



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106573030 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201580032094.3

(22)申请日 2015.05.18

(30)优先权数据

61/994,768 2014.05.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/031427 2015.05.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/176066 EN 2015.11.19

(71)申请人 因特穆内公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 K·科森 S·R·利姆

S·D·赛韦特 D·鲁尔蒙德

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王健 林晓红

(51)Int.Cl.

A61K 38/00(2006.01)

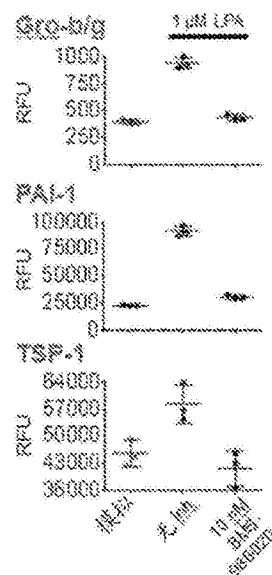
权利要求书6页 说明书58页 附图5页

(54)发明名称

LPA相关蛋白和RNA表达

(57)摘要

本文中特别提供了测定患者是否具有或者有风险形成LPA相关疾病,指示所述疾病的进行性,和/或促进对疗法的响应性的评估的方法和生物标志物。进一步提供了包含本文中提供的生物标志物蛋白质和生物标志物RNA的组合物和试剂盒。



1. 一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO: 1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法,所述方法包括:

(i) 从所述受试者获得生物样品;和

(ii) 测定所述生物样品中的SEQ ID NO: 1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述测定包括: (a) 在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物蛋白质与标志物蛋白质结合剂接触,从而形成疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和 (b) 检测所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述标志物蛋白质结合剂包含可检测部分。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述标志物蛋白质结合剂包含捕获部分。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述捕获部分是可裂解捕获部分。

6. 根据权利要求2-5中一项所述的方法,其中所述检测包括使所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述检测进一步包括: (1) 使所述捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和 (2) 从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述检测进一步包括: (3) 从所述裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述标志物蛋白质结合剂;从而形成释放的标志物蛋白质结合剂;和 (4) 测定所述释放的标志物蛋白质结合剂的量。

10. 根据权利要求1-9中一项所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

11. 根据权利要求1-10中一项所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

13. 根据权利要求1-12中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO: 1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

16. 根据权利要求14所述的方法,其中SEQ ID NO: 1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平相对于标准对照升高。

17. 根据权利要求13所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中SEQ ID NO: 1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平相对于标准对照降低。

20. 根据权利要求13-19中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

21. 根据权利要求1-20中一项所述的方法,其中所述LPA相关疾病标志物蛋白质是SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:183或SEQ ID NO:185。

22. 一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法,所述方法包括:

(i) 从所述受试者获得生物样品;和

(ii) 测定所述生物样品中的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述测定包括:(a) 在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物RNA与标志物RNA结合剂接触,从而形成疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(b) 检测所述疾病标志物RNA-结合剂复合物。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述标志物RNA结合剂包含可检测部分。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述标志物RNA结合剂包含捕获部分。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述捕获部分是可裂解捕获部分。

27. 根据权利要求23-26中一项所述的方法,其中所述检测包括使所述疾病标志物RNA-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述检测进一步包括:(1) 使所述捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(2) 从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述检测进一步包括:(3) 从所述裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述标志物RNA结合剂;从而形成释放的标志物RNA结合剂;和(4) 测定所述释放的标志物RNA结合剂的量。

31. 根据权利要求22-30中一项所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

32. 根据权利要求22-31中一项所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

34. 根据权利要求22-33中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

37. 根据权利要求35所述的方法,其中SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照升高。

38. 根据权利要求34所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

40. 根据权利要求38所述的方法,其中SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照降低。

41. 根据权利要求34-40中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

42. 根据权利要求22-41中一项所述的方法,其中所述LPA相关疾病标志物RNA是SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:396、SEQ ID NO:417、SEQ ID NO:432或SEQ ID NO:448。

43. 一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:

(i) 检测受试者中的SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平;

(ii) 测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和

(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

44. 根据权利要求43所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

45. 根据权利要求43所述的方法,其中从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

47. 根据权利要求46所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

48. 根据权利要求43所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

51. 根据权利要求48所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

53. 根据权利要求48所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

54. 一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:

(i) 检测受试者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达

水平;

(ii) 测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和

(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

55. 根据权利要求54所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

56. 根据权利要求54所述的方法,其中从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

59. 根据权利要求54所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

62. 根据权利要求59所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

63. 根据权利要求62所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

64. 根据权利要求59所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

65. 一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法,所述方法包括:

(i) 在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平;

(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平;

(iii) 将SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第二表达水平与SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

66. 一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法,所述方法包括:

(i) 在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平;

(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平;

(iii) 将SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第二表达水平与SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

67. 一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

68. 一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

69. 一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括:

(i) 相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平;和

(ii) 当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

70. 一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括:

(i) 相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平;和

(ii) 当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

71. 一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法,所述方法包括:

(i) 检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:1-202的列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平;

(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,

其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和 (iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

72. 一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法,所述方法包括:

(i) 检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平;

(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,

其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和 (iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

73. 一种体外复合物,所述体外复合物包含与SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物蛋白质。

74. 根据权利要求73所述的复合物,其中所述受试者具有LPA相关疾病。

75. 一种体外复合物,所述体外复合物包含与SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物RNA。

76. 根据权利要求75所述的复合物,其中所述受试者具有LPA相关疾病。

77. 一种试剂盒,所述试剂盒包含:(a) 标志物蛋白质结合剂,所述标志物蛋白质结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的

物质;其中所述物质是SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段;(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物蛋白质结合剂对所述物质的结合。

78.一种试剂盒,所述试剂盒包含:(a)标志物RNA结合剂,所述标志物RNA结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段;(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物RNA结合剂对所述物质的结合。

LPA相关蛋白和RNA表达

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年5月16日提交的美国临时申请号61/994,768的优先权,其公开内容整体并入本文用于所有目的。

[0003] 发明背景

[0004] 溶血磷脂(如溶血磷脂酸(LPA))影响重要的细胞功能,包括细胞增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵入和形态发生。这些功能影响许多生物过程,包括神经发生、血管发生、伤口愈合、免疫和致癌作用。LPA通过特异性G蛋白偶联受体(GPCR)以自分泌和旁分泌方式起作用。LPA结合其同源GPCR(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅和LPA₆),从而激活细胞内信号传导途径以产生多种生物应答。LPA是具有不同范围的生理作用(例如对血压、血小板活化、平滑肌收缩、细胞生长、细胞变圆、神经突退缩、肌动蛋白应力纤维形成、细胞迁移的作用)的重要生物效应分子。LPA效应主要是受体介导的,并且用LPA激活LPA受体(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅和LPA₆)介导一批下游信号传导级联。几乎所有哺乳动物细胞、组织和器官共表达几种LPA受体亚型,指示LPA受体信号传导以协作方式发生。

[0005] 本领域需要明确定义的生物标志物来测定患者是否具有溶血磷脂酸(LPA)相关疾病或有形成所述疾病的风险,以指示疾病的进展性,和/或有助于评价对治疗的响应性。本文中提供的发明通过特别提供LPA相关疾病的新型蛋白质生物标志物来解决本领域中的这些和其它需要。

[0006] 发明概述

[0007] 在一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法。所述方法包括从所述受试者获得生物样品,和测定所述生物样品中的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0008] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法。所述方法包括从所述受试者获得生物样品,和测定所述生物样品中的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0009] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0010] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对

于所述标准对照,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0011] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平。(iii)将表1或表2中列出的蛋白质的所述第二表达水平与表1或表2中列出的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0012] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第二表达水平。(iii)将表3或表4中列出的RNA的所述第二表达水平与表3或表4中列出的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0013] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括对所述受试者施用有效量的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0014] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0015] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平。(ii)当相对于所述标准对照发现表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0016] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括:(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平。(ii)当相对于所述标准对照发现表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0017] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i)检测LPA相关疾病患者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii)相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险。(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0018] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i)在LPA相关疾病患者中检测表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾

病标志物RNA的表达水平。(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险。(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0019] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i) 在第一时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平。(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平。(iii) 将表1或表2中列出的蛋白质的所述第二表达水平与表1或表2中列出的蛋白质的所述第一表达水平比较,其中当表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平不同于表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平时,患者有LPA相关疾病进展的风险。

[0020] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法。方法包括(i) 从所述受试者获得生物样品;和(ii) 测定所述生物样品中的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0021] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法。方法包括:(i) 从所述受试者获得生物样品;和(ii) 测定所述生物样品中的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0022] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i) 检测受试者中的SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii) 测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。以及(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0023] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i) 检测受试者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii) 测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。以及(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0024] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i) 在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平。(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平。(iii) 将SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第二表达水平与SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0025] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i) 在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平。(ii) 在第二时

间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平。(iii)将SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第二表达水平与SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0026] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0027] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0028] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平。以及(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0029] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平。以及(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0030] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i)检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:1-202的列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii)相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0031] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i)检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii)相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0032] 在另一个方面,提供了体外复合物。复合物包含与SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物蛋白质。

[0033] 在另一个方面,提供了体外复合物。复合物包含与SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成

LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物RNA。

[0034] 在另一个方面,提供了试剂盒。试剂盒包含:(a)标志物蛋白质结合剂,所述标志物蛋白质结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段。和(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物蛋白质结合剂对所述物质的结合。

[0035] 在另一个方面,提供了试剂盒。试剂盒包含:(a)标志物RNA结合剂,所述标志物RNA结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段。和(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物RNA结合剂对所述物质的结合。

[0036] 附图简述

[0037] 图1:细胞中的LPA受体表达。通过qRT-PCR在原代人成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞和周细胞中测定LPA受体1-6的表达。

[0038] 图2:基因表达和分泌蛋白分析的实验设计。

[0039] 图3:原发性肺成纤维细胞中的LPA诱导的mRNA。

[0040] 图4:在成纤维细胞和上皮细胞中1 μ M LPA诱导的比较。

[0041] 图5:来自成纤维细胞的选择的差异分泌的蛋白质。

[0042] 图6:与IPF独立相关的LPA诱导的蛋白质。

[0043] 发明详述

[0044] I. 定义

[0045] 术语“疾病”是指与哺乳动物的正常健康的任何偏离,并且包括当存在疾病症状时的状态,以及已经发生偏差(例如,感染、基因突变、遗传缺陷等)但症状尚未显现的状况。根据本发明,本文中公开的方法适用于作为脊椎动物类、哺乳类的成员的患者,包括但不限于灵长类、家畜和家养宠物(例如伴侣动物)。通常,患者将是人患者。

[0046] 术语“肺部疾病”、“肺部病症”、“肺疾病”等在本文中可互换使用。该术语用于广泛地指以呼吸困难、咳嗽、气道不适和炎症、粘液增多和/或肺纤维化为特征的肺部病症。

[0047] 术语“LPA相关疾病”用于广义地指与LPA功能相关的疾病的病症或症状。在实施方案中,疾病由异常LPA功能引起或疾病的症状由异常LPA功能引起。如本文中所述的LPA功能是指受LPA影响的任何细胞功能,并且包括但不限于细胞增殖、分化、存活、迁移、,粘附、侵入、形态发生、神经发生、血管发生、伤口愈合、免疫和癌发生。

[0048] 在与疾病相关的物质(例如LPA)或物质活性(例如LPA活性)或物质功能(例如LPA功能)的上下文中的术语“相关”或“与...相关”是指疾病是(完全或部分)由物质或物质活性或功能(即,LPA、LPA活性、LPA功能)引起的,或疾病的症状是(完全或部分)由物质或物质活性或功能(即,LPA、LPA活性、LPA功能)引起的。例如,与LPA相关的疾病或与LPA活性增加或减少相关的LPA相关疾病或状况的症状可以是(完全地或部分地)由LPA活性增加或减少(例如,LPA活性的增加或降低或LPA信号转导或信号传导途径的活性的增加或降低)引起的疾病或症状。如本文中使用的术语“信号传导途径”是指细胞和任选地胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,其将一种组分的变化传达到一种或多种其它组分,这继而可以传递对额外组分的改变,其任选地传播到其它信号传导途径组分。

[0049] LPA相关疾病的非限制性实例是特发性肺纤维化、肺纤维化、闭塞性细支气管炎、慢性肺移植排斥、硬皮病、原发性局灶性节段性肾小球硬化 (FSGC) 或膜性增生性肾小球肾炎 (MPGN)、特发性间质性肺炎、系统性硬化中的间质性肺疾病 (interstitial lung disease in systemic sclerosis)、肺的纤维化病症、自身免疫性肺疾病、良性前列腺肥大、冠状或心肌梗死、心房颤动、脑梗塞、心肌纤维化、肌肉骨骼纤维化、手术后粘连、肝硬化、肾纤维化疾病、纤维化血管疾病、硬皮病、赫曼斯基-普德拉克 (Hermansky-Pudlak) 综合征、神经纤维瘤病、阿尔茨海默氏病、糖尿病性视网膜病、或皮肤损伤、与HIV相关的淋巴结纤维化、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、炎性肺纤维化、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风,其它关节炎状况;败血症;感染性休克;内毒素休克;革兰阴性败血症;中毒性休克综合征;面肌疼痛综合征 (MPS);志贺氏菌病;哮喘;成人呼吸窘迫综合征;炎性肠病;克罗恩病;银屑病;湿疹;溃疡性结肠炎;肾小球肾炎;硬皮病;慢性甲状腺炎;格雷夫斯病;奥蒙德病;自身免疫性胃炎;重症肌无力;自身免疫性溶血性贫血;自身免疫性中性粒细胞减少;血小板减少;胰腺纤维化;慢性活动性肝炎,包括肝纤维化;急性或慢性肾疾病;肾纤维化;糖尿病肾病;肠易激综合征;pyresis;再狭窄;脑型疟;中风或缺血性损伤;神经创伤;阿尔茨海默氏病;亨廷顿病;帕金森氏病;急性或慢性疼痛;变态反应,包括过敏性鼻炎或过敏性结膜炎;心脏肥大、慢性心力衰竭;急性冠状动脉综合征;恶病质;疟疾;麻风;利什曼病;莱姆病;莱特尔综合征;急性滑膜炎;肌肉变性、滑囊炎;肌腱炎;腱鞘炎 (tenosynovitis);突出、破裂或脱出的椎间盘综合征 (hemiated, ruptured, or prolapsed intervertebral disk syndrome);骨硬化;血栓形成;矽肺;肺痉挛;骨吸收疾病,如骨质疏松症或多发性骨髓瘤相关的骨病症;癌症,包括但不限于转移性乳腺癌、结肠直肠癌、恶性黑素瘤、胃癌或非小细胞肺癌;移植物抗宿主反应;或自身免疫疾病,如多发性硬化、狼疮或纤维肌痛;AIDS或其它病毒性疾病,如带状疱疹、单纯疱疹I或II、流感病毒、严重急性呼吸综合征 (SARS) 或巨细胞病毒;或糖尿病,增殖性病症 (包括良性或恶性增生两者),急性骨髓性白血病,慢性骨髓性白血病,卡波西氏肉瘤,转移性黑素瘤,多发性骨髓瘤,乳腺癌,包括转移性乳腺癌;结肠直肠癌;恶性黑素瘤;胃癌;非小细胞肺癌 (NSCLC);骨转移;疼痛病症,包括神经肌肉疼痛,头痛,癌症疼痛,牙痛或关节炎疼痛;血管生成病症,包括实体瘤血管发生、眼新生血管形成,或婴儿血管瘤;与环加氧酶或脂氧合酶信号传导途径有关的状况,包括与前列腺素内过氧化物合酶-2相关的病症 (包括水肿,发热,痛觉缺失或疼痛);器官缺氧;凝血酶诱导的血小板聚集;或原生动物疾病。例如,IPF和硬皮病 (或系统性硬化) 相关的间质性肺病 (SSc-ILD) 共享重叠的病理途径,最值得注意的是成纤维细胞的激活和增殖,纤维发生性细胞因子和生长因子的表达,以及进行性间质纤维化。

[0050] 如本文中使用的术语“受试者”,“患者”,“个体”等不意图是限制性的,并且一般可以是互换的。也就是说,描述为“患者”的个体不一定具有给定的疾病,而是可以仅仅是寻求医疗建议。

[0051] 如本文中使用的术语“受试者”包括倾向于患有指示的病症的动物界的所有成员。在一些方面,受试者是哺乳动物,并且在一些方面,受试者是人。

[0052] “对照”样品或值是指充当用于与测试样品比较的参照的样品,通常是已知的参考。例如,可以从怀疑患有LPA相关疾病的患者取得测试样品,并与来自已知LPA相关疾病患者或已知正常 (非疾病) 个体的样品进行比较。对照还可以表示从类似个体,例如LPA相关疾

病患者或具有类似医学背景,相同年龄,体重等的健康个体的群体收集的平均值。对照值也可以在疾病之前或在治疗之前从相同个体,例如从早期获得的样品获得。技术人员将认识到,可以设计对照以评估任何数量的参数。

[0053] 本领域技术人员将理解哪些对照在给定情况下是有价值的,并且能够基于与对照值的比较来分析数据。对照对于测定数据的重要性也是有价值的。例如,如果给定参数的值在对照中广泛不同,则测试样品中的变化将不被认为是显著的。

[0054] 如本文中使用的,术语“药学”可接受与生理学可接受和药理学可接受同义使用。药物组合物通常会包含用于缓冲和在贮存中保存的药剂,并且可以包括用于适当递送的缓冲液和载体,这取决于施用途径。

[0055] 术语“剂量(dose/dosage)”在本文中可互换使用。剂量是指在每次施用给予个体的活性成分的量。对于本发明,剂量通常是指LPA相关疾病治疗,激动剂或拮抗剂的量。剂量将随许多因素而变化,包括给定治疗的正常剂量的范围,施用频率;个体的体格和耐受性;状况的严重性;副作用风险;和施用途径。技术人员将认识到,剂量可以根据上述因素或基于治疗进展而修改。术语“剂型”是指药物的具体形式,并且取决于施用途径。例如,剂型可以是用于雾化的液体形式,例如用于吸入剂,在片剂或液体中,例如用于口服递送,或盐溶液,例如用于注射。

[0056] 如本文中使用的,术语“治疗”和“预防”不意图是绝对术语。治疗可以指发作的任何延迟,症状的频率或严重程度的降低,症状的改善,患者舒适度和/或呼吸功能的改善等。治疗的效果可以与未接受给定治疗的个体或个体库,或在治疗之前或停止治疗后的同一患者比较。

[0057] 如本文中使用的(并且如本领域中完全理解),“治疗”或“处理”也广泛地包括用于在受试者的状况(包括临床结果)中获得有益或期望结果的任何方法。有益的或期望的临床结果可以包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或状况,减轻疾病的程度,稳定(即不恶化)疾病状态,预防疾病传播或扩散,延迟或减缓疾病进展,改善或缓解疾病状态,减少疾病的复发,和消退,无论是部分的还是完全的以及是可检出或检测不到的。换言之,本文中使用,“治疗”包括疾病的任何治愈、改善或预防。治疗可以防止疾病发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状,完全或部分地消除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间或者进行这些事情的组合。

[0058] 如本文中使用的,“治疗”和“处理”包括预防性处理。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的活性剂。施用步骤可以由单次施用组成,或者可以包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,如状况的严重程度,患者的年龄,活性剂的浓度,用于治疗的组合物的活性或其组合。还应当理解,用于治疗或预防的药剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。剂量的变化可以通过本领域中已知的标准诊断测定法得到并变得明显。在一些情况下,可以需要长期施用。例如,将组合物以足以治疗患者的量对受试者施用足以治疗患者的持续时间。

[0059] 术语“预防”是指患者中LPA相关疾病症状的发生减少。如上文指示,预防可以是完全的(没有可检出的症状)或部分的,使得观察到的症状比不治疗时可能发生的症状更少。

[0060] 如本文中使用的,术语“治疗有效量”是指足以改善疾病的治疗剂的量,如上文描述。例如,对于给定的参数,治疗有效量将显示至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、

60%、75%、80%、90%或至少100%的增加或降低。治疗功效还可以表示为“倍”增加或降低。例如,治疗有效量可以比对照具有至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多的效果。

[0061] 术语“诊断”是指在受试者中存在LPA相关疾病的相对概率。类似地,术语“预后”是指某个未来结果可能在受试者中发生的相对概率。例如,在本发明的上下文中,预后可以指个体发展LPA相关疾病或疾病的可能严重性(例如症状的严重性、功能衰退的速率、存活等)的可能性。该术语不意图是绝对的,如医学诊断领域的任何技术人员将理解的。

[0062] 关于LPA相关疾病风险因子的测定,术语“关联”和“相关的”是指比较个体中的风险因子的存在或量(例如,LPA相关生物标志物蛋白的表达降低或增加)与其在已知患有LPA相关疾病或已经有LPA相关疾病的风险的人,或已知没有LPA相关疾病的人中的存在或量,并且基于测定结果,将具有/形成LPA相关疾病的增加或降低的概率分配给个体。

[0063] 本文中使用的“核酸”或“寡核苷酸”或“多核苷酸”或语法等价物是指共价连接在一起的至少两个核苷酸。寡核苷酸通常长度为约5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50或更多个核苷酸,长度多至约100个核苷酸。核酸(包括核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA))和多核苷酸是任何长度的聚合物,包括更长的长度,例如200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000、10,000等。本发明的核酸通常将包含磷酸二酯键,尽管在一些情况下,包括核酸类似物,其可以具有交替主链,包括例如氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯或O-甲基亚磷酰胺(O-methylphosphoroamidite)连接(参见Eckstein, Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, Oxford University Press);和肽核酸主链和连接。其它类似核酸包括具有阳性骨架;非离子主链和非核糖主链的那些,包括美国专利号5,235,033和5,034,506,以及第6和7章,ASC讨论会系列(ASCSymposium Series) 580, Carbohydrate Modifications in Antisense Research, Sanghui和Cook编中描述的那些。含有一种或多种碳环糖的核酸也包括在核酸的一种定义内。核糖-磷酸酯主链的修饰可以出于各种原因进行,例如以增加这种分子在生理环境中的稳定性和半衰期或作为生物芯片上的探针。可以制备天然存在的核酸和类似物的混合物;或者,可以制备不同核酸类似物的混合物,以及天然存在的核酸和类似物的混合物。

[0064] 在两个或更多个核酸(例如,基因组序列或子序列或编码序列)或多肽序列的上下文中,术语“相同”或百分比“同一性”是指当根据使用以下序列比较算法之一或通过手动比对和目视检查测量,在比较窗口或指定区域里为了最大对应性而比较和比对时,相同或具有规定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸(即,在规定区域里的50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性)的两个或更多个序列或子序列。此类序列然后被称为“基本上相同的”。此定义也指测试序列的互补物。任选地,同一性存在于长度为至少约10至约100、约20至约75、约30至约50个氨基酸或核苷酸的区域上。

[0065] 适合于测定百分比序列同一性和序列相似性的算法的实例是BLAST和BLAST 2.0算法,其分别记载于Altschul等人, Nuc. Acids Res. 25:3389-3402 (1977) 和Altschul等人, J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990) 中。如本领域技术人员将理解,用于进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心的网站(ncbi.nlm.nih.gov)公开获得。

[0066] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指氨基酸残基的聚合物。该术语适用于氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工

化学模拟物,以及天然存在的氨基酸聚合物,含有修饰的残基的那些,和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0067] 术语“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及类似于天然存在的氨基酸起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些,以及随后被修饰的那些氨基酸,例如羟基脯氨酸, γ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构,例如与氢、羧基、氨基和R基团结合的 α 碳的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。此类类似物可具有经修饰的R基团(例如正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构,但与天然存在的氨基酸类似地发挥功能的化学化合物。

[0068] 氨基酸在本文中可以通过其通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号来提及。同样,核苷酸可以通过它们通常接受的单字母代码来提及。

[0069] “保守修饰的变体”适用于氨基酸和核酸序列两者。关于特定核酸序列,保守修饰的变体是指编码相同或基本相同的氨基酸序列,或在核酸不编码氨基酸序列的情况下,基本上相同或相关(例如天然连续的)序列的那些核酸。由于遗传密码的简并性,大量的功能相同的核酸编码大多数蛋白质。例如,密码子GCA、GCC、GCG和GCU都编码氨基酸丙氨酸。因此,在由密码子指定丙氨酸的每个位置,可将密码子改变为描述的另一个相应的密码子,而不改变所编码的多肽。此类核酸变异是“沉默变异”,其是保守修饰变异的一个种类。本文中编码多肽的每个核酸序列也描述了核酸的沉默变异。技术人员将认识到,在某些上下文中,核酸中的每个密码子(除了AUG(其通常是甲硫氨酸的唯一密码子)和TGG(其通常是色氨酸的唯一密码子)外)可以被修饰以产生功能上相同的分子。因此,就表达产物而言而非就实际探针序列而言,编码多肽的核酸的沉默变异通常是描述的序列中暗示的。

[0070] 关于氨基酸序列,技术人员将认识到,改变、添加或缺失编码的序列中的单个氨基酸或小百分比的氨基酸的对核酸、肽、多肽或蛋白质序列的个别取代、缺失或添加是“保守修饰的变体”,其中改变导致氨基酸被化学上相似的氨基酸取代。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域中公知的。此类保守性修饰的变体是本发明的多态变体、种间同源物和等位基因之外的并且不排除本发明的多态变体、种间同源物和等位基因。通常彼此保守取代:1) 丙氨酸(A),甘氨酸(G);2) 天冬氨酸(D),谷氨酸(E);3) 天冬酰胺(N),谷氨酰胺(Q);4) 精氨酸(R),赖氨酸(K);5) 异亮氨酸(I),亮氨酸(L),甲硫氨酸(M),缬氨酸(V);6) 苯丙氨酸(F),酪氨酸(Y),色氨酸(W);7) 丝氨酸(S),苏氨酸(T);和8) 半胱氨酸(C),甲硫氨酸(M)(参见例如Creighton, Proteins (1984))。

[0071] “标记物”或“可检测部分”是通过光谱、光化学、生物化学、免疫化学、化学或其它物理手段可检测的组合物。例如,有用的标记物包括 ^{32}P 、荧光染料、电子致密试剂、酶(例如,如通常在ELISA中使用)、生物素、地高辛或半抗原和蛋白质或其它实体,其可以例如通过掺入放射性标记物到与靶肽特异性反应的肽或抗体中而变得可检出。可以采用用于将抗体与标记物偶联的本领域中已知的任何方法,例如使用Hermanson, Bioconjugate Techniques 1996, Academic Press, Inc., San Diego中描述的方法进行。

[0072] “经标记的蛋白质或多肽”是经由接头或化学键共价,或经由离子、范德华力、静电

或氢键以非共价与标记物结合,使得经标记的蛋白质或多肽的存在可以通过检测与经标记的蛋白质或多肽结合的标记物的存在检测的。或者,使用高亲和力相互作用的方法可以实现相同的结果,其中一对结合配偶体之一结合另一个,例如生物素、链霉亲和素。

[0073] “抗体”是指包含来自免疫球蛋白基因或其片段的框架区的多肽,其特异性结合并识别抗原,例如特定细菌抗原。通常,“可变区”含有抗体的抗原结合区(或其功能等同物),并且在结合的特异性和亲和力方面是最关键的。参见Paul, *Fundamental Immunology* (2003)。

[0074] 示例性免疫球蛋白(抗体)结构单元包含四聚体。每个四聚体由两对相同的多肽链组成,每对具有一个“轻”链(约25kD)和一个“重链”(约50-70kD)。每条链的N端限定约100至110个或更多个氨基酸的可变区,主要负责抗原识别。术语可变轻链(V_L)和可变重链(V_H)分别指这些轻链和重链。

[0075] 抗体可以作为完整免疫球蛋白或作为包括特异性抗原结合活性的许多充分表征的片段中的任一种存在。此类片段可以通过用各种肽酶消化来产生。胃蛋白酶在铰链区中的二硫化物连接下消化抗体以产生F(ab)[']₂, Fab的二聚体,其本身是通过二硫键连接至V_H-C_H1的轻链。F(ab)[']₂可以在温和条件下被还原以断裂铰链区中的二硫化物连接,从而将F(ab)[']₂二聚体转化为Fab'单体。Fab'单体基本上是具有铰链区的部分的Fab(参见 *Fundamental Immunology* (Paul编,第3版1993))。尽管各种抗体片段是根据完整抗体的消化来定义的,但是本领域技术人员将理解,此类片段可以以化学方式或者通过使用重组DNA方法从头合成。因此,如本文中使用的,术语抗体还包括通过修饰整个抗体产生的抗体片段,或使用重组DNA方法从头合成的抗体片段(例如,单链Fv)或使用噬菌体展示文库鉴定的那些(参见例如McCafferty等, *Nature* 348:552-554 (1990))。

[0076] 如本文中提供,术语“适体”是指短寡核苷酸(例如脱氧核糖核苷酸),其折叠成以非沃森克里克方式对蛋白质、肽和小分子以高亲和力和特异性结合的不同且复杂的分子结构。因此,适体可以用于检测或以其它方式靶向几乎任何感兴趣的分子,包括LPA相关疾病标志物蛋白质。构建和测定适体的结合特征的方法是本领域中公知的。例如,此类技术描述在美国专利号5,582,981、5,595,877和5,637,459中。适体的长度通常为至少5个核苷酸,10、20、30或40个核苷酸,并且可以由修饰的核酸组成以改善稳定性。可以添加侧翼序列用于结构稳定性,例如在适体中形成3维结构。可以通过指数富集配体系统进化(systemic evolution of ligands by exponential enrichment)方法(SELEX,如Ellington AD, Szostak JW (1990) *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346:818-822; Tuerk C, Gold L (1990) *Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase*. *Science* 249:505-510中描述)或通过开发SOMAmer(缓慢解离速率修饰的适体)(Gold L等人(2010) *Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery*. *PLoS ONE* 5(12):e15004)从随机化序列的非常大的文库中体外选择适体。应用SELEX和SOMAmer技术包括例如添加模拟氨基酸侧链的官能团以扩大适体的化学多样性。因此,富集和鉴定了几乎任何蛋白质靶标的高亲和力适体。

[0077] 如本文中提供,“生物标志物”、“标志物蛋白质”、“生物标志物蛋白质”、“标志物RNA”或“生物标志物RNA”是指用于鉴定、预测或监测受试者或样品中的状况(LPA相关疾病

或其缺乏)或所述状况的疗法的任何可测定特征或组合物。生物标志物是例如蛋白质或蛋白质组合, RNA或RNA的组合, 其存在、不存在或相对量用于鉴定受试者或样品中的状况(例如LPA相关疾病)或状况(例如, LPA相关疾病)的状态。测量本文中鉴定的生物标志物以测定水平、表达、活性或检测所述生物标志物的片段、变体或同源物。变体包括氨基酸或核酸变体或翻译后修饰的变体。在实施方案中, 标志物蛋白质是如表1、表2或表5中列出的蛋白质或其片段。在实施方案中, 标志物蛋白是表1、表2或表5中列出的蛋白质的同源物。在实施方案中, 标志物蛋白是SEQ ID NO:1-202的蛋白质或其片段。在实施方案中, 标记蛋白是SEQ ID NO:1-202的蛋白质的同源物。本文中提供的标志物蛋白质通过指代个别标志物蛋白的相应氨基酸和/或核酸序列的登录号来鉴定。因此, 本领域普通技术人员将立即认识到本文中提供的标志物蛋白的序列。

[0078] 在实施方案中, 标志物RNA是SEQ ID NO:203-499的RNA或其片段。在实施方案中, 标志物RNA是SEQ ID NO:203-499的RNA的类似物。在实施方案中, 与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的标志物RNA。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少20个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少30个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少40个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少50个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少60个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少70个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少80个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少90个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的至少100个核苷酸的序列。在实施方案中, 标志物RNA包含与SEQ ID NO:203-499或其片段互补的约50个核苷酸。在实施方案中, 标志物RNA是与SEQ ID NO:203-499至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的序列。在实施方案中, 标志物RNA具有与SEQ ID NO:203-499的互补物至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的序列。

[0079] 在实施方案中, 标志物RNA是如表3或表4中列出的RNA或其片段。在实施方案中, 标志物RNA是表3或表4中列出的RNA的同源物。本文中提供的标志物RNA通过指代个别标志物RNA的相应核酸序列的登录号来鉴定。因此, 本领域普通技术人员将立即识别本文中提供的标志物RNA的序列。

[0080] 在公开的方法的一些实例中, 当评估生物标志物的表达水平时, 将该水平与生物标志物的对照表达水平进行比较。对照水平是指在疾病或疾病状态的选择阶段或在不存在特定变量如治疗剂的情况下来自缺乏疾病(例如LPA相关疾病)的样品或受试者的特定生物标志物的表达水平。或者, 对照水平包含已知量的生物标志物。此类已知量与在疾病或疾病状态的选定阶段, 或在不存在特定变量(如治疗剂)的情况下缺乏疾病的受试者的平均水平相关。对照水平还包括来自如本文中描述的一个或多个选定样品或受试者的一种或多种生物标志物的表达水平。例如, 对照水平包括来自不患有疾病(例如LPA相关疾病)的受试者的样品中的一种或多种生物标志物的表达水平的评估, 处于疾病(例如, LPA相关疾病)进展的

选定阶段,或尚未接受疾病治疗。另一个示例性对照水平包括对从没有疾病,处于疾病进展的选定阶段或未接受疾病治疗的多个受试者采集的样品中的一种或多种生物标志物的表达水平的评估。

[0081] 当对照水平包括在不存在治疗剂的情况下样品或受试者中的一种或多种生物标志物的表达水平,对照样品或受试者任选是在用治疗剂治疗之前或之后测试的相同样品或受试者或者是在不存在治疗剂的情况下选择的样品或受试者。或者,对照水平是从没有特定疾病的受试者的数量计算的平均表达水平。对照水平还包括本领域中已知的已知对照水平或值。

[0082] 在一个具体实例中,生物标志物是蛋白质或蛋白质组合,其在受试者或样品中的表达水平指示LPA相关疾病或LPA相关疾病活性。与对照水平相比,生物标志物或多种生物标志物的组合的表达水平可以增加或降低。例如,与较早时间点的相同受试者的表达水平相比,如本文中提供的生物标志物或多种生物标志物的组合的表达水平可以在受试者中增加或减少。因此,如本文中提供的生物标志物的表达水平可以指示特定的疾病阶段。或者,生物标志物可指示治疗的功效。换言之,生物标志物的表达水平可以指示患者是否对治疗有反应。生物标志物可以进一步指示疾病的活性,其中疾病的活性指在疾病过程中一种或多种生物标志物表达水平的变化。

[0083] 术语“激动剂”、“活化剂”、“上调剂”等是指能够可检测地增加给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在激动剂的情况下的对照相比,激动剂可以增加表达或活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性是在不存在激动剂的情况下的表达或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更高。

[0084] 术语“抑制剂”、“阻抑物”或“拮抗剂”或“下调剂”可互换地指能够可检测地降低给定基因或蛋白质的表达或活性的物质。与不存在拮抗剂的情况下对照相比,拮抗剂可以降低表达或活性10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在某些情况下,表达或活性是在不存在拮抗剂的情况下的表达或活性的1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或更低。

[0085] II. 方法

[0086] 本文中特别提供了用于诊断LPA相关疾病以及评估LPA相关疾病的进展、活动性和治疗的生物标志物(例如蛋白质生物标志物, RNA生物标志物)。本文中进一步提供了用于改善LPA相关疾病的治疗靶标和包含与标志物蛋白质结合剂(例如抗体)结合的LPA相关生物标志物的组合物。

[0087] 在一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法。所述方法包括从所述受试者获得生物样品,和测定所述生物样品中的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0088] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法。方法包括(i)从所述受试者获得生物样品;和(ii)测定所述生物样品中的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0089] 在实施方案中,测定包括(a)在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物蛋白质

与标志物蛋白质结合剂接触,从而形成疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂包含可检测部分。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂包含捕获部分。在实施方案中,捕获部分是可裂解捕获部分。在实施方案中,检测包括使所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。在实施方案中,检测进一步包括(1)使所述捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(2)从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。在实施方案中,检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。在实施方案中,检测进一步包括(3)从所述裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述标志物蛋白质结合剂;从而形成释放的标志物蛋白质结合剂;和(4)测定所述释放的标志物蛋白质结合剂的量。

[0090] 在实施方案中,方法包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。可以对选择的受试者治疗LPA相关疾病。在一些实施方案中,不对受试者治疗LPA相关疾病。受试者可以是参与临床试验的多个受试者的部分。其中受试者是临床试验的一部分,所述选择至少部分基于如本文中提供的表达水平的测定。

[0091] LPA相关疾病标志物蛋白是可用于鉴定、预测或监测受试者或样品中LPA相关疾病或其缺乏或LPA相关疾病的疗法的生物标志物蛋白。本领域普通技术人员将立即认识到,测定本文中描述的LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关标志物RNA的表达水平包括测定样品(例如患者生物样品,如血液来源的生物样品)中的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA的水平。因此,在一些实施方案中,测定多种LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。其中测定多种LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平,测定至少两种(例如3、4、5、6、7、8、9、10等)LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA的水平,并且至少两种LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA是独立不同的。

[0092] 在一些实施方案中,LPA相关疾病是纤维化肺疾病。在实施方案中,纤维化性疾病是特发性肺纤维化或家族性间质性肺炎。在实施方案中,纤维化肺疾病是特发性肺纤维化的进行性形式。在其它实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白是进行性纤维化肺疾病标志物蛋白质或进行性纤维化肺疾病标志物RNA。进行性纤维化肺疾病标志物蛋白或RNA是指示患有或有形成进行性纤维化肺疾病(例如,纤维化肺疾病的进行性形式)的风险的纤维化肺疾病患者的生物标志物蛋白质或RNA。因此,在一些实施方案中,受试者具有或有形成进行性纤维化肺疾病的风险。在其它实施方案中,进行性纤维化性肺疾病是特发性肺纤维化。进行性纤维化肺疾病是下述疾病,其中某些临床或生理参数在疾病过程中下降。测定纤维化肺疾病进展的常用参数包括例如呼吸量度,例如用力呼气量(FEV1)、肺活量(VC)、用力肺活量(FVC)、FEV1/FVC和一氧化碳扩散能力(DL_{CO})。例如,与对照水平相比显示FVC下降5%的纤维化肺疾病患者可以被认为是进行性纤维化肺病患者。对照水平可以是在纤维化肺疾病的较早阶段测量的相同患者的FVC或缺乏纤维化肺疾病的许多受试者计算的FVC。因此,在一些实施方案中,进行性纤维化肺疾病患者的FVC比对照水平小至少5%。

[0093] 在实施方案中,生物样品是受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品

或唾液来源的生物样品。在实施方案中,血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0094] 本文中提供的方法,包括其实施方案,还包括治疗受试者的LPA相关疾病。如上文所述,测定一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0095] SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平可以在LPA相关疾病患者中增加或降低。SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平可以在LPA相关疾病患者中增加或降低。在一些实施方案中,SEQ ID NO:1-202的一个或多个LPA相关疾病标志物蛋白质是增加的。在一些实施方案中,SEQ ID NO:1-202的一个或多个LPA相关疾病标志物蛋白质是减少的。在一些实施方案中,SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA是增加的。在一些实施方案中,SEQ ID NO:203-499的一个或多个LPA相关疾病标志物RNA是减少的。在实施方案中,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白的表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白的表达水平相对于标准对照降低。在实施方案中,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平相对于标准对照降低。

[0096] 用于具有如本文中(例如表1、2、3、4或5中)公开的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白或LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平的LPA相关疾病患者的治疗方案可以是向患者施用有效量的影响一种或多种增加或减少的生物标志物蛋白或生物标志物RNA表达水平的调节剂。因此,在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用有效量的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂的调节剂。在实施方案中,所述方法包括向受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂的调节剂。在实施方案中,调节剂是拮抗剂。在实施方案中,拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,调节剂是激动剂。在实施方案中,激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平相对于标准对照降低。在实施方案中,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平相对于标准对照降低。在实施方案中,该方法包括向受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0097] 本文中提供的方法可以包括用一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白的调节剂和纤维化肺疾病治疗对LPA相关疾病患者的联合治疗。因此,方法包括向受试者施用有效量的另外的治疗剂。示例性的治疗剂包括但不限于选自以下的药剂:类固醇(包括但不限于泼尼松龙),细胞毒剂(包括但不限于硫唑嘌呤和环磷酰胺)、巴多索仑(bardoxolone)、LPA激动剂(包括但不限于AM152);Torisel(坦西莫司(temsirrolimus));PI3K抑制剂;穿透素(pentraxin)或血清淀粉样蛋白P(包括但不限于穿透素-2(PTX-2或PRM-151));MEK抑制剂(包括但不限于ARRY-162和ARRY-300);p38抑制剂;PAI-1抑制剂(包括但不限于Tiplaxtinin);降低转化生长因子- β (TGF- β)活性的药剂(包括但不限于GC-1008(Genzyme/MedImmune);乐地单抗(lerdelimumab)(CAT-152;Trabio,Cambridge Antibody);美替木单

抗 (metelimumab) (CAT-192, Cambridge Antibody); LY-2157299 (Eli Lilly); ACU-HTR-028 (Opko Health)), 包括靶向一种或多种TGF- β 同种型的抗体, TGF- β 受体激酶TGFBR1 (ALK5) 和TGFBR2的抑制剂, 以及受体后信号传导途径的调节剂; 趋化因子受体信号传导; 内皮素 (endothelin) 受体拮抗剂, 包括靶向内皮素受体A和B两者的抑制剂和选择性靶向内皮素受体A的那些抑制剂 (包括但不限于安立生坦 (ambrisentan); 阿伏生坦 (avosentan); 波生坦 (bosentan); 克拉生坦 (clazosentan); 达卢生坦 (darusentan); BQ-153; FR-139317, L-744453; 马西替坦 (macitentan); PD-145065; PD-156252; PD163610; PS-433540; S-0139; 西他生坦钠 (sitaxentan sodium); TBC-3711; 齐柏坦 (zibotentan)); 降低结缔组织生长因子 (CTGF) 活性的药剂 (包括但不限于FG-3019, FibroGen), 并且包括其它CTGF中和抗体; 基质金属蛋白酶 (MMP) 抑制剂 (包括但不限于MMPI-12、PUP-1和三氟乙酸替加泊肽 (tigapotide triflutate)); 降低表皮生长因子受体 (EGFR) 活性的药剂, 包括但不限于厄洛替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、BMS-690514、西妥昔单抗 (cetuximab)、靶向EGF受体的抗体、EGF受体激酶抑制剂和受体后信号通路调节剂; 降低血小板源性生长因子 (PDGF) 活性的药剂 (包括但不限于甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate) (Novartis)), 并且还包括PDGF中和抗体、靶向PDGF受体 (PDGFR) 的抗体、PDGFR激酶活性抑制剂和后受体信号途径; 降低血管内皮生长因子 (VEGF) 活性的药剂 (包括但不限于阿西替尼 (axitinib)、贝伐单抗 (bevacizumab)、BIBF-1120、CDP-791、CT-322、IMC-18F1、PTC-299和雷莫芦单抗 (ramucirumab)), 并且还包括VEGF中和抗体, 靶向VEGF受体1 (VEGFR1, Flt-1) 和VEGF受体2 (VEGFR2, KDR) 的抗体, 中和VEGF的VEGFR1的可溶形式 (sFlt) 及其衍生物, 以及VEGF受体激酶活性的抑制剂; 多受体激酶抑制剂, 如BIBF-1120, 其抑制血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板源性生长因子的受体激酶; 干扰整联蛋白功能的药剂 (包括但不限于STX-100和IMGN-388), 并且还包括整联蛋白靶向抗体; 干扰IL-4 (包括但不限于AER-001、AMG-317、APG-201和sIL-4R α) 和IL-13 (包括但不限于AER-001、AMG-317、anrukinzumab、CAT-354、cintredekin besudotox、MK-6105、QAX-576、SB-313、SL-102和TNX-650) 的促纤维化活性的药剂, 并且还包括针对任一种细胞因子的中和抗体, 靶向IL-4受体或IL-13受体的抗体, 据报道结合和中和IL-4和IL-13两者的IL-4受体的可溶形式或其衍生物, 包括整个或部分IL-13和毒素特别是假单胞菌内毒素的嵌合蛋白, 通过JAK-STAT激酶途径的信号传导; 干扰上皮间质转化的药剂, 包括mTor抑制剂 (包括但不限于AP-23573或雷帕霉素 (rapamycin)); 降低铜水平的药剂, 如四硫钼酸盐; 减少氧化应激的药剂, 包括N-乙酰半胱氨酸和四硫钼酸盐; 和干扰素 γ 、磷酸二酯酶4 (PDE4) 抑制剂 (包括但不限于罗氟司特 (Roflumilast)); 磷酸二酯酶5 (PDE5) 抑制剂 (包括但不限于米罗那非 (mirodenafil)、PF-4480682、柠檬酸西地那非 (sildenafil citrate)、SLx-2101、他达拉非 (tadalafil)、乌地那非 (udenafil)、UK-369003、伐地那非 (vardenafil) 和扎普司特 (zaprinast)) 或花生四烯酸途径的修饰剂, 包括环加氧酶和5-脂氧合酶 (5-lipoxygenase) 抑制剂 (包括但不限于齐留通 (Zileuton)), 减少组织重塑或纤维化的化合物, 包括脯氨酰水解酶抑制剂 (包括但不限于1016548、CG-0089、FG-2216、FG-4497、FG-5615、FG-6513、菲布他丁A (fibrostatin A) (Takeda)、鲁非罗尼 (lufironil)、P-1894B和沙非罗尼 (safironil)) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) - γ 激动剂 (包括但不限于吡格列酮 (pioglitazone) 和罗格列酮 (rosiglitazone)) 及其组合。在一些实施方案中, 治疗剂是抗纤维化药物。在一些实施方案

中,治疗剂是特发性肺纤维化药物。在其它实施方案中,特发性肺纤维化药物是粘液溶解药物。

[0098] 在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:183或SEQ ID NO:185。

[0099] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法。所述方法包括从所述受试者获得生物样品,和测定所述生物样品中的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0100] 在另一个方面,提供了在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法。方法包括(i)从所述受试者获得生物样品;和(ii)测定所述生物样品中的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0101] 对于测定LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法,测定可以包括(a)在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物RNA与标志物RNA结合剂接触,从而形成疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物RNA-结合剂复合物。在实施方案中,标志物RNA结合剂包含可检测部分。在实施方案中,标志物RNA结合剂包含捕获部分。在实施方案中,捕获部分是可裂解捕获部分。在实施方案中,检测包括使所述疾病标志物RNA-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物。在实施方案中,检测包括(1)使所述捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(2)从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物。在实施方案中,检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物。在实施方案中,检测包括(3)从所述裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述标志物RNA结合剂;从而形成释放的标志物RNA结合剂;和(4)测定所述释放的标志物RNA结合剂的量。

[0102] 在实施方案中,方法包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。在实施方案中,生物样品是受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。在实施方案中,血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0103] 在实施方案中,方法进一步包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。在实施方案中,调节剂是拮抗剂。在实施方案中,拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照升高。在实施方案中,调节剂是拮抗剂。在实施方案中,拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照降低。在实施方案

中,SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照降低。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0104] 在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:396、SEQ ID NO:417、SEQ ID NO:432或SEQ ID NO:448。

[0105] 在另一个方面,测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0106] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。以及(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0107] 在实施方案中,方法包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。在实施方案中,从所述受试者的生物样品检测表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平。在实施方案中,从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平。在实施方案中,生物样品是受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。在实施方案中,血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。在实施方案中,所述方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。在实施方案中,调节剂是拮抗剂。在实施方案中,拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,调节剂是激动剂。在实施方案中,激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0108] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或表3或表4中列出的相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0109] 在另一个方面,提供了测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法。方法包括(i)检测受试者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。以及(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0110] 在实施方案中,方法包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。在实施方案中,从所述受试者的生物样品检测表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平。在实施方案中,从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平。在实施方案中,生物样品是受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。在实施方案中,血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。在实施方案中,调节剂是拮抗剂。在实施方案中,拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,调节剂是激动剂。在实施方案中,激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。在实施方案中,方法包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0111] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平。(iii)将表1或表2中列出的蛋白质的所述第二表达水平与表1或表2中列出的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0112] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平。(iii)将SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第二表达水平与SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0113] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第二表达水平。(iii)将表3或表4中列出的RNA的所述第二表达水平与表3或表4中列出的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0114] 在另一个方面,提供了测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平。(iii)将SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第二表达水平与SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0115] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险

的方法。方法包括 (i) 检测LPA相关疾病患者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险。(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0116] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0117] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 检测LPA相关疾病患者中的表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险。(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0118] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。(ii) 相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii) 至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0119] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 在第一时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平。(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平。(iii) 将表1或表2中列出的蛋白质的所述第二表达水平与表1或表2中列出的蛋白质的所述第一表达水平比较,其中当表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平不同于表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平时,患者有LPA相关疾病进展的风险。

[0120] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平。(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平。(iii) 将SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第二表达水平与SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第一表达水平比较,其中当SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平不同于SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平时,患者有LPA相关疾病进展的风险。^T

[0121] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括 (i) 在第一时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第一表达水平。(ii) 在第二时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第二表达水平。(iii) 将表3或表4中列出的RNA的所述第二表达水平与表3或表4中列出的RNA的所述第一表达水

平比较,其中当表3或表4中列出的RNA的第二表达水平不同于表3或表4中列出的RNA的第一表达水平时,患者有LPA相关疾病进展的风险。

[0122] 在另一个方面,提供了测定LPA相关疾病患者是否有LPA相关疾病进展的风险的方法。方法包括(i)在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平。(ii)在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平。(iii)将SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第二表达水平与SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第一表达水平比较,其中当SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平不同于SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平时,患者有LPA相关疾病进展的风险。

[0123] 有LPA相关疾病进展的风险的患者可以在步骤(i)中的测定前已经接受LPA相关疾病的治疗。在有LPA相关疾病进展的风险的患者在步骤(i)中的测定前已经接受LPA相关疾病的治疗的情况下,可以在步骤(i)中的测定后且在步骤(ii)中的测定前改变治疗。或者,有LPA相关疾病进展的风险的患者可以在步骤(i)中的测定前尚未接受LPA相关疾病的治疗。在有LPA相关疾病进展的风险的患者可以在步骤(i)中的测定前尚未接受LPA相关疾病的治疗的情况下,患者可以在步骤(i)中的测定后接受治疗。因此,在一些实施方案中,方法包括在步骤(i)中的测定后施用LPA相关疾病治疗。在一些实施方案中,方法进一步包括基于比较,测定患者中的LPA相关疾病的进展速率。

[0124] 在实施方案中,测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质或SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平和SEQ ID NO:1-202的蛋白质或SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平包括相对于从患者中的标准基因表达的蛋白质或RNA标准化SEQ ID NO:1-202的蛋白质或SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平和SEQ ID NO:1-202的蛋白质或SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平。在一些进一步的实施方案中,标准基因是所谓的持家基因,如本领域中通常已知的,如GAPDH或 β -肌动蛋白。在实施方案中,标准基因是非差异表达的。在标准基因无差异表达的情况下,标准基因的表达水平在疾病的时间过程中保持不变。在一些实施方案中,从受试者的第一生物样品检测第一表达水平,并从受试者的第二生物样品检测第二表达水平。在一些实施方案中,第一生物样品是第一体液样品,第二生物样品是第二体液样品。

[0125] III. 治疗方法

[0126] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括向受试者施用有效量的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗受试者中的LPA相关疾病。

[0127] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括向受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗受试者中的LPA相关疾病。

[0128] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括向受试者施用有效量的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗受试者中的LPA相关疾病。

[0129] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括向受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗受试者中的LPA相关疾病。

[0130] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准水平,测定受试者是否表达表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平。(ii)当相对于所述标准对照发现表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0131] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准水平,测定受试者是否表达SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平。以及(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0132] 在一些实施方案中,相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节包括测定表达水平相对于其它LPA相关疾病患者是升高还是抑制的。因此,如本文中提及的标准对照可以包括或者可以是从小LPA相关疾病患者的群体收集的平均值。在其它实施方案中,标准对照是从正常患者的群体收集的平均值。

[0133] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准水平,测定受试者是否表达表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平。(ii)当相对于所述标准对照发现表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0134] 在另一个方面,提供了在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法。方法包括(i)相对于标准水平,测定受试者是否表达SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平。以及(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0135] IV. 试剂盒和组合物

[0136] 本发明提供了用于检测受试者中LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA或其片段的试剂盒。该试剂盒可以供个人使用或提供给医疗专业人员。试剂盒可以是用于诊断或预后和LPA相关疾病,或用于监测疾病的进展或治疗的功效的试剂盒。

[0137] 在一个方面,提供试剂盒。试剂盒包括(a)标志物蛋白质结合剂,所述标志物蛋白质结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品(例如全血、血清或血浆)内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段。和(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物蛋白质结合剂对所述物质的结合。

[0138] 在另一个方面,提供试剂盒。试剂盒包括(a)标志物RNA结合剂,所述标志物RNA结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段。和(b)

检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物RNA结合剂对所述物质的结合。

[0139] 本文中提供的试剂盒还可以包括实施检测测定法必需的测定容器(管)、缓冲液或酶。在实施方案中,所述试剂盒还包括用于从受试者收集样品的样品收集装置。在实施方案中,人受试者具有LPA相关疾病。

[0140] 在实施方案中,试剂盒包含检查超过一种LPA相关疾病标志物蛋白质或RNA或其片段的组分。例如,试剂盒可以包含超过一种标志物蛋白质结合剂或标志物RNA结合剂,其能够结合SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段或SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA或其片段。在实施方案中,试剂盒包含多种标志物蛋白质结合剂或多种标志物RNA结合剂。在试剂盒包含多种标志物蛋白质结合剂或标志物RNA结合剂的情况下,检出多种LPA相关疾病标志物蛋白质或RNA或其片段(例如SEQ ID NO:1-202或SEQ ID NO:203-499)。

[0141] 试剂盒通常将包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶、注射器或其它容器装置,其中可以以适当反应或等分取样测试剂。试剂盒还可以包括用于比较结果的组分,如合适的对照样品,例如阳性和/或阴性对照。试剂盒还可以包括用于收集和/或保持来自受试者的样品的收集装置。收集装置可以包括无菌拭子或针(用于收集血液)和/或无菌管(例如,用于保持拭子或体液样品)。

[0142] 在另一个方面,提供了体外复合物。复合物包含与SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取LPA相关疾病标志物蛋白质。

[0143] 在另一个方面,提供了体外复合物。复合物包含与SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取LPA相关疾病标志物RNA。

[0144] V. 检测方法

[0145] 本文中提供的方法包括测定(检测)LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段或LPA相关疾病标志物RNA或其片段的表达水平的步骤。用于检测和鉴定蛋白质或RNA及其与其它蛋白质或核酸分子的相互作用的方法涉及本领域技术内的常规分子生物学、微生物学和重组DNA技术。此类技术在文献中完全解释(参见例如Sambrook,Fritsch&Maniatis,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版1989,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Animal Cell Culture,R.I.Freshney编,1986)。

[0146] 如本文中提供,“测定蛋白质的表达水平”、“测定蛋白质表达的水平”、“测定RNA的表达水平”或“测定RNA表达的水平”包括本领域中公知的方法和技术。例如,用于表达谱型分析的捕获阵列可以用于测定蛋白质或RNA的表达水平。捕获阵列采用高亲和力捕获试剂,如常规抗体、单域、工程化支架、肽、核酸适体或互补核酸(例如RNA或DNA),以高通量方式结合和检测特异性靶配体。抗体阵列具有需要的特异性特性和可接受的背景,并且一些可商购(BD Biosciences, San Jose, CA; Clontech, Mountain View, CA; BioRad; Sigma, St. Louis, MO)。通过常规免疫(多克隆血清和杂交瘤),或作为在从噬菌体或核糖体展示文库(Cambridge Antibody Technology, Cambridge, UK; Biolnvent, Lund, Sweden; Affitech, Walnut Creek, CA; Biosite, San Diego, CA)选择后通常在大肠杆菌(E.coli)中表达的重组片段制备用于捕获阵列的抗体。除常规抗体外,任选地,Fab和scFv片段、来自骆驼

(camelids)的单V域或工程化人等同物(Domantis,Waltham,MA)可用于阵列。

[0147] 术语支架是指蛋白质的配体结合域,其被工程化为能够结合具有特异性和亲和力的抗体样特性的多种靶分子的多个变体。变体以遗传文库形式产生,并通过噬菌体、细菌或核糖体展示针对个体靶标进行选择。此类配体结合支架或框架包括基于金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)蛋白A的亲抗体(Affibody,Bromma,Sweden)、基于纤连蛋白的Trinectins(Phylos,Lexington,MA)和基于脂笼蛋白结构的Anticalin(Pieris Proteolab,Freising-Weihenstephan,Germany)。这些以与抗体类似的方式用于捕获阵列,并且具有稳固性和易于生产的优点。

[0148] 非蛋白质捕获分子,特别是以高特异性和亲和力结合蛋白质配体的核酸适体,也用于阵列(SomaLogic,Boulder,CO)。通过Selex™程序(SomaLogic,Boulder,CO)从寡核苷酸文库中选择适体,并通过共价连接,通过掺入溴化脱氧尿苷和UV活化交联(光适体)增强它们与蛋白质的相互作用。由于特定的空间需求,与配体的光交联降低了适体的交叉反应性。适体具有通过自动化寡核苷酸合成容易生产和DNA的稳定性和稳固性的优点;在光适体阵列上,通用荧光蛋白染料用于检测结合。其它非蛋白质捕获分子包括能够与标志物RNA杂交的互补核酸分子(例如,RNA、DNA)。在实施方案中,互补核酸分子附着于可检测部分。

[0149] 直接或间接(例如经由二抗)检测与抗体阵列结合的蛋白质分析物。直接标记用于比较具有不同颜色的不同样品。在可获得针对相同蛋白质配体的抗体对的情况下,夹心免疫测定法提供高特异性和灵敏性,因此是低丰度蛋白如细胞因子的选择方法;它们还提供检测蛋白质修饰的可能性。无标记检测方法,包括质谱术、表面等离子共振和原子力显微镜,避免配体的改变。从任何方法需要的是最佳灵敏度和特异性,具有低背景以给出高信噪比。由于分析物浓度覆盖宽范围,灵敏度必须适当调整。样品的系列稀释或使用不同亲和力的抗体是这个问题的解决方案。感兴趣的蛋白质常常是体液和提取物中低浓度的那些,需要在pg范围或更低中检测,如细胞中的细胞因子或低表达产物。

[0150] 捕获分子阵列的备选是通过分子打印技术制备的,其中肽(例如来自蛋白质的C端区域)用作模板,以在可聚合基质中产生结构上互补的序列特异性空腔;然后,空腔可以特异性地捕获(变性)具有合适的一级氨基酸序列的蛋白质(ProteinPrint™,Aspira Biosystems,Burlingame,CA)。

[0151] 在诊断上和表达谱型分析中有用的另一种方法是ProteinChip®阵列(Ciphergen,Fremont,CA),其中固相层析表面结合来自混合物如血浆或肿瘤提取物的具有相似电荷或疏水性特征的蛋白质,并且SELDI-TOF质谱法用于检测保留的蛋白质。

[0152] 已经通过固定大量纯化的蛋白质构建大规模功能性芯片,并用于测定一大批的生物化学功能,如蛋白质与其它蛋白质的相互作用、药物-靶标相互作用、酶-底物等。通常,它们需要表达文库,克隆到大肠杆菌、酵母或类似物中,然后从其中纯化表达的蛋白质,例如经由His标签并固定。无细胞蛋白质转录/翻译是合成在细菌或其它体内系统中不表达的蛋白质的可行备选。

[0153] 在实施方案中,测定(检测)如本文中提供的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段的表达水平包括使LPA相关疾病标志物蛋白质与标志物蛋白质结合剂接触。如本文中提供,“标志物蛋白质结合剂”指能够结合LPA相关疾病标志物蛋白质的物质。标志物蛋白质结合剂可以是核酸或蛋白质。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂是适体。在实施方案中,标志

物蛋白质结合剂是肽。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂是小分子。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂是抗体。在实施方案中,使LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段与生物样品(例如,全血、血清或血浆)中的标志物蛋白质结合剂接触。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂包括可检测部分。在实施方案中,可检测部分是荧光部分。在实施方案中,标志物蛋白质结合剂包括捕获部分。“捕获部分”是指蛋白质或核酸,其通过接头或化学键共价连接或非共价附着于标志物蛋白质结合剂,并且能够与捕获剂相互作用。可用于本文中提供的方法的捕获部分的实例是生物素。在实施方案中,捕获部分是生物素。在实施方案中,捕获部分是可裂解捕获部分。在实施方案中,捕获部分是光可裂解生物素。

[0154] 在实施方案中,测定(检测)如本文中提供的LPA相关疾病标志物RNA或其片段的表达水平包括使LPA相关疾病标志物RNA与标志物RNA结合剂接触。如本文中提供,“标志物RNA结合剂”指能够结合LPA相关疾病标志物RNA的物质。标志物RNA结合剂可以是核酸或蛋白质。在实施方案中,标志物RNA结合剂是适体。在实施方案中,标志物RNA结合剂是肽。在实施方案中,标志物RNA结合剂是小分子。在实施方案中,标志物RNA结合剂是抗体。在实施方案中,使LPA相关疾病标志物RNA或其片段与生物样品(例如,全血、血清或血浆)中的标志物RNA结合剂接触。在实施方案中,标志物RNA结合剂包括可检测部分。在实施方案中,可检测部分是荧光部分。在实施方案中,标志物RNA结合剂包括捕获部分。“捕获部分”是指蛋白质或核酸,其通过接头或化学键共价连接或非共价附着于标志物RNA结合剂,并且能够与捕获剂相互作用。可用于本文中提供的方法的捕获部分的实例是生物素。在实施方案中,捕获部分是生物素。在实施方案中,捕获部分是可裂解捕获部分。在实施方案中,捕获部分是光可裂解生物素。

[0155] 如本文中提供,“捕获剂”是指能够结合捕获部分的药剂。捕获部分和捕获剂之间的相互作用可以是高亲和力相互作用,其中捕获部分和捕获剂彼此结合(例如,生物素、链霉亲和素)。可用于本文中提供的方法的捕获剂的实例是链霉亲和素包被的珠。在实施方案中,捕获剂是链霉亲和素包被的珠。不受限制,本领域中已知的任何合适的亲和力结合对可以用作本文中提供的方法中的捕获部分和捕获剂。例如,捕获部分可以是抗体,而捕获剂可以是抗原包被的珠。在实施方案中,捕获部分是生物素,而捕获剂是链霉亲和素包被的珠。

[0156] 标志物蛋白质结合剂可以通过离子、范德华、静电或氢键非共价结合到LPA相关疾病标志物蛋白质。在标志物蛋白质结合剂结合到LPA相关疾病标志物蛋白质时,形成疾病标志物-蛋白质结合剂复合物。本文中提供的方法,包括其实施方案,包括检测疾病标志物-蛋白质结合剂复合物,从而测定生物样品中LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段的表达水平。因此,在实施方案中,测定包括(a)使LPA相关疾病标志物蛋白质与生物样品中的标志物蛋白质结合剂接触,从而形成疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。可以通过使疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与如上所述的捕获剂(例如链霉亲和素包被的珠)接触,将疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与样品和其中包含的未结合的组分分离。因此,在实施方案中,检测包括使疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。可以清洗捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物以除去任何未结合的成分。

[0157] 标志物RNA结合剂可以通过离子、范德华、静电或氢键非共价结合到LPA相关疾病标志物RNA。在标志物RNA结合剂结合到LPA相关疾病标志物RNA时,形成疾病标志物-RNA-结

合剂复合物。本文中提供的方法,包括其实施方案,包括检测疾病标志物-RNA-结合剂复合物,从而测定生物样品中LPA相关疾病标志物RNA或其片段的表达水平。因此,在实施方案中,测定包括(a)使LPA相关疾病标志物RNA与生物样品中的标志物RNA结合剂接触,从而形成疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物RNA-结合剂复合物。可以通过使疾病标志物RNA-结合剂复合物与如上所述的捕获剂(例如链霉亲和素包被的珠)接触,将疾病标志物RNA-结合剂复合物与样品和其中包含的未结合的组分分离。因此,在实施方案中,检测包括使疾病标志物RNA-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物。可以清洗捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物以除去任何未结合的成分。

[0158] 对于本文中提供的方法,可以使LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段或LPA相关疾病标志物RNA与标签化部分接触。如本文中提供,“标签化部分”是能够非共价结合LPA相关疾病标志物蛋白质或RNA或其片段的组合物。在实施方案中,标签化部分是生物素。在与LPA相关疾病标志物蛋白质或RNA或其片段结合时,标签化部分可以通过与标签剂(例如链霉亲和素)的高亲和力相互作用结合。在实施方案中,在形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物之后,使LPA相关疾病标志物蛋白质或RNA或其片段与标签化部分接触。在实施方案中,在形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物之前,使LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段与标签化部分接触。在实施方案中,在形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物同时,使LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段与标签化部分接触。在实施方案中,检测还包括(1)使捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(2)从生物样品分离加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0159] 一旦加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与生物样品分离,捕获部分(例如,光可裂解生物素)和捕获剂(例如,链霉亲和素包被的珠)之间的相互作用被逆转(例如经由裂解光可裂解生物素),并且形成裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物包括与标志物蛋白质结合剂和标签化部分结合的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段。因此,在实施方案中,检测还包括在步骤(2)的分离后分离捕获结合剂与加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物,从而形成裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0160] 可以使裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与标签剂(例如,链霉亲和素包被的珠)接触,并且与LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段结合的标签化部分(例如,生物素)可以与标签剂形成高亲和性相互作用。可以通过标签剂(例如,链霉亲和素包被的珠)捕获裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物,并且随后可以从裂解的疾病标志物中分离(例如,通过亲和层析洗脱)标志物蛋白质结合剂复合物。一旦标志物蛋白质结合剂(例如,抗体)从裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物释放(分离),其可以使用本领域中已知的标准技术量化,以量化经标记的核酸分子(例如,与定制DNA微阵列的杂交)。因此,在实施方案中,检测进一步包括(3)将标志物蛋白质结合剂与裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离;从而形成释放的标志物蛋白质结合剂;和(4)测定释放的标志物蛋白质结合剂的量。

[0161] VI. 标志物蛋白质和RNA

[0162] 如本文中提供的LPA相关疾病标志物蛋白质和LPA相关疾病标志物RNA (例如,表1、2、3、4或5中列出) 适用于本文中所述的所有方法、试剂盒和组合物。对于本文中所述的方法、试剂盒和组合物,可以测定(检测)一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)至少一种LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20)的LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。当测定(检测)LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA的表达水平时,测定(检测)本文中提供的LPA相关疾病标志物蛋白质或LPA相关疾病标志物RNA中的任一种的组的表达水平。

[0163] 对于本文中所述的方法、试剂盒和组合物,可以测定(检测)一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质和一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)至少一种LPA相关疾病标志物蛋白质和至少一种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20种)LPA相关疾病标志物蛋白质和多种(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20种)LPA相关疾病标志物RNA。例如,可以与在表3或4中列出或SEQ ID NO: 203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA组合测定(检测)表1或2中列出或SEQ ID NO: 1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的组的表达水平。

[0164] 例如,可以在本文中提供的方法、试剂盒或组合物中测定(检测)表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的组的表达水平。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是CXCL3/CXCL2、PAI-1、ANGPT1、P41、GREM1、NID2、NET4、NXPH1、THBS1、TIMP-3、BASI、CAPG、CTAP-III、DDR2、IGFBP-2、MMP-1、MMP-9、NAP-2、CCL5或SERPINE2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是CXCL3/CXCL2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是PAI-1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是ANGPT1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是P41。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是GREM1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是NID2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是NET4。在实施方案中,NXPH1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是THBS1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是TIMP-3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是BASI。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是CAPG。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是CTAP-III。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是DDR2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是IGFBP-2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是MMP-1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是MMP-9。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是NAP-2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是CCL5。在实施方案中,LPA相关疾病标志物蛋白质是SERPINE2。

[0165] 在实施方案中,测定(检测)CXCL3/CXCL2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)PAI-1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)ANGPT1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)P41和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-

202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)GREM1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)NID2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)NET4和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)NXPH1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0166] 在实施方案中,测定(检测)THBS1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)TIMP-3和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)BASI和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CAPG和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CTAP-III和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)DDR2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0167] 在实施方案中,测定(检测)IGFBP-2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)MMP-1和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)MMP-9和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)NAP-2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CCL5和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。在实施方案中,测定(检测)SERPINE2和如本文中提供(例如表1或2中列出或SEQ ID NO:1-202)的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0168] 例如,可以在本文中提供的方法、试剂盒或组合物中测定(检测)表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的组的表达水平。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是CYR61、KRTAP1-5、DKK1、MCP-1/CCL-2、HBEGF、CTGF、KPRP、IL6TNFAIP3、KRTAP4-12、BIRC3、MIR218-1、VGLL3、IER3、GPR37、DUSP1、EFNB2、HAS2、PDCD1LG2、SERPINB2、UGCG、CHIC2、PTX3、CNST或TXNIP。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是CYR61。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是KRTAP1-5。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是DKK1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是MCP-1/CCL-2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是HBEGF。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是CTGF。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是KPRP。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是IL6TNFAIP3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是KRTAP4-12。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是BIRC3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是MIR218-1。

[0169] 在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是VGLL3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是IER3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是GPR37。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是DUSP1。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是EFNB2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是HAS2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是PDCD1LG2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是SERPINB2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是UGCG。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是CHIC2。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是PTX3。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是CNST。在实施方案中,LPA相关疾病标志物RNA是TXNIP。

[0170] 在实施方案中,测定(检测)CYR61和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)KRTAP1-5和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)DKK1和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)MCP-1/CCL-2和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0171] 在实施方案中,测定(检测)HBEGF和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CTGF和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)KPRP和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)IL6TNFAIP3和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)KRTAP4-12和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)BIRC3和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)MIR218-1和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0172] 在实施方案中,测定(检测)VGLL3和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)IER3和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)GPR37和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)DUSP1和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)EFNB2和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)HAS2和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)PDCD1LG2和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)SERPINB2和如本文中提供(例如

表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0173] 在实施方案中,测定(检测)UGCG和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CHIC2和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)PTX3和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)CNST F和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。在实施方案中,测定(检测)TXNIP和如本文中提供(例如表3或4中列出或SEQ ID NO:203-499)的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0174] VII.具体实施方案

[0175] 细胞中的LPA受体表达

[0176] 通过qRT-PCR在原代人成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞和周细胞中测定LPA受体1-6的表达。LPA1是成纤维细胞、上皮细胞和周细胞中最丰富表达的同型。LPA6是内皮细胞中占优势的同型,并且存在于所有测试的细胞类型中,而LPA2、LPA6在循环细胞中占优势(图1)。

[0177] 用于基因表达和分泌性蛋白分析的实验设计

[0178] 在Affymetrix Human Gene ST 2.0微阵列上对LPA诱导3小时后基因表达的变化进行谱型分析;差异表达基因通过ANOVA鉴定,FDR<0.05和倍数变化>1.2。使用MetaCore定义与差异表达的基因相关的过程网络。在基于适体的蛋白质组平台(1129种蛋白质)对LPA诱导24小时后的分泌性蛋白质表达的变化进行谱型分析;通过t检验鉴定差异表达蛋白质。

[0179] LPA诱导后的基因表达

[0180] 图4显示了在成纤维细胞和上皮细胞中1 μ M LPA诱导的比较。LPA诱导成纤维细胞和上皮细胞中基因表达的显著变化,如表3和4中所示。通过添加选择性LPA1受体拮抗剂广泛抑制变化。LPA诱导成纤维细胞和上皮细胞中的共同的和细胞特异性的基因表达变化两者,如表3和4中所示。LPA诱导的途径包括但不限于成纤维细胞和上皮细胞中的细胞骨架重塑和免疫应答,成纤维细胞中的细胞粘附,上皮细胞中的上皮-间质转化。LPA诱导的成纤维细胞和上皮细胞中的分泌性蛋白质表达的变化示于表1、2和5中。可以通过LPA1受体拮抗剂抑制变化。观察到几种LPA诱导的蛋白质,如与对照相比IPF患者的血浆中差异表达的(表5)。

[0181] LPA1在与纤维化相关的细胞(包括成纤维细胞、上皮细胞和周细胞)中显著表达。LPA6在内皮细胞中占优势,但存在于所有测试的细胞类型中。基因和分泌性蛋白表达的无偏表征鉴定共同的,以及细胞特异性的影响。LPA诱导的基因和蛋白质与参与纤维化的途径相关。几种也已经与IPF独立关联起来。用选择性LPA1受体拮抗剂的处理抑制LPA依赖性变化。

[0182] 用LPA处理细胞,DNA分离和表3和4中所示的标志物RNA的mRNA表达分析:

[0183] 从用LPA和/或LPA1抑制剂处理4小时的正常人肺成纤维细胞、人支气管上皮细胞和人肺泡上皮细胞中分离总RNA。一式三份进行测定每种处理条件。根据制造商的用法说明使用Ambion WT表达试剂盒制备后,在Affymetrix Human Gene ST Arrays 1.0和/或2.0上对样品进行谱型分析。

[0184] 表3和4中显示的标志物RNA的mRNA表达数据分析

[0185] 在Partek Genomics Suite (Partek, St. Louis, Missouri) 中进行数据标准化和所有后续分析。使用稳健性多阵列平均值 (Robust Multi-array Average, RMA) 算法对数据标准化。通过ANOVA及多重比较校正鉴定差异表达的基因, p值为FDR<0.05。没有严格应用倍数变化截留, 尽管鉴定的大多数的差异表达基因具有大于1.2的倍数变化。如果基因对于(1) LPA诱导和(2) 对用LPA1抑制剂治疗的响应是统计学显著的, 那么包括它们。

[0186] 蛋白质分析

[0187] 如下进行用LPA处理细胞, 分离上清液, 使用体质组 (soma panel) 分析分泌性蛋白质表达: 从用LPA和/或LPA1抑制剂处理24小时的正常人肺成纤维细胞、人支气管上皮细胞和人肺泡上皮细胞的体外培养物收集上清液。一式三份进行测定每种处理条件。使用广泛的基于适体的蛋白质组平台 (SomaLogic, Colorado, US) 对1129蛋白质进行谱型分析。简言之, 该技术使用含有化学修饰的核苷酸的DNA适体作为多重测定法中的高特异性蛋白结合试剂, 其将每种靶定蛋白的量转化为适体的相应定量。然后, 在微阵列平台上检测蛋白质质量, 并记录为相对荧光单位 (RFU)。

[0188] 在表1-5中, 通过目视检查个别点图, 鉴定表1、2和5中列出的差异表达的分泌性蛋白和表3和4中列出的差异表达的mRNA。

[0189] 细胞培养条件

[0190] 对于基因和蛋白质表达分析, 如由制造商推荐的那样培养原代成纤维细胞 (来自Lonza group LTD的NHLF产品#CC-2512) 和原代上皮细胞 (来自Lonza的NHBE产品#CC-2540; 来自Sciencell (USA, California) 的HPAEpiC产品#3200), 除非它们在胶原包被的平板上培养。作为诱导方案的一部分, 在用LPA刺激之前, 在低 (0.2或0.1%血清) 或无血清 (0%) 中饥饿过夜细胞。

[0191] VIII. 参考文献

[0192] 1. Shea BS and Tager AM. Pro Am Thorac Soc 2012.9 (3): 102-110。

[0193] 2. Swaney JS et al. BJP 2010.160: 1699-1713。

[0194] 3. Montesi SB et al. BMC Pulm Med 2014.14: 5。

[0195] 4. Tokumura A et al. Int J Med Sci 2009.6 (4): 168-176。

[0196] 5. Elsheikh E et al. Hepatology 2013.58 (S1): 92A-207A。

[0197] 6. Antoniou KM et al. Chest 2006.130 (4): 982-988。

[0198] 7. Takizawa H et al. Clin Exp Immunol 1997.107 (1): 175-181。

[0199] 8. Needleman BW et al. Arthr Rheumat 1992.35: 67-72。

[0200] 9. Collard HR et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2010.299 (1): L3-7。

[0201] 10. Suga M et al. Eur Resp J 1999.14 (2): 376-382。

[0202] 11. Caporali R et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004.21 (2): 111-118。

[0203] 12. Yanaba K et al. Ann Rheum Dis 2006.65 (1): 124-126。

[0204] 13. Choi ES et al. Am J Respir Crit Care Med 2004.170 (5): 508-515。

[0205] 14. Yamashita CM et al. Am J Pathol 2011.179 (4): 1733-45。

[0206] IX. 表

[0207] 表1:分泌性蛋白质

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响
1	41	P11171	2035	EPB41	上	下
2	激活蛋白 A	P08476	3624	INHBA	上	下
3	ADAM 9	Q13443	8754	ADAM9	上	下
4	ADAM12	O43184	8038	ADAM12		下
5	黄曲霉毒素 B1 醛还原酶	O43488	8574	AKR7A2		上
6	ALCAM	Q13740	214	ALCAM	上	下
7	酰化氨基酸水解酶-1	Q03154	95	ACY1	上	上
8	血管生成素	P03950	283	ANG	上	下
9	血管生成素-1	Q15389	284	ANGPT1	上	下
10	血管生成素-2	O15123	285	ANGPT2	下	上
11	血管他丁 (Angiostatin)	P00747	5340	PLG	下	
12	ANG4	Q9BY76	51129	ANGPTL4	上	
13	膜联蛋白 I	P04083	301	ANXA1	上	
14	Apo D	P05090	347	APOD		上
15	Apo E2	P02649	348	APOE	下	
16	Apo E3	P02649	348	APOE	下	
17	AREG	P15514	374	AREG	上	

[0208]

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响
18	ART	O00253	181	AGRP		上
19	ARTS1	Q9NZ08	51752	ERAP1	上	下
20	ASM3A	Q92484	10924	SMPDL3A	上	
21	ATS1	Q9UHI8	9510	ADAMTS1	下	上
22	B7-H1	Q9NZQ7	29126	CD274	上	下
23	BAS1	P35613	682	BSG	上	
24	BFL1	Q16548	597	BCL2A1	上	下
25	BGH3	Q15582	7045	TGFBI	上	下
26	BGN	P21810	633	BGN	上	下
27	骨蛋白聚糖 II	P07585	1634	DCN	上	下
28	BSSP4	Q9GZN4	64063	PRSS22	上	下
29	Clr	P00736	715	C1R		上
30	钙粘蛋白-2	P19022	1000	CDH2		上
[0209]	钙粒蛋白 B	P06702	6280	S100A9		上
32	CAPG	P40121	822	CAPG	上	上
33	碳酸酐酶 6	P23280	765	CA6		上
34	胱天蛋白酶-3	P42574	836	CASP3	上	上
35	组织蛋白酶 A	P10619	5476	CTSA	上	下
36	组织蛋白酶 H	P09668	1512	CTSH	上	下
37	组织蛋白酶 S	P25774	1520	CTSS	上	下
38	组织蛋白酶 V	O60911	1515	CTSL2	上	下
39	CATZ	Q9UBR2	1522	CTSZ	上	下
40	CK2-A1: B	P68400 P67870	1457 1460	CSNK2A1 CSNK2B	上	
41	Coactosin 样蛋白	Q14019	23406	COTL1		下
42	凝结因子 Xa	P00742	2159	F10	下	上
43	Cofilin-1	P23528	1072	CFL1	上	

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的 影响	LPAR1 抑制剂的 影响
44	COMMD7	Q86VX2	149951	COMMD7	上	
45	CRDL1	Q9BU40	91851	CHRD1	上	下
46	CRP	P02741	1401	CRP		下
47	CTAP-III	P02775	5473	PPBP	上	下
48	CXCL16 可溶	Q9H2A7	58191	CXCL16	上	
49	亲环蛋白 A	P62937	5478	PPIA	上	上
50	半胱氨酸 蛋白酶抑制 剂 (Cystatin) M	Q15828	1474	CST6	上	下
51	DAF	P08174	1604	CD55	上	下
52	DBNL	Q9UJU6	28988	DBNL	上	下
53	DcR3	O95407	8771	TNFRSF6 B	上	下
[0210]	DC-SIGN	Q9NNX6	30835	CD209		下
55	DERM	Q07507	1805	DPT	下	上
56	桥粒芯蛋白-1	Q02413	1828	DSG1		上
57	Discoidin 域受体 1	Q08345	780	DDR1	上	下
58	Discoidin 域受体 2	Q16832	4921	DDR2	上	下
59	DKK1	O94907	22943	DKK1	上	下
60	DKK3	Q9UBP4	27122	DKK3	上	下
61	Dkk-4	Q9UBT3	27121	DKK4	上	下
62	DLRB1	Q9NP97	83658	DYNLRB1		上
63	DPP2	Q9UHL4	29952	DPP7	上	下
64	eIF-5A-1	P63241	1984	EIF5A	下	上
65	弹力素 (Elafin)	P19957	5266	PI3	上	
66	EMR2	Q9UHX3	30817	EMR2	上	下
67	ENA-78	P42830	6374	CXCL5	上	下

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响
68	Endocan	Q9NQ30	11082	ESM1	上	下
69	内皮缩血管肽转化酶 1	P42892	1889	ECE1	上	下
70	嗜酸细胞活化趋化因子 (Eotaxin)	P51671	6356	CCL11	上	下
71	EPHA3	P29320	2042	EPHA3	上	下
72	EphB4	P54760	2050	EPHB4	上	
73	Ephrin-A5	P52803	1946	EFNA5	上	下
74	Ephrin-B3	Q15768	1949	EFNB3	上	下
75	EPI	O14944	2069	EREG	上	下
76	上皮细胞激酶	P29317	1969	EPHA2	上	下
77	FCAR	P24071	2204	FCAR	下	
78	FGF-18	O76093	8817	FGF18	下	上
79	FGF-20	Q9NP95	26281	FGF20	上	下
80	FGF7	P21781	2252	FGF7	上	下
81	Flt-3	P36888	2322	FLT3	上	上
82	FST	P19883	10468	FST	上	下
83	FSTL3	O95633	10272	FSTL3	上	下
84	半乳凝素-3	P17931	3958	LGALS3	上	上
85	GAPDH 肝	P04406	2597	GAPDH	上	上
86	GCP-2	P80162	6372	CXCL6	上	下
87	G-CSF	P09919	1440	CSF3	上	下
88	GDF-9	O60383	2661	GDF9	下	上
89	gp130 可溶性	P40189	3572	IL6ST	上	下
90	GREM1	O60565	26585	GREM1	上	下
91	GRN	P28799	2896	GRN	上	下
92	Gro-a	P09341	2919	CXCL1	上	下
93	Gro-b/g	P19876	无	CXCL3	上	下
		P19875		CXCL2		
94	GV	P39877	5322	PLA2G5	上	下
95	HAL-1	O43278	6692	SPINT1		上
96	HGF	P14210	3082	HGF	上	下

[0211]

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响
97	组蛋白 H2A.z	P0C0S5	3015	H2AFZ		下
98	hnRNP A/B	Q99729	3182	HNRNPAB		上
99	HNRPQ	O60506	10492	SYNCRIP		上
100	ICOS	Q9Y6W8	29851	ICOS		下
101	IDE	P14735	3416	IDE	上	
102	IGFBP-2	P18065	3485	IGFBP2	下	上
103	IGFBP-3	P17936	3486	IGFBP3	上	下
104	IGFBP-7	Q16270	3490	IGFBP7	上	下
105	IGF-I sR	P08069	3480	IGF1R	上	下
106	IGF-II 受体	P11717	3482	IGF2R	上	下
107	IL-1 R4	Q01638	9173	IL1RL1	上	下
108	IL-11	P20809	3589	IL11	上	下
109	IL-12 RB2	Q99665	3595	IL12RB2	上	下
110	IL-16	Q14005	3603	IL16		上
111	IL-17D	Q8TAD2	53342	IL17D	上	下
112	IL-6	P05231	3569	IL6	上	下
113	IL-6 sRa	P08887	3570	IL6R	上	下
114	IL-8	P10145	3576	IL8	上	下
115	IP-10	P02778	3627	CXCL10	上	下
116	JAG1	P78504	182	JAG1	上	下
117	JAG2	Q9Y219	3714	JAG2	上	下
118	KPC1	P41743	5584	PRKCI	上	
119	Layilin	Q6UX15	143903	LAYN	上	下
120	LG3BP	Q08380	3959	LGALS3BP	上	下
121	LGMN	Q99538	5641	LGMN	上	下
122	LRIG3	Q6UXM1	121227	LRIG3	上	下
123	MATN2	O00339	4147	MATN2		下
124	MCP-1	P13500	6347	CCL2	上	下
125	MCP-3	P80098	6354	CCL7	上	下
126	Met	P08581	4233	MET	上	下
127	MICA	Q29983	4276	MICA	上	下
128	MICB	Q29980	4277	MICB	上	下
129	肝素结合细胞因子	P21741	4192	MDK	上	

[0212]

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响
	(Midkine)					
130	MIP-3a	P78556	6364	CCL20	上	下
131	MMP-1	P03956	4312	MMP1	上	下
132	MMP-10	P09238	4319	MMP10	上	下
133	MMP-12	P39900	4321	MMP12	上	下
134	MMP-13	P45452	4322	MMP13	上	下
135	MMP-3	P08254	4314	MMP3	上	下
136	MMP-9	P14780	4318	MMP9	上	下
137	MRC2	Q9UBG0	9902	MRC2	上	下
138	NAGK	Q9UJ70	55577	NAGK	上	
139	NAP-2	P02775	5473	PPBP	上	下
140	NCAM-L1	P32004	3897	L1CAM	上	下
141	NET4	Q9HB63	59277	NTN4	上	下
142	神经营养蛋白-3	P20783	4908	NTF3	上	下
143	NID2	Q14112	22795	NID2	上	下
144	NKp46	O76036	9437	NCR1	上	下
145	Nogo 受体	Q9BZR6	65078	RTN4R	上	下
146	NovH	P48745	4856	NOV	上	下
147	NRP1	O14786	8829	NRP1	上	下
148	NRX3B	Q9HDB5	9369	NRXN3	上	下
149	NXPH1	P58417	30010	NXPH1	上	下
150	OMD	Q99983	4958	OMD	上	下
151	ON	P09486	6678	SPARC	上	下
152	PAI-1	P05121	5054	SERPINE1	上	下
153	PARK7	Q99497	11315	PARK7	上	下
154	PCSK7	Q16549	9159	PCSK7	上	下
155	PDE11	Q9HCR9	50940	PDE11A		下
156	PDGF-A	P04085	5154	PDGFA	上	下
157	PDGF-B	P01127	5155	PDGFB	上	
158	PGP9.5	P09936	7345	UCHL1		下
159	PHI	P06744	2821	GPI		上
160	蛋白酶连接蛋白1	P07093	5270	SERPINE2	上	下

[0213]

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	LPAR1 抑制剂的 影响
161	PSD7	P51665	5713	PSMD7		下
162	PTHrP	P12272	5744	PTHLH	上	下
163	RAC1	P63000	5879	RAC1	上	下
164	RANTES	P13501	6352	CCL5	上	下
165	RAP	P30533	4043	LRPAP1	上	
166	RGMB	Q6NW40	285704	RGMB	上	下
167	ROBO2	Q9HCK4	6092	ROBO2	上	下
168	ROR1	Q01973	4919	ROR1		下
169	SARP-2	Q8N474	6422	SFRP1	上	下
170	SCGF- α	Q9Y240	6320	CLEC11A	上	下
171	SDF-1	P48061	6387	CXCL12	上	下
172	Semaphorin 3A	Q14563	10371	SEMA3A	上	下
173	sFRP-3	Q92765	2487	FRZB	下	上
174	SLIK5	O94991	26050	SLITRK5	上	下
175	鞘氨醇激酶 1	Q9NYA1	8877	SPHK1	上	上
[0214]	Spondin-1	Q9HCB6	10418	SPON1	下	上
177	SSRP1	Q08945	6749	SSRP1		上
178	ST4S6	Q7LFX5	51363	CHST15	上	下
179	suPAR	Q03405	5329	PLAUR	上	下
180	TAJ	Q9NS68	55504	TNFRSF19	上	下
181	TFPI	P10646	7035	TFPI	上	下
182	TGF- β R III	Q03167	7049	TGFBR3	上	下
183	凝血酶敏感蛋白-1	P07996	7057	THBS1	上	下
184	TIG2	Q99969	5919	RARRES2	上	下
185	TIMP-3	P35625	7078	TIMP3	上	下
186	TNF sR-I	P19438	7132	TNFRSF1A	上	下
187	TNF sR-II	P20333	7133	TNFRSF1B	上	下
188	TNFSF15	O95150	9966	TNFSF15	上	下
189	TrATPase	P13686	54	ACP5	下	上
190	TRY3	P35030	5646	PRSS3		上
191	TSG-6	P98066	7130	TNFAIP6	上	下
192	TSLP	Q969D9	85480	TSLP	上	下

SEQ ID NO:	靶标	UniProt	EntrezGeneID	EntrezGeneSymbol	LPA 的影响	的 LPAR1 抑制剂的 影响	
[0215]	193	TSP2	P35442	7058	THBS2	上	下
	194	TWEAK	O43508	8742	TNFSF12	下	上
	195	TXD12	O95881	51060	TXNDC1	上	下
	196	UNC5H3	O95185	8633	UNC5C	上	下
	197	uPA	P00749	5328	PLAU	上	下
	198	URB	Q76M96	151887	CCDC80	上	下
	199	VEGF	P15692	7422	VEGFA	上	下
	200	VEGF121	P15692	7422	VEGFA	上	下
	201	VEGF-C	P49767	7424	VEGFC	上	下
	202	WKFN1	Q96D09	114928	GPRASP2	下	上

[0216] 表2:分泌性蛋白质

[0217] 分泌性蛋白质与IPF患者中差异表达的血浆蛋白质重叠

SEQ ID NO:	蛋白质	IPF 相对于对照 (倍数变化)
93	CXCL3	
	CXCL2	Gro-b/g 1.62
152	PAI-1	Serpine 肽酶抑制剂, 进化枝 E 1.53
9	ANGPT1	血管生成素-1 1.36
118	P41	P41 1.53
90	GREM1	Gremlin 1 1.57
143	NID2	巢蛋白 2(骨巢蛋白 (osteonidogen)) 1.45
141	NET4	跨膜蛋白 53 1.28
149	NXPH1	Neuroexophilin 1 1.41
[0218]	183	THBS1 凝血酶敏感蛋白-1 1.47
	185	TIMP-3 TIMP 金属肽酶抑制剂 3 1.43
23	BASI	胞外基质金属蛋白酶 1.76
32	CAPG	巨噬细胞加帽蛋白 1.90
47	CTAP-III	血小板碱性蛋白原 1.43
58	DDR2	酪氨酸激酶受体 (Discoidin)域受体酪氨酸激酶 2 1.25
102	IGFBP-2	胰岛素样生长生长结合蛋白 2 -1.27
131	MMP-1	基质金属蛋白酶 1 1.51
136	MMP-9	基质金属蛋白酶 9 1.49

[0219] 分泌性蛋白质与IPF患者中差异表达的血浆蛋白质重叠

	SEQ ID NO:			IPF 相对于对照 (倍数变化)
	蛋白质			
[0220]	139	NAP-2	NapsinB 天冬氨酸肽酶	1.53
	164	CCL5	RANTES	1.55
	160	SERPINE2	蛋白酶连接蛋白 I	1.99

[0221] 表3:来自成纤维细胞和/或上皮细胞的基因表达

	SEQ ID NO:			LPA 的影响	LPAR1 抑制 剂的影响
	基因符号			RefSeq	
	203	ABL2	NM_007314	上	下
	204	AKAP12	NM_005100	上	下
	205	AMOTL2	NM_016201	上	下
	206	ARRDC3	NM_020801	下	上
	207	ARRDC4	NM_183376	下	上
	208	BAZ1A	NM_013448	上	下
	209	BIRC3	NM_001165	上	下
	210	C3orf52	NM_024616	上	下
	211	C7orf49	NR_024185	下	上
	212	CDK6	NM_001259	上	下
	213	CDR2	NM_001802	上	下
	214	CHIC2	NM_012110	上	下
	215	CRIM1	NM_016441	上	下
	216	CTGF	NM_001901	上	下
	217	CYR61	NM_001554	上	下
[0222]	218	DKK1	NM_012242	上	下
	219	DUSP1	NM_004417	上	下
	220	DUSP14	NM_007026	上	下
	221	DUSP5	NM_004419	上	下
	222	EFNB2	NM_004093	上	下
	223	ELL2	NM_012081	上	下
	224	ENC1	NM_003633	上	下
	225	EPHA2	NM_004431	上	下
	226	ERRF1	NM_018948	上	下
	227	ETS1	NM_00114382	上	下
			0		
	228	FAM86B1	NR_003494	下	上
	229	FERMT2	NM_006832	上	下
	230	FGF5	NM_004464	上	下
	231	FOSB	NM_006732	上	下
	232	FOSL1	NM_005438	上	下
	233	FST	NM_006350	上	下
	234	GADD45B	NM_015675	上	下

[0223]

SEQ ID NO:	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	LPAR1 抑制 剂的影响
235	GPCPD1	NM_019593	下	上
236	HAS2	NM_005328	上	下
237	HBEGF	NM_001945	上	下
238	HIVEP2	NM_006734	上	下
239	ICAM1	NM_000201	上	下
240	INHBA	NM_002192	上	下
241	JMY	NM_152405	下	上
242	KPRP	NM_001025231	上	下
243	KRTAP1-5	NM_031957	上	下
244	LIF	NM_002309	上	下
245	LMO7	NM_005358	上	下
246	MAP2K3	NM_145109	上	下
247	MPV17L2	NM_032683	下	上
248	MYADM	NM_001020818	上	下
249	NAV3	NM_014903	上	下
250	NFKB2	NM_002502	上	下
251	NFKBIZ	NM_031419	上	下
252	PLAUR	NM_002659	上	下
253	PRDM1	NM_001198	上	下
254	RAPH1	NM_213589	上	下
255	RASA2	NM_006506	上	下
256	SEMA7A	NM_003612	上	下
257	SERPINB9	NM_004155	上	下
258	SERPINE1	NM_000602	上	下
259	SGK1	NM_001143676	上	下
260	SH3RF1	NM_020870	上	下
261	SLC38A2	NM_018976	上	下
262	SMURF2	NM_022739	上	下
263	SPOCD1	NM_144569	上	下
264	TAGLN3	NM_013259	上	下
265	THBS1	NM_003246	上	下
266	TMEM2	NM_013390	上	下
267	TNFAIP3	NM_006290	上	下
268	TSC22D2	NM_014779	上	下
269	TXNIP	NM_006472	下	上
270	UGCG	NM_003358	上	下
271	VGLL3	NM_016206	上	下
272	ACPP	NM_001099	上	下
273	ADAMTS1	NM_006988	上	下
274	ADAMTS6	NM_197941	上	下

[0224]

SEQ ID NO:	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	LPAR1 抑制 剂的影响
275	AHCTF1	NM_015446	上	下
276	AMACR	NM_014324	下	上
277	ANKRD13A	NM_033121	上	下
278	APBB3	NM_133174	下	上
279	ARHGAP31	NM_020754	上	下
280	ARHGEF9	NM_015185	下	上
281	ARID3B	NM_006465	上	下
282	ARL4D	NM_001661	下	上
283	ARL5B	NM_178815	上	下
284	ARSJ	NM_024590	上	下
285	ASAP1	NM_018482	上	下
286	ASB13	NM_024701	下	上
287	ATP8B1	NM_005603	上	下
288	ATXN7L1	NM_020725	下	上
289	B3GNT2	NM_006577	上	下
290	BCAR3	NM_003567	上	下
291	BCL3	NM_005178	上	下
292	BIRC2	NM_001166	上	下
293	BMP2	NM_001200	上	下
294	BRIX1	NM_018321	上	下
295	C10orf78	NM_145247	下	上
296	C16orf52	NM_001164579	上	下
297	C2CD2	NM_015500	上	下
298	C5orf33	NM_001085411	下	上
299	C6orf130	AJ420538	下	上
300	C6orf70	NM_018341	下	上
301	CALD1	NM_033138	上	下
302	CCDC113	NM_014157	下	上
303	CCL2	NM_002982	上	下
304	CD274	NM_014143	上	下
305	CDK7	NM_001799	上	下
306	CHST2	NM_004267	上	下
307	CIRBP	NM_001280	下	上
308	CITED2	NM_006079	上	下
309	CNST	NM_152609	上	下
310	COL4A5	NM_000495	下	上
311	CRY1	NM_004075	上	下
312	CSF2	NM_000758	上	下
313	CSGALNAC T2	NM_018590	上	下
314	CSRP2BP	NM_020536	下	上

SEQ ID NO:	LPAR1 抑制			
	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	剂的影响
315	DAB2	NM_001343	上	下
316	DCUN1D3	NM_173475	上	下
317	DDAH1	NM_012137	上	下
318	DDX21	NM_004728	上	下
319	DNAJB4	NM_007034	上	下
320	DOK5	NM_018431	上	下
321	DOT1L	NM_032482	上	下
322	DSN1	NM_001145316	下	上
323	DTX4	NM_015177	上	下
324	DZIP1	NM_198968	下	上
325	EDN1	NM_001955	上	下
326	EHD1	NM_006795	上	下
327	EIF2C2	NM_012154	上	下
328	ELF1	NM_172373	上	下
329	ELK3	NM_005230	上	下
330	EMP1	NM_001423	上	下
331	ENOSF1	NM_017512	下	上
332	ENTPD7	NM_020354	上	下
333	EPM2AIP1	NM_014805	下	上
334	EREG	NM_001432	上	下
335	ESM1	NM_007036	上	下
336	EYA1	NM_000503	下	上
337	FAM120C	NM_017848	下	上
338	FAM126B	NM_173822	上	下
339	FAM180A	NM_205855	上	下
340	FAM46C	NM_017709	上	下
341	FBXL4	NM_012160	下	上
342	FGF2	NM_002006	上	下
343	FGF7	NM_002009	上	下
344	FHL2	NM_201555	上	下
345	FLRT2	NM_013231	下	上
346	FMN1	NM_001103184	上	下
347	FOXN2	NM_002158	上	下
348	FSTL1	NM_007085	上	下
349	GALT	NM_000155	下	上
350	GJC1	NM_005497	上	下
351	GLIPR1	NM_006851	上	下
352	GPR176	NM_007223	上	下
353	GPR37	NM_005302	上	下
354	GUSBP3	NR_027386	下	上
355	GZF1	NM_022482	下	上

[0225]

SEQ ID NO:	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	LPAR1 抑制 剂的影响	
356	H1FO	NM_005318	下	上	
357	HDDC3	NM_198527	下	上	
358	HIST2H2BF	NM_00102459	下	上	
		9			
359	HMGCR	NM_000859	下	上	
360	HMGCS1	NM_00109827	下	上	
		2			
361	HMMR	NM_00114255	下	上	
		6			
362	HS6ST1	NM_004807	下	上	
363	HSD17B7P2	NR_003086	下	上	
364	IER3	NM_003897	上	下	
365	IGF2BP2	NM_006548	上	下	
366	IL6	NM_000600	上	下	
367	IL7R	NM_002185	上	下	
368	JMJD6	NM_00108146	上	下	
		1			
369	KCNRG	NM_173605	下	上	
370	KCTD10	NM_031954	上	下	
371	KCTD11	NM_00100291	上	下	
		4			
[0226]	372	KCTD18	NM_152387	下	上
	373	KIAA0586	NM_014749	下	上
	374	KIAA0776	NM_015323	下	上
	375	KIAA0922	NM_00113100	上	下
		7			
	376	KIAA1377	NM_020802	下	上
	377	KLF6	NM_001300	上	下
	378	KRTAP4-12	NM_031854	上	下
	379	LACTB	NM_032857	上	下
	380	LATS2	NM_014572	上	下
	381	LIAS	NM_006859	下	上
	382	LIMD1	NM_014240	上	下
	383	LOC1001306	NR_026966	下	上
		91			
	384	LOC1001308	AK130278	上	下
		76			
	385	LOC1001318	AK097109	下	上
		60			
	386	LOC1001332	AY358688	上	下
		99			
	387	LOC1001333	NR_029192	下	上
		15			
	388	LOC400464	AK127420	下	上
	389	LRCH1	NM_00116421	上	下

SEQ ID NO:	LPAR1 抑制			
	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	剂的影响
		1		
390	LRRCC1	NM_033402	下	上
391	MAP3K8	NM_005204	上	下
392	MAP4K3	NM_003618	上	下
393	MAST4	NM_00116466	上	下
		4		
394	MBLAC2	NM_203406	下	上
395	MBNL1	NM_021038	上	下
396	MIR218-1	NR_029631	上	下
397	MIR221	NR_029635	上	下
398	MRM1	NM_024864	下	上
399	MSH5	NM_002441	下	上
400	MYO1E	NM_004998	上	下
401	NAB2	NM_005967	上	下
402	NAPEPLD	NM_00112283	下	上
		8		
403	NCEH1	NM_00114627	上	下
		6		
404	NDEL1	NM_00102557	上	下
		9		
405	NEU3	NM_006656	下	上
406	NFAT5	NM_138714	上	下
407	NFKB1	NM_003998	上	下
408	NFKBIE	NM_004556	上	下
409	NFX1	NM_002504	下	上
410	NPC1	NM_000271	上	下
411	NRIP1	NM_003489	上	下
412	NUDT12	NM_031438	下	上
413	NUFIP2	NM_020772	上	下
414	ORC5	NM_002553	下	上
415	PALB2	NM_024675	下	上
416	PATZ1	NM_014323	下	上
417	PDCD1LG2	NM_025239	上	下
418	PDP1	NM_00116177	上	下
		8		
419	PEA15	NM_003768	上	下
420	PEX1	NM_000466	下	上
421	PEX11B	NM_003846	下	上
422	PIK3R3	NM_003629	下	上
423	PMS1	NM_000534	下	上
424	PPM1K	NM_152542	下	上
425	PPP1R3B	NM_024607	上	下
426	PPP1R3C	NM_005398	下	上
427	PRDM6	NM_00113623	下	上

[0227]

SEQ ID NO:	LPAR1 抑制			
	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	剂的影响
[0228]		9		
	428 PRKCD	NM_006254	上	下
	429 PRSS22	NM_022119	上	下
	430 PTC2D	NM_024754	下	上
	431 PTPN12	NM_002835	上	下
	432 PTX3	NM_002852	上	下
	433 RAB8B	NM_016530	上	下
	434 RAI14	NM_00114552	上	下
		5		
	435 RBMS1	NM_016836	上	下
	436 RCOR3	NM_00113622	下	上
		3		
	437 REV3L	NM_002912	下	上
	438 RND3	NM_005168	上	下
	439 RNF19A	NM_183419	上	下
	440 RP2	NM_006915	上	下
	441 RWDD2B	NM_016940	下	上
	442 SAMD4A	NM_015589	上	下
	443 SCN8A	NM_014191	上	下
	444 SDC4	NM_002999	上	下
	445 SEC24A	NM_021982	上	下
	446 SEC24B	NM_006323	上	下
	447 SENP8	NM_145204	下	上
	448 SERPINB2	NM_00114381	上	下
		8		
	449 SESN1	NM_014454	下	上
	450 SGK223	NM_00108082	上	下
		6		
	451 SGMS2	NM_00113625	上	下
		8		
	452 SIRT5	NM_031244	下	上
	453 SKIL	NM_005414	上	下
	454 SLC16A14	NM_152527	下	上
	455 SLC24A1	NM_004727	下	上
	456 SLITRK6	NM_032229	下	上
	457 SPOPL	NM_00100166	上	下
		4		
	458 SRBD1	NM_018079	下	上
	459 SRF	NM_003131	上	下
	460 SRGAP1	NM_020762	上	下
	461 ST3GAL3	NM_174963	下	上
	462 STK17B	NM_004226	上	下
	463 STK36	NM_015690	下	上
	464 STX11	NM_003764	上	下

SEQ ID NO:	LPAR1 抑制			
	基因符号	RefSeq	LPA 的影响	剂的影响
465	STXBP5	NM_001127715	上	下
466	SYNE1	NM_182961	上	下
467	TACC2	NM_206862	下	上
468	TBX5	NM_181486	下	上
469	TK2	NM_004614	下	上
470	TMEM192	NM_001100389	下	上
471	TNFRSF12A	NM_016639	上	下
472	TP53BP2	NM_005426	上	下
473	TP53INP1	NM_033285	下	上
474	TRIB1	NM_025195	上	下
475	TRIO	NM_007118	上	下
476	TSC22D3	NM_198057	下	上
477	TSEN2	NM_025265	下	上
478	UAP1	NM_003115	上	下
479	USP13	NM_003940	下	上
480	USP40	NM_018218	下	上
481	USP53	NM_019050	上	下
482	VCL	NM_014000	上	下
483	VEGFC	NM_005429	上	下
484	ZBTB1	NM_001123329	上	下
485	ZNF143	NM_003442	上	下
486	ZNF18	NM_144680	下	上
487	ZNF25	NM_145011	下	上
488	ZNF331	NM_018555	下	上
489	ZNF362	NM_152493	下	上
490	ZNF43	NM_003423	下	上
491	ZNF469	NM_001127464	上	下
492	ZNF717	NM_001128223	下	上
493	ZNF76	NM_003427	下	上
494	ZNF800	NM_176814	上	下
495	ZNF804A	NM_194250	上	下
496	ZNRD1-AS	AF032109	下	上
497	ZRANB1	NM_017580	上	下
498	ZSWIM6	NM_020928	上	下
499	ZYX	NM_003461	上	下

[0229] 表4A: 差异表达的mRNA (成纤维细胞中的选择的LPA诱导的基因的列表 (3个实验的平均值))。

[0231]

基因	1 μ M LPA 的影响(倍数变化)	相对于诱导的细胞, 1 μ M BMS-986020 的影响(倍数变化)
CYR61	富含半胱氨酸, 血管生成诱导物, 61	6.52 -7.53
KRTAP1-5	角蛋白相关蛋白 1-5	6.49 -6.89
DKK1	dickkopf 同源物 1	6.36 -6.16
MCP-1/CCL2	趋化因子(C-C 基序)配体 2	5.58 -5.99
LIF	白血病抑制因子	5.15 -5.07
HBEGF	肝素结合 EGF 样生长因子	5.11 -5.41
CTGF	结缔组织生长因子	4.71 -4.62
KPRP	富含角质形成细胞蛋白的蛋白质	4.31 -3.81
IL6	白介素 6	4.19 -4.08
TNFAIP3	肿瘤坏死因子, α 诱导的蛋白质 3	3.44 -3.68
KRTAP4-12	角蛋白相关蛋白 4-12	3.23 -3.90
BIRC3	含有杆状病毒 IAP 重复 3	3.17 -3.33
MIR218-1	微小 RNA218-1	3.07 -2.82
VGLL3	退化样 3(vestigial like 3)	2.96 -2.97
IER3	立即早期响应 3	2.94 -3.28
GPR37	G 蛋白偶联受体 37	2.80 -3.13
DUSP1	双重特异性磷酸酶 1	2.76 -2.56
EFNB2	肝配蛋白-B2	2.61 -2.63
HAS2	透明质酸合酶 2	2.61 -2.89
PDCD1LG2	程序化细胞死亡 1 配体 2	2.52 -2.51
SERPINB2	丝氨酸蛋白酶抑制剂 肽酶抑制剂, 进化枝 B	2.44 -2.64
UGCG	UDP-葡萄糖神经酰胺 葡萄糖基转移酶	2.41 -2.52
CHIC2	富含半胱氨酸的疏水性域 2	2.36 -2.40
PTX3	穿透素 3	2.34 -2.49
PAI-1	丝氨酸蛋白酶抑制剂 肽酶抑制剂, 进化枝 E	2.28 -2.43
CNST	consortin, 连接蛋白分选蛋白	2.26 -2.32
TXNIP	硫氧还蛋白相互作用蛋白	-3.79 4.41

[0232] 表4B: 差异表达的mRNA, 如表4A中列出, 包括序列标识符 (SEQ ID NO:) (成纤维细胞中的选择的LPA诱导的基因的列表 (3个实验的平均值))。

[0233]

SEQ ID NO:	基因符号
217	CYR61
243	KRTAP1-5
218	DKK1
303	MCP-1/CCL-2
237	HBEGF
216	CTGF
242	KPRP
267	IL6TNFAIP3
378	KRTAP4-12
209	BIRC3
396	MIR218-1
271	VGLL3
364	IER3
353	GPR37
219	DUSP1
222	EFNB2
236	HAS2
417	PDCD1LG2
448	SERPINB2
270	UGCG
214	CHIC2
432	PTX3
309	CNST
269	TXNIP

[0234] 表5: 与IPF独立相关的LPA诱导的蛋白质。

蛋白质		IPF 对对照 (倍数变化)
CXCL2/3	Gro-b/g	1.62
ANGPT1	血管生成素	1.36
p41	P41	1.53
GREM1	Gremlin1	1.57
NID2	巢蛋白 2(骨巢蛋白)	1.45
NET4	跨膜蛋白 53	1.28
NXPH1	Neuroexophilin 1	1.41
PAI-1	丝氨酸蛋白酶抑制剂肽酶 抑制剂, 进化枝 E	1.53

[0235]

[0236]	TSP-1	凝血酶敏感蛋白-1	1.47
	TIMP-3	TIMP 金属肽酶抑制剂 3	1.43
	CTAP-III	血小板碱性蛋白原	1.43
	DDR2	Discoidin 域受体酪氨酸激酶 2	1.25
	MMP-1	基质金属肽酶 1	1.51
	MMP-9	基质金属肽酶 9	1.49
	NAP-2	NapsinB 天冬氨酸肽酶	1.53

[0237] X. 实施方案

[0238] 实施方案I

[0239] 实施方案1. 一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定如表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法, 所述方法包括: (i) 从所述受试者获得生物样品, 和 (ii) 测定所述生物样品中的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0240] 实施方案2. 实施方案1的方法, 其中所述测定包括: (a) 在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物蛋白质与标志物蛋白质结合剂接触, 从而形成疾病标志物蛋白质-结合剂复合物; 和 (b) 检测所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0241] 实施方案3. 实施方案1的方法, 所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0242] 实施方案4. 实施方案1的方法, 其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0243] 实施方案5. 实施方案4的方法, 其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0244] 实施方案6. 实施方案1的方法, 所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。

[0245] 实施方案7. 实施方案6的方法, 其中所述调节剂是拮抗剂。

[0246] 实施方案8. 实施方案7的方法, 其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0247] 实施方案9. 实施方案7的方法, 其中表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平相对于标准对照升高。

[0248] 实施方案10. 实施方案6的方法, 其中所述调节剂是激动剂。

[0249] 实施方案11. 实施方案10的方法, 其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0250] 实施方案12. 实施方案10的方法, 其中表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平相对于标准对照降低。

[0251] 实施方案13. 实施方案6的方法, 所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0252] 实施方案14. 一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法, 所述方法包括: (i) 从所述

受试者获得生物样品,和(ii)测定所述生物样品中的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0253] 实施方案15.实施方案14的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0254] 实施方案16.实施方案14的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0255] 实施方案17.实施方案16的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0256] 实施方案18.实施方案14的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。

[0257] 实施方案19.实施方案18的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

[0258] 实施方案20.实施方案19的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0259] 实施方案21.实施方案19的方法,其中表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的表达水平相对于标准对照升高。

[0260] 实施方案22.实施方案18的方法,其中所述调节剂是激动剂。

[0261] 实施方案23.实施方案22的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0262] 实施方案24.实施方案22的方法,其中表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照降低。

[0263] 实施方案25.实施方案18的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0264] 实施方案26.一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:(i)检测受试者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平;(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0265] 实施方案27.实施方案26的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0266] 实施方案28.实施方案26的方法,其中从所述受试者的生物样品检测表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平。

[0267] 实施方案29.实施方案28的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0268] 实施方案30.实施方案29的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0269] 实施方案31.实施方案26的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。

- [0270] 实施方案32.实施方案31的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。
- [0271] 实施方案33.实施方案32的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0272] 实施方案34.实施方案31的方法,其中所述调节剂是激动剂。
- [0273] 实施方案35.实施方案34的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0274] 实施方案36.实施方案31的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。
- [0275] 实施方案37.一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:(i)检测受试者中的表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平;(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。
- [0276] 实施方案38.实施方案37的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。
- [0277] 实施方案39.实施方案37的方法,其中从所述受试者的生物样品检测表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平。
- [0278] 实施方案40.实施方案39的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。
- [0279] 实施方案41.实施方案40的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。
- [0280] 实施方案42.实施方案37的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。
- [0281] 实施方案43.实施方案42的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。
- [0282] 实施方案44.实施方案43的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0283] 实施方案45.实施方案42的方法,其中所述调节剂是激动剂。
- [0284] 实施方案46.实施方案45的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0285] 实施方案47.实施方案42的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。
- [0286] 实施方案48.一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括:(i)在第一时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第一表达水平;(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表1或表2中列出的蛋白质的第二表达水平;(iii)将表1或表2中列出的蛋白质的所述第二表达水平与表1或表2中列出的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。
- [0287] 实施方案49.一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法。方法包括:(i)在第一

时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第一表达水平；(ii)在第二时间点时在所述患者中测定表3或表4中列出的RNA的第二表达水平；(iii)将表3或表4中列出的RNA的所述第二表达水平与表3或表4中列出的RNA的所述第一表达水平比较，从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0288] 实施方案50.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法，所述方法包括对所述受试者施用有效量的表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂，从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0289] 实施方案51.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法，所述方法包括对所述受试者施用有效量的表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂，从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0290] 实施方案52.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法，所述方法包括(i)相对于标准对照，测定受试者是否表达表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平；和(ii)当相对于所述标准对照发现表1或表2中列出的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时，对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂，从而治疗所述受试者。

[0291] 实施方案53.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法，所述方法包括(i)相对于标准对照，测定受试者是否表达表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平；和(ii)当相对于所述标准对照发现表3或表4中列出的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时，对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂，从而治疗所述受试者。

[0292] 实施方案54.一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法，所述方法包括：(i)检测LPA相关疾病患者中的表1或表2中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平；(ii)相对于标准对照，测定所述表达水平是否受到调节，其中相对于所述标准对照，表1或表2中列出的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险；和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平，测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0293] 实施方案55.一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法，所述方法包括(i)检测LPA相关疾病患者中的表3或表4中列出的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平；(ii)相对于标准对照，测定所述表达水平是否受到调节，其中相对于所述标准对照，表3或表4中列出的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险；和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平，测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0294] 实施方案II

[0295] 实施方案1.一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平的方法，所述方法包括：(i)从所述受试者获得生物样品；和(ii)测定所述生物样品中的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平。

[0296] 实施方案2.根据实施方案1所述的方法，其中所述测定包括：(a)在所述生物样品

中使所述LPA相关疾病标志物蛋白质与标志物蛋白质结合剂接触,从而形成疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0297] 实施方案3.根据实施方案2所述的方法,其中所述标志物蛋白质结合剂包含可检测部分。

[0298] 实施方案4.根据实施方案2所述的方法,其中所述标志物蛋白质结合剂包含捕获部分。

[0299] 实施方案5.根据实施方案4所述的方法,其中所述捕获部分是可裂解捕获部分。

[0300] 实施方案6.根据实施方案2-5中一项所述的方法,其中所述检测包括使所述疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0301] 实施方案7.根据实施方案6所述的方法,其中所述检测进一步包括:(1)使所述捕获的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物;和(2)从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0302] 实施方案8.根据实施方案7所述的方法,其中所述检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物。

[0303] 实施方案9.根据实施方案8所述的方法,其中所述检测进一步包括:(3)从所述裂解的疾病标志物蛋白质-结合剂复合物分离所述标志物蛋白质结合剂;从而形成释放的标志物蛋白质结合剂;和(4)测定所述释放的标志物蛋白质结合剂的量。

[0304] 实施方案10.根据实施方案1-9中一项所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0305] 实施方案11.根据实施方案1-10中一项所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0306] 实施方案12.根据实施方案11所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0307] 实施方案13.根据实施方案1-12中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。

[0308] 实施方案14.根据实施方案13所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

[0309] 实施方案15.根据实施方案14所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0310] 实施方案16.根据实施方案14所述的方法,其中SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平相对于标准对照升高。

[0311] 实施方案17.根据实施方案13所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

[0312] 实施方案18.根据实施方案17所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0313] 实施方案19.根据实施方案17所述的方法,其中SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平相对于标准对照降低。

[0314] 实施方案20.根据实施方案13-19中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述

受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0315] 实施方案21.根据实施方案1-20中一项所述的方法,其中所述LPA相关疾病标志物蛋白质是SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:183或SEQ ID NO:185。

[0316] 实施方案22.一种在具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者中测定SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平的方法,所述方法包括:(i)从所述受试者获得生物样品;和(ii)测定所述生物样品中的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的表达水平。

[0317] 实施方案23.根据实施方案22所述的方法,其中所述测定包括:(a)在所述生物样品中使所述LPA相关疾病标志物RNA与标志物RNA结合剂接触,从而形成疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(b)检测所述疾病标志物RNA-结合剂复合物。

[0318] 实施方案24.根据实施方案23所述的方法,其中所述标志物RNA结合剂包含可检测部分。

[0319] 实施方案25.根据实施方案23所述的方法,其中所述标志物RNA结合剂包含捕获部分。

[0320] 实施方案26.根据实施方案25所述的方法,其中所述捕获部分是可裂解捕获部分。

[0321] 实施方案27.根据实施方案23-26中一项所述的方法,其中所述检测包括使所述疾病标志物RNA-结合剂复合物与捕获剂接触,从而形成捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

[0322] 实施方案28.根据实施方案27所述的方法,其中所述检测进一步包括:(1)使所述捕获的疾病标志物RNA-结合剂复合物与标签化部分接触;从而形成加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物;和(2)从所述生物样品分离所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

[0323] 实施方案29.根据实施方案28所述的方法,其中所述检测进一步包括在步骤(2)的所述分离后,从所述加标签的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述捕获结合剂,从而形成裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物。

[0324] 实施方案30.根据实施方案29所述的方法,其中所述检测进一步包括:(3)从所述裂解的疾病标志物RNA-结合剂复合物分离所述标志物RNA结合剂;从而形成释放的标志物RNA结合剂;和(4)测定所述释放的标志物RNA结合剂的量。

[0325] 实施方案31.根据实施方案22-30中一项所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0326] 实施方案32.根据实施方案22-31中一项所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0327] 实施方案33.根据实施方案32所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0328] 实施方案34.根据实施方案22-33中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。

- [0329] 实施方案35.根据实施方案34所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。
- [0330] 实施方案36.根据实施方案35所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0331] 实施方案37.根据实施方案35所述的方法,其中SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照升高。
- [0332] 实施方案38.根据实施方案34所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。
- [0333] 实施方案39.根据实施方案38所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0334] 实施方案40.根据实施方案38所述的方法,其中SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平相对于标准对照降低。
- [0335] 实施方案41.根据实施方案34-40中一项所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。
- [0336] 实施方案42.根据实施方案22-41中一项所述的方法,其中所述LPA相关疾病标志物RNA是SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:353、SEQ ID NO:364、SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:396、SEQ ID NO:417、SEQ ID NO:432或SEQ ID NO:448。
- [0337] 实施方案43.一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:(i)检测受试者中的SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平;(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。
- [0338] 实施方案44.根据实施方案43所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。
- [0339] 实施方案45.根据实施方案43所述的方法,其中从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:1-202的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的所述表达水平。
- [0340] 实施方案46.根据实施方案45所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。
- [0341] 实施方案47.根据实施方案46所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。
- [0342] 实施方案48.根据实施方案43所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂。
- [0343] 实施方案49.根据实施方案48所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。
- [0344] 实施方案50.根据实施方案49所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。
- [0345] 实施方案51.根据实施方案48所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

[0346] 实施方案52.根据实施方案51所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0347] 实施方案53.根据实施方案48所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0348] 实施方案54.一种测定受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的方法,所述方法包括:(i)检测受试者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平;(ii)测定所述表达水平相对于标准对照是升高的还是降低的,其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的降低的表达水平指示所述受试者具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述受试者是否具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险。

[0349] 实施方案55.根据实施方案54所述的方法,所述方法进一步包括选择具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的受试者。

[0350] 实施方案56.根据实施方案54所述的方法,其中从所述受试者的生物样品检测SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的所述表达水平。

[0351] 实施方案57.根据实施方案56所述的方法,其中所述生物样品是所述受试者的血液来源的生物样品、尿液来源的生物样品或唾液来源的生物样品。

[0352] 实施方案58.根据实施方案57所述的方法,其中所述血液来源的生物样品是全血、血清或血浆。

[0353] 实施方案59.根据实施方案54所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的调节剂。

[0354] 实施方案60.根据实施方案59所述的方法,其中所述调节剂是拮抗剂。

[0355] 实施方案61.根据实施方案60所述的方法,其中所述拮抗剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0356] 实施方案62.根据实施方案59所述的方法,其中所述调节剂是激动剂。

[0357] 实施方案63.根据实施方案62所述的方法,其中所述激动剂是肽、小分子、核酸、抗体或适体。

[0358] 实施方案64.根据实施方案59所述的方法,所述方法进一步包括对所述受试者施用有效量的另外的治疗剂。

[0359] 实施方案65.一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法,所述方法包括:(i)在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第一表达水平;(ii)在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:1-202的蛋白质的第二表达水平;(iii)将SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第二表达水平与SEQ ID NO:1-202的蛋白质的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0360] 实施方案66.一种测定患者中的LPA相关疾病活动性的方法,所述方法包括:(i)在第一时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第一表达水平;(ii)在第二时间点时在所述患者中测定SEQ ID NO:203-499的RNA的第二表达水平;(iii)将SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第二表达水平与SEQ ID NO:203-499的RNA的所述第一表达水平比较,从而测定所述患者中的所述LPA相关疾病活动性。

[0361] 实施方案67.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0362] 实施方案68.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括对所述受试者施用有效量的SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节剂,从而治疗所述受试者中的LPA相关疾病。

[0363] 实施方案69.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括:(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的水平或降低的水平;和(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:1-202的所述LPA相关疾病标志物蛋白质的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0364] 实施方案70.一种在有此需要的受试者中治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括:(i)相对于标准对照,测定受试者是否表达SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的升高的水平或降低的水平;和(ii)当相对于所述标准对照发现SEQ ID NO:203-499的所述LPA相关疾病标志物RNA的升高的表达水平或降低的表达水平时,对所述受试者施用LPA相关疾病治疗、SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的拮抗剂或激动剂,从而治疗所述受试者。

[0365] 实施方案71.一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法,所述方法包括:(i)检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:1-202的列出的一种或多种LPA相关疾病标志物蛋白质的表达水平;和(ii)相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,

[0366] 其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0367] 实施方案72.一种测定LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险的方法,所述方法包括:(i)检测LPA相关疾病患者中的SEQ ID NO:203-499的一种或多种LPA相关疾病标志物RNA的表达水平;和(ii)相对于标准对照,测定所述表达水平是否受到调节,

[0368] 其中相对于所述标准对照,SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA的调节的表达水平指示所述LPA相关疾病患者有所述LPA相关疾病进展的风险;和(iii)至少部分基于步骤(ii)中的所述表达水平,测定所述LPA相关疾病患者是否有所述LPA相关疾病进展的风险。

[0369] 实施方案73.一种体外复合物,所述体外复合物包含与SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物蛋白质。

[0370] 实施方案74.根据实施方案73所述的复合物,其中所述受试者具有LPA相关疾病。

[0371] 实施方案75.一种体外复合物,所述体外复合物包含与SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段结合的标志物蛋白质结合剂,其中从具有LPA相关疾病或有形

成LPA相关疾病的风险的人受试者提取所述LPA相关疾病标志物RNA。

[0372] 实施方案76.根据实施方案75所述的复合物,其中所述受试者具有LPA相关疾病。

[0373] 实施方案77.一种试剂盒,所述试剂盒包含:(a)标志物蛋白质结合剂,所述标志物蛋白质结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:1-202的LPA相关疾病标志物蛋白质或其片段;(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物蛋白质结合剂对所述物质的结合。

[0374] 实施方案78.一种试剂盒,所述试剂盒包含:(a)标志物RNA结合剂,所述标志物RNA结合剂能够结合来自具有LPA相关疾病或有形成LPA相关疾病的风险的人受试者的生物样品内的物质;其中所述物质是SEQ ID NO:203-499的LPA相关疾病标志物RNA或其片段;(b)检测试剂或检测装置,其能够指示所述标志物RNA结合剂对所述物质的结合。

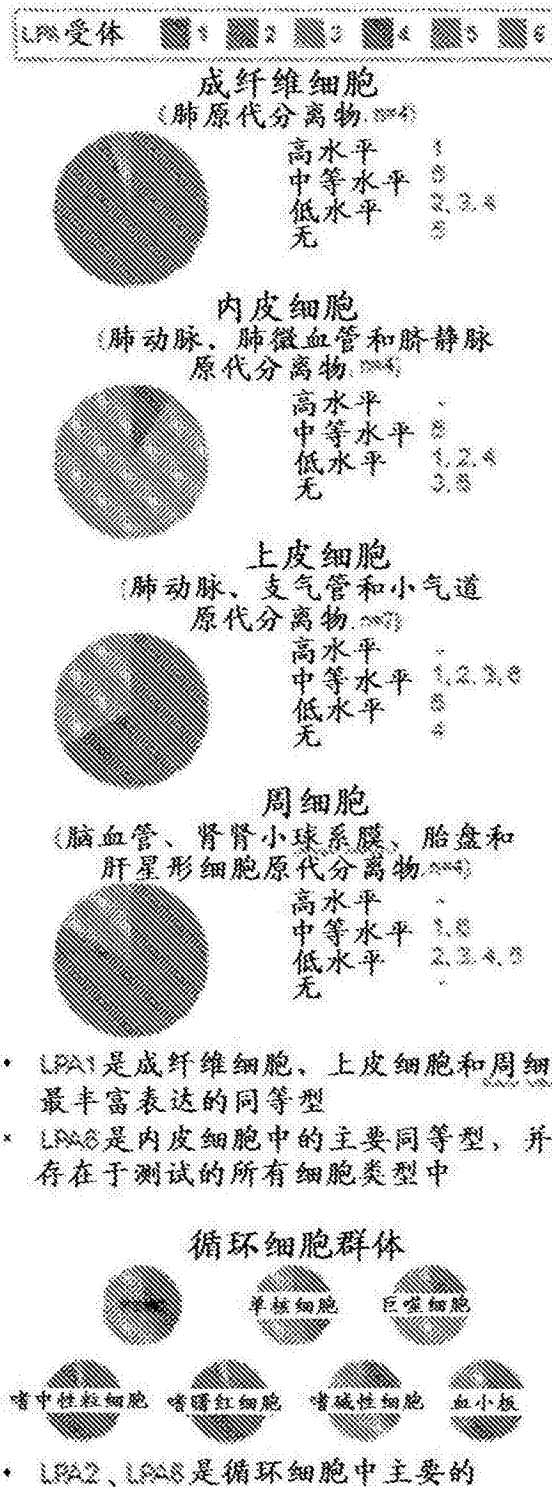


图1

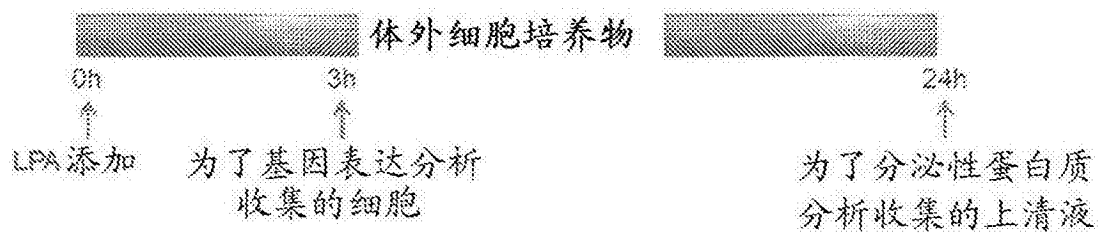


图2

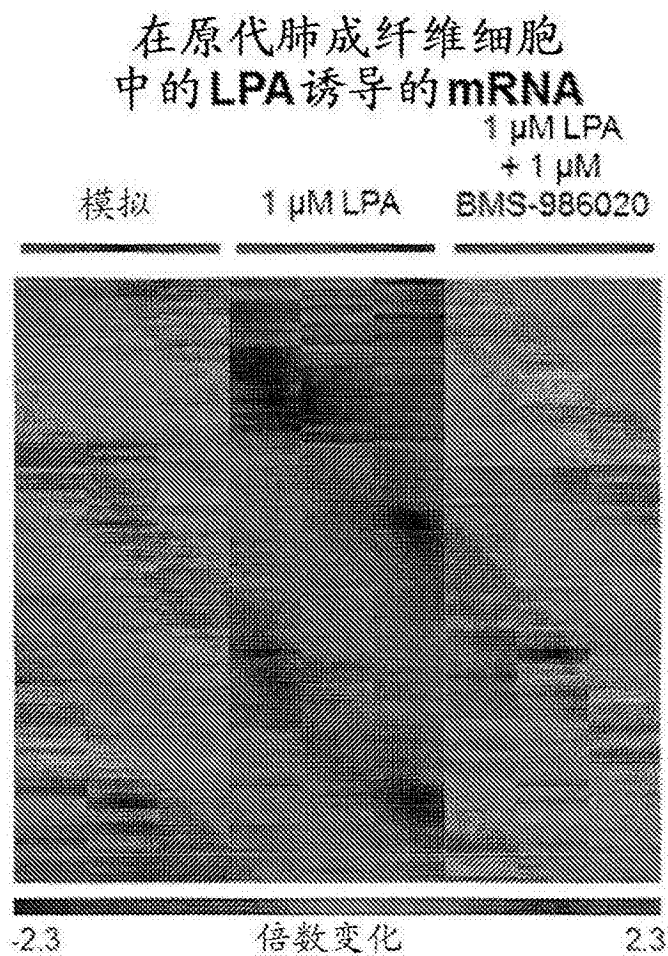


图3

成纤维细胞和上皮细胞中的 1 μ M LPA 诱导的比较

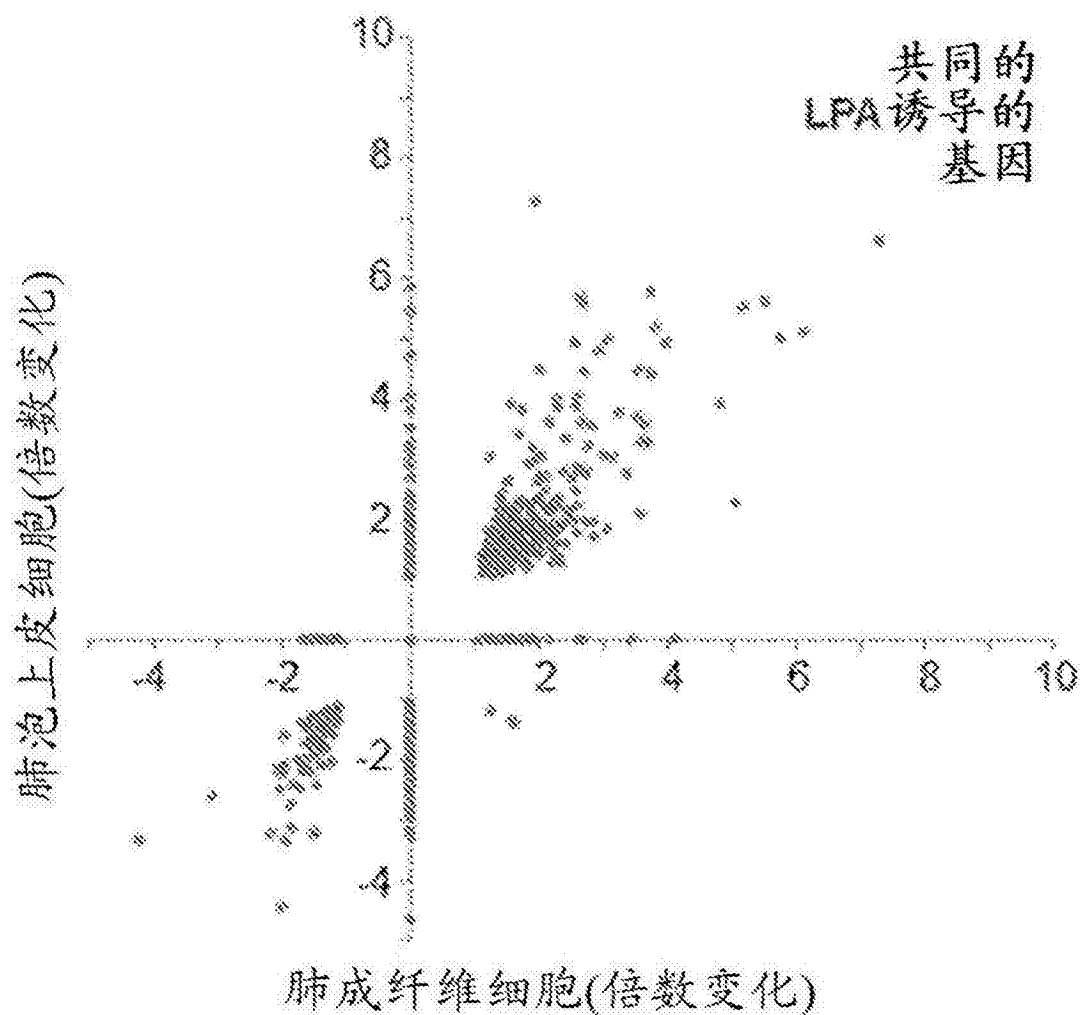


图4

差异分泌的蛋白质

从成纤维细胞选择分泌性蛋白质

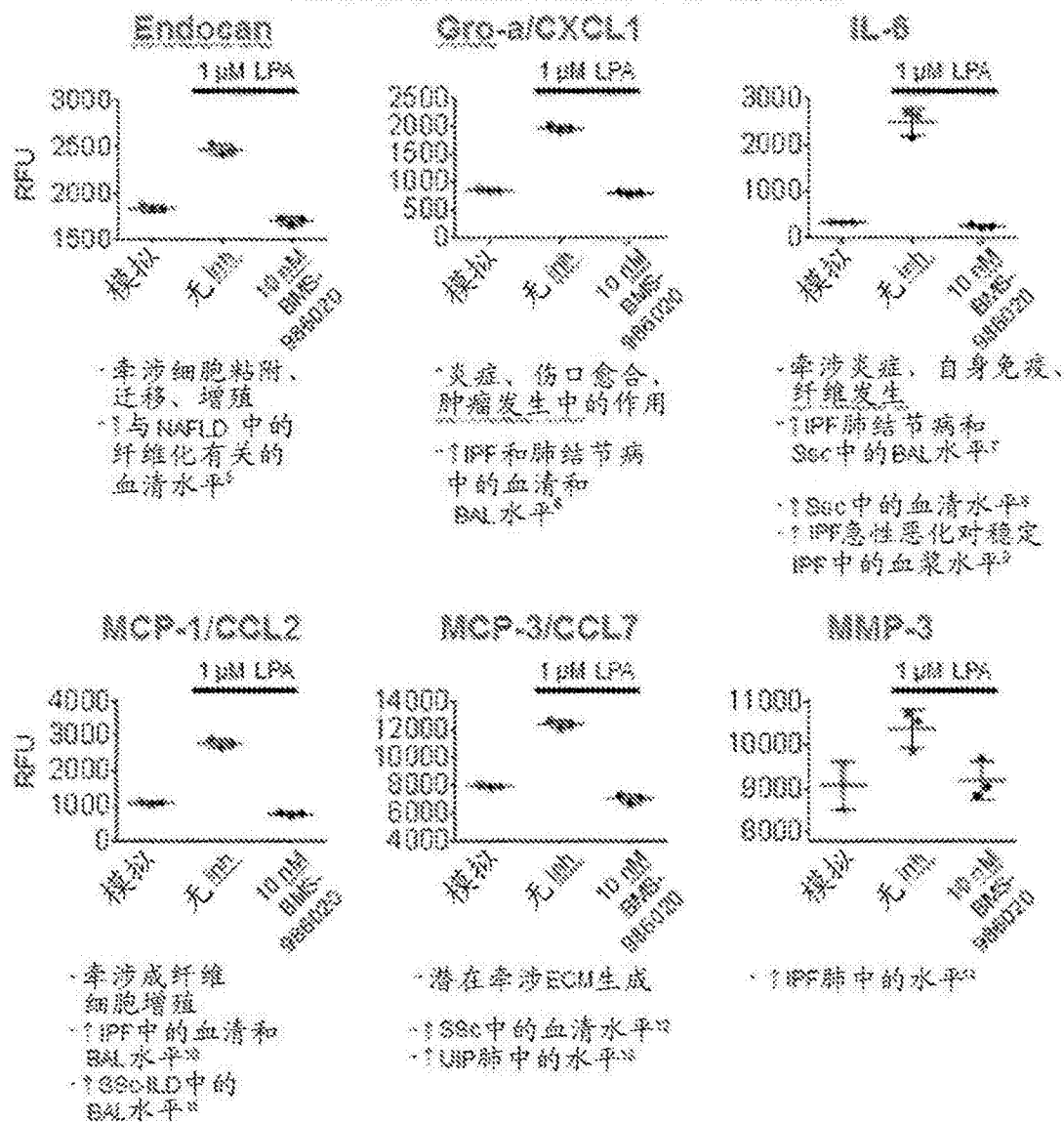


图5

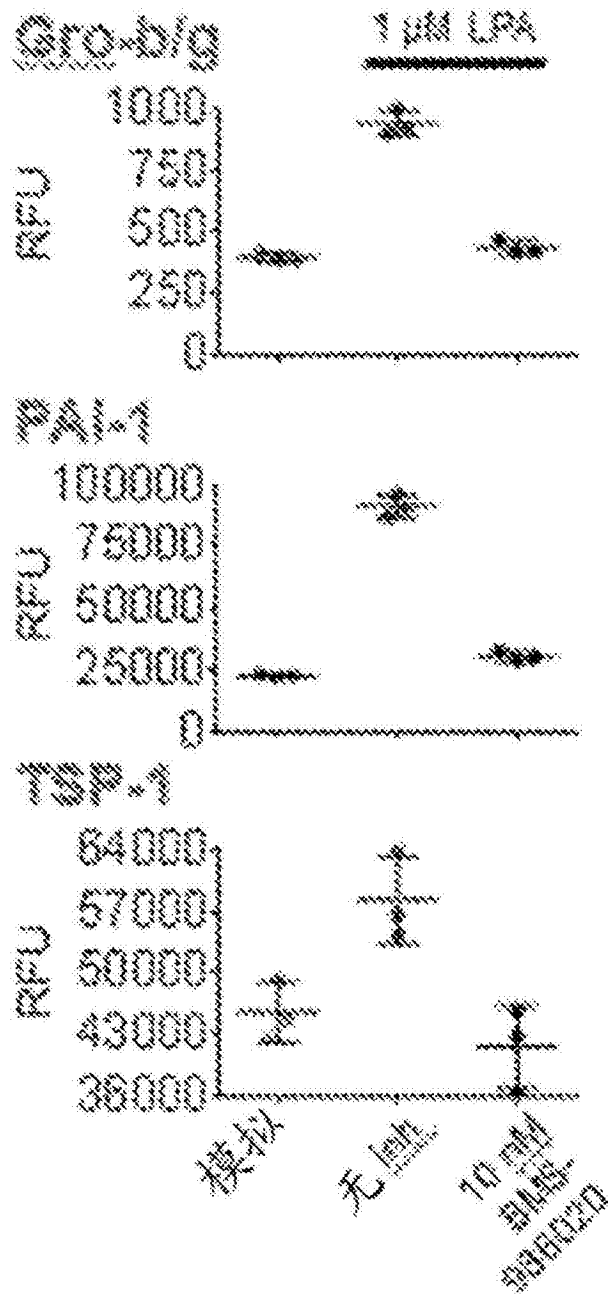


图6