE3A/LCE3D	1.00 (0.89)	1.00 (0.88)	1.62 (0.63)	-0.25 (0.33)
rs10484554	HLA-C/HLA-B	0.96 (0.89)	0.83 (0.8)	0.61 (0.61)	0 (0.99)
rs7747909	IL17A	1.52 (0.49)	1.41 (0.65)	0.23 (0.22)	-0.32 (0.23)

[0282]

rs4263839	TL1A	2.34 (0.25)	3.7 (0.094)	6.53 (0.056)	-0.56 (0.071)
rs30187	ERAP1	1.77 (0.46)	0.63 (0.60)	0.46 (0.55)	0 (0.99)
rs27434	ERAP1	1.10 (0.85)	1.99 (0.53)	0.80 (0.81)	-0.02 (0.96)
rs27524	ERAP1	0.70 (0.67)	0.65 (0.63)	0.47 (0.37)	0.12 (0.68)
rs33980500	TRAF3IP2	0.66 (0.82)	NC (0.18)	NC (0.38)	0.82 (0.11)
rs240993	TRAF3IP2	0.47 (0.26)	0.1 (0.015)	0.08 (0.021)	0.67 (0.029)
rs12188300	IL12B	0.56 (0.60)	0.60 (0.57)	0.89 (0.81)	0.01 (0.97)

[0283] 表 7 :显示来自相关性测试的每一遗传变体在第 24 周对 ACR20、ACR50、ACR70 及 DAS28 的 p 值。(NC :OR 不可计算)

[0284] 实例 3.2 :苏金单抗治疗的 PsA 患者中 SNP rs240993 (与 TRAF3IP2 连接) 等位基因对于苏金单抗应答的效应

[0285] 27 名苏金单抗治疗患者中的 9 名具有 rs240993 主要等位基因 C 的两个拷贝。如表 8 中所显示,携带 rs240993 主要等位基因 C 的两个拷贝的个体在第 24 周时具有最高 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率,其次是杂合个体(那些携带一个 T 等位基因的拷贝及一个 C 等位基因的拷贝者)。携带 rs240993 次要等位基因 T(rs240993 无应答等位基因)的两个拷贝的患者在第 24 周时具有最低 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。

[0286]	苏金单抗组中达到终点的患者的数量/百分比	rs240993 CC (n=9)	rs240993 CT (n=16)	rs24099 3 TT (n=2)	总计 (n=27)
	ACR20 (N/%)	5 (56%)	8 (50%)	0	13 (48%)
	ACR50 (N/%)	5 (56%)	2 (13%)	0	7 (26%)
	ACR70 (N/%)	4 (44%)	1 (6%)	0	5 (19%)

[0288] 表 8 :显示在第 24 周时达到给定终点 (ACR20、ACR50、ACR70) 的苏金单抗治疗的患者的数量及百分比,其中通过 rs240993 无应答等位基因的基因型组进行分组。

[0289] 实施例 3.3 :苏金单抗治疗的 PsA 患者中 HLA-DRB1*04 等位基因组对于苏金单抗

应答的效应

[0290] 27 名苏金单抗治疗患者中的 5 名携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因组的拷贝。如表 9 中所显示,携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的拷贝的个体在第 24 周时具有更优的 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。并不携带 HLA-DRB1*04 等位基因的患者在第 24 周时具有较低 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。

[0291]

苏金单抗组中达到终点的 患者的数量/百分比	HLA-DRB1*04 携带者	HLA-DRB1*04 非携带者	总计
	(n=5)	(n=22)	
ACR20 (N/%)	3 (60%)	10 (45%)	13 (48%)
ACR50 (N/%)	3 (60%)	4 (18%)	7 (26%)
ACR70 (N/%)	3 (60%)	2 (9%)	5 (19%)

[0292] 表 9 :显示在第 24 周时达到给定终点 (ACR20、ACR50、ACR70) 的苏金单抗治疗的患者的数量及百分比,其中通过 HLA-DRB1*04 的基因型组进行分组。

[0293] 实例 3.4 :在苏金单抗治疗 PsA 的患者中组合 SNP rs240993 (与 TRAF3IP2 连接) 等位基因及 HLA-DRB1*04 等位基因组对于苏金单抗应答的效应

[0294] 27 名苏金单抗治疗患者中的 12 名携带 rs240993 次要等位基因 C 的两个拷贝或 HLA-DRB1*04 等位基因的至少一个拷贝。如表 10 中所显示,携带 rs240993 次要等位基因 C 的两个拷贝或 HLA-DRB1*04 等位基因的至少一个拷贝的个体在第 24 周时具有更优的 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。并不携带 rs240993CC 基因型或 HLA-DRB1*04 等位基因的至少一个拷贝的患者在第 24 周时具有较低 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。

[0295]

苏金单抗组中达到终点 患者的数量/百分比	rs240993 CC/ HLA- DRB1*04携带者	rs240993 CC/ HLA-DRB1*04 非携带者	总计
	(n=12)	(n=15)	
ACR20 (N/%)	6 (50%)	7 (47%)	13 (48%)
ACR50 (N/%)	6 (50%)	1 (7%)	7 (26%)
ACR70 (N/%)	5 (42%)	0 (0%)	5 (19%)

[0296] 表 10 :显示在第 24 周时达到给定终点 (ACR20、ACR50、ACR70) 的苏金单抗治疗患者的数量及百分比,其中通过 rs240993T 及 HLA-DRB1*04 的组合基因型组进行分组。

[0297] 实例 3.5 :苏金单抗治疗的 PsA 患者中 TL1A SNP rs4263839 等位基因对于苏金单抗应答的效应

[0298] 27 名苏金单抗治疗患者中的 14 名携带 rs4263839 次要等位基因 A 的至少一个拷贝。如表 11 中所显示,携带 rs4263839 次要等位基因 A(rs4263839 应答等位基因)的两个拷贝的个体在第 24 周时具有最高 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率,其次是杂合个体(那些携带 G 等位基因的一个拷贝及 A 等位基因的一个拷贝者)。并不携带 rs4263839 次要等位基因 A 的患者在第 24 周时具有最低 ACR20、ACR50 及 ACR70 应答率。

[0299]	苏金单抗组中达到终点的患者的数量/百分比	rs4263839 GG	rs4263839 GA	rs4263839 AA	总计
		(n=13)	(n=13)	(n=1)	(n=27)
	ACR20 (N/%)	5 (38%)	7 (54%)	1 (100%)	13 (48%)
	ACR50 (N/%)	2 (15%)	4 (31%)	1 (100%)	7 (26%)
	ACR70 (N/%)	1 (8%)	3 (23%)	1 (100%)	5 (19%)

[0300] 表 11 :显示在第 24 周时达到给定终点 (ACR20、ACR50、ACR70) 的苏金单抗治疗患者的数量及百分比,其中通过 rs4263839 风险等位基因的基因型组进行分组。

[0301] 实施例 4 :关于 PGx 及 PsA 试验 CAIN4572206 的结论

[0302] 已显示,相对于并不携带至少一个 rs240993T 等位基因的 PsA 患者,携带至少一个 rs240993T 等位基因的 PsA 患者显示对于苏金单抗具有减小的应答 ;相对于并不携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者,携带至少一个 HLA-DRB1*04 等位基因的 PsA 患者显示对于苏金单抗具有改善应答,且相对于并不携带至少一个 rs4263839A 等位基因的 PsA 患者,携带至少一个 rs4263839A 等位基因的 PsA 患者显示对于苏金单抗具有改善应答。仅基于某些 SNP 可能与患者产生 PsA 疾病的可能性增加相关联的事实,不能预测这些药物基因组学的发现。举例而言,如表 6 及 7 中所显示,与 PsA 疾病有关的各种其他 SNP 不能预测 PsA 患者对使用苏金单抗的 IL-17 拮抗作用的应答 - 包含 rs12188300、rs33980500、rs20541、rs2066808 等。作为缺乏可预知性的另一实例,众所周知,编码共享表位 (SE) 的 HLA-DRB1 等位基因赋予产生类风湿性关节炎 (RA) 的较高风险 (Gonzalez-Gay 等人 (2002) Sem. Arthritis. Rheum. 31:355-60 ;Fries 等人 (2002) Arthritis and Rheumatism46:2320-29 ; van der Helm-van Mil 等人 (2006) Arthritis and Rheum. 54:1117-21)。然而,通常认为,即使可使用 SE 预测患者将对使用苏金单抗的治疗具有有利应答的可能性增加 (PCT 申请第 PCT/US2011/064307 号,其全部内容以引用方式并入本文中),携带 SE 不能预测 RA 患者是否将对使用 TNF α 拮抗剂(例如依那西普及英利昔单抗)的治疗具有应答 (Emery 及 Dorner (2011) Ann. Rhem. Dis. 70:2063-2070 ;Potter 等人 (2009) Ann. Rheum. Dis. 68:69-74)。因此,不能仅基于患者是否携带与特定疾病有关的等位基因来预测患者将对药物应答的程度。

[0001]

序列表

- <110> 诺华股份有限公司
汪盈
- <120> 使用IL-17拮抗剂治疗银屑病性关节炎的方法
- <130> 55077
- <140> 随此
<141> 随此
- <150> 伊拉克370/2011
<151> 2011-11-21
- <150> US 61/624, 564
<151> 2012-04-16
- <160> 17
- <170> PatentIn 3.5版
- <210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工
- <220>
<223> CDR1 = AIN457重链的超变区域1
- <400> 1
- Asn Tyr Trp Met Asn
1 5
- <210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工
- <220>
<223> CDR2 = AIN457重链的超变区域2

[0002]

<400> 2

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR3 = AIN457重链的超变区域3

<400> 3

Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR1' = AIN457轻链的超变区域1

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 5

<211> 7

[0003]

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR2' = AIN457轻链的超变区域2

<400> 5

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> CDR3' = AIN457轻链的超变区域3

<400> 6

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr

1 5

<210> 7

<211> 381

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(381)

<400> 7

gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agt aac tat 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

20 25 30

[0004]

tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg ctg gag tgg gtg	144
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35 40 45	

gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat gtg ggc tct gtg	192
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val	
50 55 60	

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag aac tca ctg tat	240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
65 70 75 80	

ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg gct gtg tat tac tgt	288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	

gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac atc cac tat tgg	336
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp	
100 105 110	

tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc acc ctg gtc act gtc tcc tea	381
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
115 120 125	

<210> 8
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0005]

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1).. (327)

<400> 9
gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtt agc agc agc 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc 144
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

[0006]

atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc cca gac agg ttc agt 192
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tet ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag tat ggt agc tca ccg 288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa cga 327
Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

[0007]

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR1-x = AIN457重链超变结构域x

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR2-x = AIN457重链超变结构域x

<400> 12

Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CDR3-x = AIN457重链超变结构域x

[0008]

<400> 13

Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr
1 5 10 15

Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
20

<210> 14

<211> 711

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(708)

<400> 14

acc atg gaa acc cca gcg gag ctt ctc ttc ctc ctg cta ctc tgg ctc 48
Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

cca gat acc acc gga gaa att gtg ttg acg cag tct cca ggc acc ctg 96
Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
20 25 30

tct ttg tct cca ggg gaa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag 144
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

agt gtt agc agc age tac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag 192
Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

gct ccc agg ctc ctc atc tat ggt gca tcc agc agg gcc act ggc atc 240
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

cca gac agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc 288
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

[0009]

atc agc aga ctg gag cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln 100 105 110	336
tat ggt agc tca ccg tgc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile 115 120 125	384
aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ceg cca tct gat Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 130 135 140	432
gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 145 150 155 160	480
ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 165 170 175	528
caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 180 185 190	576
agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 195 200 205	624
gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 210 215 220	672
tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225 230 235	711

<210> 15

<211> 236

<212> PRT

<213> 智人

<400> 15

[0010]

Thr Met Glu Thr Pro Ala Glu Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

Pro Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
20 25 30

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45

Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

[0011]

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 16
 <211> 783
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(780)

<400> 16
 acc atg gaa ttg ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa 48
 Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
 1 5 10 15

ggc gtc cac tgt gag gtg cag ttg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gtc 96
 Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
 20 25 30

cag cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc 144
 Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 35 40 45

tta agt aac tat tgg atg aac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aaa ggg 192
 Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

[0012]

ctg gag tgg gtg gcc gcc ata aac caa gat gga agt gag aaa tac tat	240
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr	
65 70 75 80	
gtg ggc tct gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aac gcc aag	288
Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys	
85 90 95	
aac tca ctg tat ctg caa atg aac agc ctg aga gtc gag gac acg get	336
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala	
100 105 110	
gtg tat tac tgt gtg agg gac tat tac gat att ttg acc gat tat tac	384
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr	
115 120 125	
atc cac tat tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt gcc acc ctg gtc act	432
Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr	
130 135 140	
gtc tcc tca gcc tcc acc aag ggc cca tgg gtc ttc ccc ctg gca ccc	480
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	
145 150 155 160	
tcc tcc aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg gcc tgc ctg gtc	528
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val	
165 170 175	
aag gac tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tgg tgg aac tca gcc gcc	576
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala	
180 185 190	
ctg acc agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga	624
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly	
195 200 205	
ctc tac tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg gcc	672
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly	
210 215 220	
acc cag acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag	720
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys	
225 230 235 240	

[0013]

gtg gac aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc 768
Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

cca ccg tgc cca taa 783
Pro Pro Cys Pro
260

<210> 17
<211> 260
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Thr Met Glu Leu Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu
1 5 10 15

Gly Val His Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45

Phe Ser Asn Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Val Gly Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
100 105 110

[0014]

Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr
115 120 125

Ile His Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
195 200 205

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
225 230 235 240

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro
260

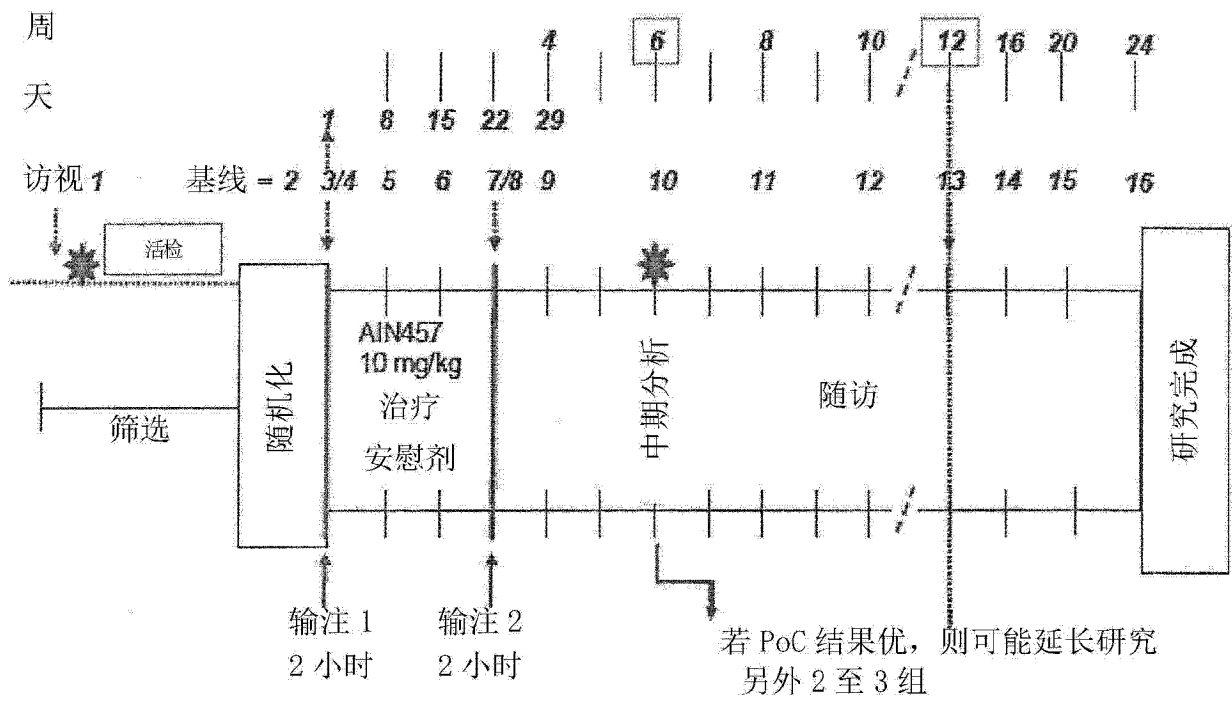


图 1

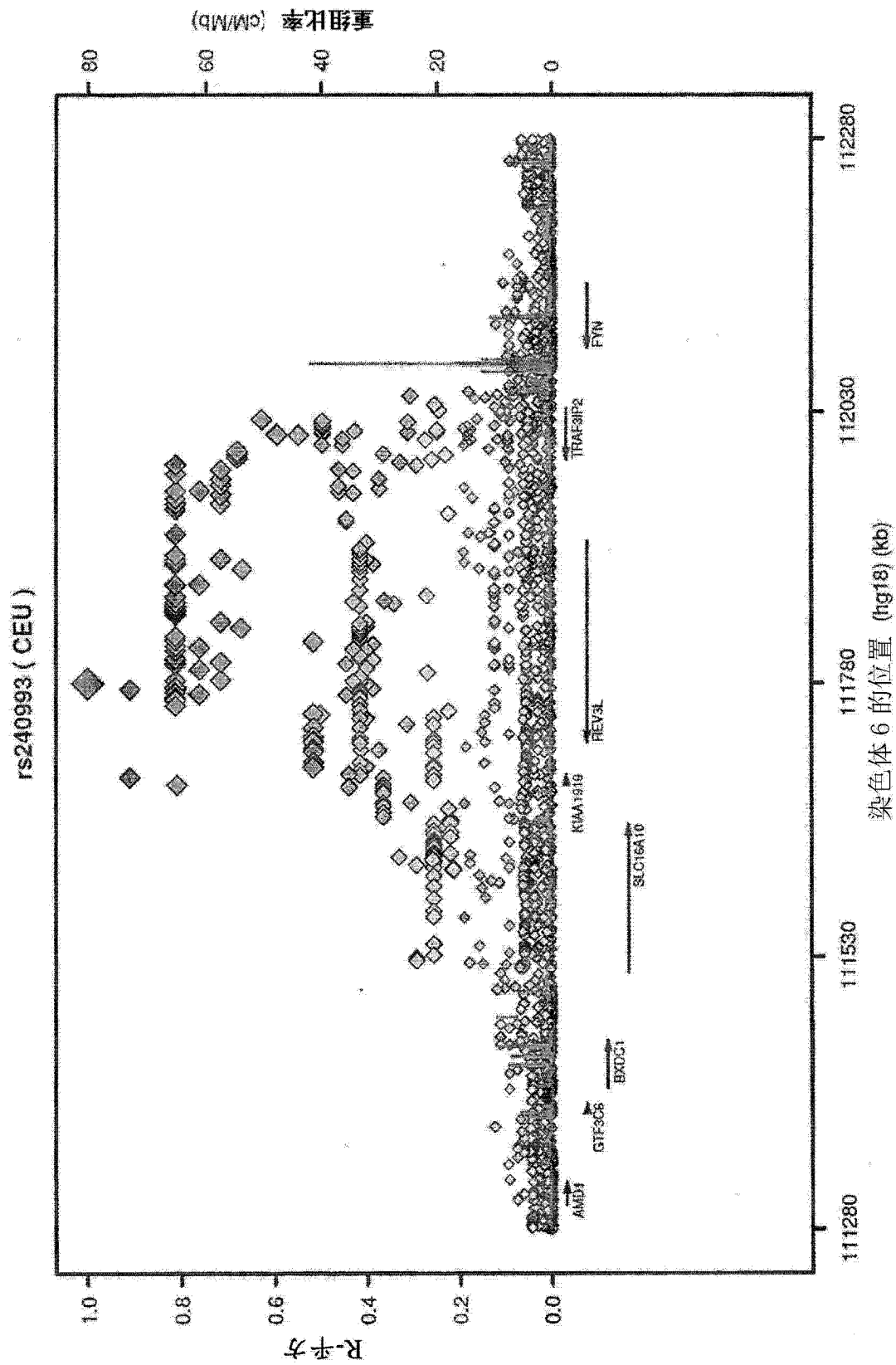


图 2