



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105992951 A

(43)申请公布日 2016.10.05

(21)申请号 201580006032.5

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22)申请日 2015.01.26

代理人 史文静 黄革生

(30)优先权数据

61/931,932 2014.01.27 US

(51)Int.Cl.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.07.27

G01N 33/53(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/050561 2015.01.26

A61P 21/00(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/111008 EN 2015.07.30

A61P 11/00(2006.01)

A61K 38/16(2006.01)

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·伦克尔 R·鲁贝诺夫

Y·K·王 K·朱

权利要求书4页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

预测肌萎缩的生物标志物、方法和用途

(57)摘要

本发明处于生物标志物领域中。特别是,本发明涉及预测肌萎缩的生物标志物。本发明涉及这样的生物标志物用于选择性地治疗患有肌萎缩的患者的用途和预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法。

1. 选择性地治疗患者中的肌萎缩的方法,其包括:基于所述的患者的尿中具有显著地增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

2. 采用肌肉合成代谢剂选择性地治疗患有肌萎缩的患者的方法,其包括:

a) 基于所述的患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者;和

b) 之后,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

3. 采用肌肉合成代谢剂选择性地治疗患有肌萎缩的患者的方法,其包括:

a) 测定来自所述的患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;

b) 其后,基于来自所述的患者的尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者;和

c) 其后,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

4. 预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法,其包括测定来自患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在或不存在,其中:

a) 在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示增加的所述的患者将会应答采用肌肉合成代谢剂的治疗的可能性;并且

b) 在尿中不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则指示所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的减小的可能性。

5. 产生可传播形式的信息的方法,该信息是关于预测患有肌萎缩的患者对采用肌肉合成代谢剂的治疗的响应性的,所述的方法包括:

a) 基于在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,确定所述的患者对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的增加了的可能性;以及

b) 把所述的确定的所述结果记录在有形的或无形的介质形式上,用于传播。

6. 预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法,其包括:

a) 提供来自患者的尿样;

b) 针对在所述的样品中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽水平,测定来自患者的尿样;和

c) 报告在尿中所述的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽是否以显著地增加的水平存在于所述的样品中,其中在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示对肌肉合成代谢剂应答的增加了的可能性。

7. 选择性地预测在患者中肌萎缩发展的方法,包括基于患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽来鉴定所述的患者,其中在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示发展肌萎缩的倾向。

8. 选择性地预测在患者中肌萎缩发展的方法,包括:

a) 测定来自患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;

b) 此后,基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者。

9. 预测患者将会发展肌萎缩的可能性的方法,包括测定来自所述患者的尿样中由SEQ

ID NO 1至16组成的组中的多肽存在或不存在,其中:

a)在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示增加的所述的患者将会发展肌萎缩的可能性;和

b)在尿中不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则指示所述的患者将会发展肌萎缩的减小的可能性。

10.产生可传播形式的用于预测患者是否将会发展肌萎缩的信息的方法,该方法包括:

a)基于在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,确定增加的所述的患者发展肌萎缩的可能性;以及

b)把所述的确定的所述结果记录在有形的或无形的介质形式上,用于传播。

11.预测患者将会发展肌萎缩的可能性的方法,包括:

a)提供来自所述患者的尿样;

b)针对在所述的样品中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽水平,测定来自所述患者的尿样;和

c)报告在尿中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽是否以显著地增加的水平存在于所述的样品中,其中在尿中所述的显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示增加的所述的患者发展肌萎缩的可能性。

12.根据权利要求3、4、6、8、9或11的方法,其中所述的测定步骤包括选自单独地或以组合方式的免疫测定、免疫组织化学、ELISA、流式细胞术、Western印迹、HPLC、质谱的技术。

13.根据权利要求6或11的方法,其中所述技术是LC-MS/MS。

14.用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:基于所述患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

15.用于治疗患者中肌萎缩的肌肉合成代谢剂,包括

a)测定来自所述的患者尿样,

b)确定患者的尿中是否具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,并且

如果存在升高水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则将要向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

16.用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:

a)基于所述的患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于采用肌肉合成代谢剂治疗的患者;

以及

b)此后向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

17.用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:

a)测定来自所述患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;和

b)基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

18.用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:

a)测定来自所述患者的尿样的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;

b) 基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽, 挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者; 和

c) 选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

19. 根据权利要求15、17或18的作用剂, 其中该测定步骤包括选自单独地或以组合方式的免疫测定、免疫组织化学、ELISA、流式细胞术、Western印迹、HPLC、质谱的技术。

20. 根据权利要求19的作用剂, 其中所述技术是LC-MS/MS。

21. 用于预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的试剂盒, 其包括

a) 至少一个能够检测由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的探针; 和

b) 关于使用所述的探针来测定来自所述的肌萎缩患者的生物样品中所述的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的说明书, 其中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示: 所述的患者将会对采用所述的肌肉合成代谢剂治疗应答的增加了的可能性, 而不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示: 所述的患者将会对采用所述的肌肉合成代谢剂治疗应答的减小的可能性。

22. 用于治疗患有肌萎缩的患者的试剂盒, 其包括

a) 治疗有效量的肌肉合成代谢剂;

b) 至少一种能够检测由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的探针;

c) 关于使用所述的探针来测定来自所述患者的生物样品中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽的说明书,

d) 关于向所述的患者施用所述的肌肉合成代谢剂的说明书, 如果来自所述患者的生物样品具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽的话; 和

e) 任选的, 用于向所述的患者施用所述的肌肉合成代谢剂的工具。

23. 根据权利要求1至13所述的方法、根据权利要求14至20所述的肌肉合成代谢剂或根据权利要求21至22所述的试剂盒, 其中肌萎缩选自由下列组成的组: 废用性萎缩、恶病质、散发的包含体肌炎、肾衰竭、艾滋病(获得性免疫缺乏综合征)和COPD(慢性阻塞性肺病)。

24. 根据权利要求23的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒, 其中所述的恶病质是癌症恶病质。

25. 根据权利要求24的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒, 其中所述的癌症是胃肠道癌症、胰腺癌或肺癌。

26. 根据权利要求23至25所述的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒, 其中基于在尿中具有显著的增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽中的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10种, 来挑选所述的患者。

27. 根据权利要求23至26所述的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒, 其中在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽在标准化数值范围至少50%以上、至少60%以上、至少70%以上、至少80%以上、至少90%以上、至少100%以上、至少110%以上、至少120%以上、至少130%以上、至少140%以上、至少150%以上、至少160%以上、至少170%以上、至少180%以上、至少190%以上或至少200%以上。

28. 根据权利要求23至27所述的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒, 其中所述的肌肉合成代谢剂是ActRIIB抗体, 例如Bimagrumab, ActRIIA抗体、可溶性ActRIIB诱饵模拟物、抗筒箭

毒碱抗体(anti-myostatin antibody)、筒箭毒碱前肽、与ActRIIB结合但是不活化它的筒箭毒碱诱饵蛋白质、 β 2激动剂、生长素释放肽激动剂、IGF-1蛋白质或其模拟物、SARM、GH激动剂/模拟物或促滤泡素抑制素。

预测肌萎缩的生物标志物、方法和用途

[0001] 本公开的背景

[0002] 人骨骼肌由肌纤维组成,依靠肌纤维的收缩速度和占优势的能量代谢类型来给肌纤维分类。基于它们的占优势的肌球蛋白重链(MyHC)同种型含量,可以把肌纤维分类为I型(慢缩)和II型(快缩)纤维。一般地,I典型和IIa型纤维利用氧化磷酸化,而IIx和IIb型纤维利用缺氧代谢来产生ATP。纤维类型的百分比和结构形态将确定任何给出的肌肉的表现型能力和功能性能。除了遗传背景外,健康和疾病中的环境因素对于导致纤维类型/形态和因此的功能性的改变具有直接的作用;此类过程包括衰老、锻炼、糖尿病、废用性萎缩、慢性心力衰竭和肌萎缩。

[0003] 具有肌萎缩成分的病况的实例是废用性萎缩、恶病质、散发的包含体肌炎、肾衰竭、艾滋病(获得性免疫缺乏综合征)、癌症、心力衰竭和COPD(慢性阻塞性肺病)。

[0004] 恶病质一般地被认为是由基础疾病所引起的获得性的加速的肌肉损失(Evans WJ, Morley JE, Arigles J等人 Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008; 27:793-799)。当在患有末期癌症的患者中看到恶病质时,该恶病质被称为“癌症恶病质”。癌症恶病质影响大多数患有晚期癌症的患者并且与治疗耐受度的减小、对治疗的应答、生活质量和生存的持续时间有关。最近已经把癌症恶病质确定为多因素综合征,以进行中骨骼肌质量损失为特征,有或者没有脂肪质量损失,其不能通过常规的营养支持被完全地逆转并且导致渐进的功能性损伤。在癌症恶病质中,骨骼肌损失表现为最显著事件。关于癌症恶病质分类的国际共识提示:诊断标准应该不仅考虑到重量损失是所述的恶病质过程的信号事件,而且也应该考虑所述的患者的初始储备,要么呈低BMI,要么呈低肌肉发达水平。然后一个概念在临床风险方面具有一些确认,因此需要能够根据骨骼肌本身内部的变化来评估所述的生物学相关物的方法。

[0005] 然而,还不知道介导蛋白质合成和降解方面的变化,最终导致肌纤维萎缩(例如在癌症恶病质中)的精确的分子机制。对于已经被研究的每一个动物模型,牵涉了不同的途径。并且,人的数据是很有限的。

[0006] Skipworth等人公布了一个关于癌症恶病质的特异性的尿指示剂的报告:关于人尿中的癌症恶病质的候选蛋白质生物标志物的质谱检测。*International Journal of Oncology* 36:973-982, 2010。然而,由于不知道所述的分子机制,存在着重大的假阳性风险。而且,仅仅提供了定性的指征测定。因此,需要备选的确对肌纤维萎缩(例如在恶病质中)进行早期诊断的生物标志物。

[0007] 本公开的简要说明

[0008] 本发明描述了在个体经受症状或减小的身体的机能之前,鉴定很可能发展成遭受肌萎缩(例如恶病质)的病况的个体的方法。由于恶病质是癌症的常见并发症,其增加癌症死亡率,所述的方法用于鉴定很可能发展恶病质的癌症患者可以是特别有利的。本发明利用一组蛋白质标志物中的一种或更多种来诊断患者中的肌萎缩,例如在癌症恶病质中。这基于来自所述的个体的尿样品,不取决于所述的个体是否具有体重减轻。可以使用本发明来鉴定将会受益于用来逆转所述的肌萎缩的合成代谢介入的患者,或者基于对治疗的响应

或基于对更高剂量的治疗的需要来将患者分类。特别地,所述的方法允许对患者进行定量分析。

[0009] 根据第一个方面,提供了选择性地治疗患者中的肌萎缩的方法。所述的方法包括:基于所述的患者的尿中具有显著地增加水平的由SEQ ID NO1至16组成的组中的多肽,选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0010] 根据第二个方面,提供了采用肌肉合成代谢剂选择性地治疗患有肌萎缩的患者的方法。所述的方法包括:第一步,基于所述的患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者;和第二步,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0011] 根据第三个方面,提供了采用肌肉合成代谢剂选择性地治疗患有肌萎缩的患者的方法。所述的方法包括:第一步,测定来自所述的患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;第二步,基于来自所述的患者的尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者;和第三步,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0012] 根据第四个方面,提供了预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法。所述的方法包括测定来自患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在或不存在。其中,在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示增加的所述的患者将会应答采用肌肉合成代谢剂的治疗的可能性;而在尿中不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则指示所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的减小的可能性。

[0013] 根据第五个方面,提供了用于产生可传播形式的信息的方法,该信息用于预测患有肌萎缩的患者对采用肌肉合成代谢剂的治疗的响应性。所述的方法包括:基于在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,确定所述的患者对采用所述的肌肉合成代谢剂的治疗应答的增加的可能性;并且把所述的确定的步骤的结果记录在有形的或无形的介质形式上,用于传播。

[0014] 根据第六个方面,提供了预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法。所述的方法包括:第一步,提供来自患者的尿样;第二步,例如通过使所述的样品接受LC-MS/MS分析,针对在所述的样品中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽水平,测定来自患者的尿样;和第三步,报告在尿中所述的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽是否以显著地增加的水平存在于所述的样品中,其中在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示对肌肉合成代谢剂应答的增加的可能性。

[0015] 根据第七个方面,提供了选择性地预测在患者中肌萎缩发展的方法,包括基于患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽来鉴定所述的患者,其中在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示发展肌萎缩的倾向。

[0016] 根据第八个方面,提供了选择性地预测在患者中肌萎缩发展的方法,包括:测定来自患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;此后,基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者。

[0017] 根据第九个方面,提供了预测患者将会发展肌萎缩的可能性的方法,包括测定来自所述患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在或不存在的多肽,其中:在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,指示增加的所述的患者将会发展肌萎缩的可能性;而在尿中不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则指示所述的患者将会发展肌萎缩的减小的可能性。

[0018] 根据第十个方面,提供了用于产生可传播形式的用于预测患者是否将会发展肌萎缩的信息的方法,该方法包括:基于在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,确定增加的所述的患者发展肌萎缩的可能性;并且把所述的确定的步骤的所述结果记录在有形的或无形的介质形式上,用于传播。

[0019] 根据第十一个方面,提供了预测患者将会发展肌萎缩的可能性的方法,包括:提供来自所述患者的尿样;例如通过使所述的样品接受LC-MS/MS分析,针对在所述的样品中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽水平,测定来自所述患者的尿样;和报告在尿中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽是否以显著地增加的水平存在于所述的样品中,其中在尿中所述的显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示增加的所述的患者发展肌萎缩的可能性。

[0020] 在根据本发明方面的方法中,所述的测定步骤可以包括选自单独地或以组合方式的免疫测定、免疫组织化学、ELISA、流式细胞术、Western印迹、HPLC、质谱的技术,例如LC-MS/MS。

[0021] 根据第十二个方面,提供了用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:基于所述患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0022] 根据第十三个方面,提供了用于治疗患者中肌萎缩的肌肉合成代谢剂,包括测定来自所述的患者尿样,确定患者的尿中是否具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,并且如果存在升高水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,则将要向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0023] 根据第十四个方面,提供了用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:基于所述的患者的尿中具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于采用肌肉合成代谢剂治疗的患者;以及此后向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0024] 根据第十五个方面,提供了用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:测定来自所述患者的尿样中由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;和基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0025] 根据第十六个方面,提供了用于治疗患有肌萎缩的患者的肌肉合成代谢剂,其特征在于:测定来自所述患者的尿样的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽;基于来自所述患者的所述尿样具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽,挑选用于用肌肉合成代谢剂治疗的患者;和选择性地向所述的患者施用治疗有效量的肌肉合成代谢剂。

[0026] 可以基于测定步骤来表征根据本发明方面的作用剂,该测定步骤包括选自单独地

或以组合方式的免疫测定、免疫组织化学、ELISA、流式细胞术、Western印迹、HPLC、质谱的技术,例如LC-MS/MS。

[0027] 根据第十七个方面,提供了用于预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的试剂盒,其包括至少一个能够检测由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的探针;和关于使用所述的探针来测定来自所述的肌萎缩患者的生物样品中所述的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的说明书,其中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示:所述的患者将会对采用所述的肌肉合成代谢剂治疗应答的增加的可能性,而不存在显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽指示:所述的患者将会对采用所述的肌肉合成代谢剂治疗应答的减小的可能性。

[0028] 根据第十八个方面,提供了用于治疗患有肌萎缩的患者的试剂盒,其包括治疗有效量的肌肉合成代谢剂;至少一种能够检测由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽存在的探针;关于使用所述的探针来测定来自所述患者的生物样品中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽的说明书、关于向所述的患者施用所述的肌肉合成代谢剂的说明书(如果来自所述患者的生物样品具有显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽的话);和任选的用于向所述的患者施用所述的肌肉合成代谢剂的工具。

[0029] 在根据不同方面的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒中,所述的肌萎缩可以选自由下列组成的组:废用性萎缩、恶病质、散发的包含体肌炎、肾衰竭、艾滋病(获得性免疫缺乏综合征)和COPD(慢性阻塞性肺病)。所述的恶病质可以是癌症恶病质,并且所述的癌症例如可以是胃肠道癌症、胰腺癌或肺癌。

[0030] 在根据不同方面的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒中,可以挑选在尿中显著增加的水平由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽中的至少2、3、4、5、6、7、8、9或10种。

[0031] 在根据不同方面的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒中,在尿中显著增加水平的由SEQ ID NO 1至16组成的组中的多肽可以在标准化数值范围至少50%以上、至少60%以上、至少70%以上、至少80%以上、至少90%以上、至少100%以上、至少110%以上、至少120%以上、至少130%以上、至少140%以上、至少150%以上、至少160%以上、至少170%以上、至少180%以上、至少190%以上或至少200%以上。

[0032] 在根据不同方面的方法、肌肉合成代谢剂或试剂盒中,所述的肌肉合成代谢剂是ActRIIB抗体(例如bimagrumab)、ActRIIA抗体、可溶性ActRIIB诱饵模拟物、抗筒箭毒碱抗体(anti-myostatin antibody)、筒箭毒碱前肽、与ActRIIB结合但是不活化它的筒箭毒碱诱饵蛋白质、 β 2激动剂、生长素释放肽激动剂、IGF-1蛋白质或其模拟物、SARM、GH激动剂/模拟物或促滤泡素抑制素。

[0033] 附图的简要描述

[0034] 图1是显示通过ANOVA进行的尿蛋白强度对先前的重量损失的统计分析的火山图(X轴代表尿蛋白浓度与患者的重量损失关联的斜率,而Y轴代表p值),对于所述的16种挑选的蛋白质,以黑色突出。

[0035] 本公开的详细说明

[0036] 因此本发明所述的方法、组合物和试剂盒提供了用于挑选对肌萎缩易感的患者的工具,从而增强这样的治疗的治疗效能。

[0037] 因此,在一个方面中,本发明提供包含用于治疗患者中肌萎缩的肌肉合成代谢剂

的组合物,其中基于特异性的尿生物标志物来挑选患者。在一种实施方式中,所述的用于预测对疗法的治疗响应性的尿生物标志物是根据SEQ ID NO 1至16的多肽。在本公开的一种实施方式中,在患者的尿中,根据SEQ ID NO 1至16的多肽水平的显著增加指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。在本公开的另一种实施方式中,本文中描述的显著增加的或升高的蛋白质浓度也是指这样一种情况:其中根据SEQ ID NO 1至16所述的多肽中的至少一种或至少两种或至少三种或至少五种或至少六种或至少七种或至少八种或至少九种或至少十种或至少十一种或至少十二种或至少十三种或至少十四种或至少十五种的显著增加指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0038] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 1的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 2-16组成的组的蛋白质中的一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0039] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 2的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1和3-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0040] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 3的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-2和4-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0041] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 4的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-3和5-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0042] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 5的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-4和6-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0043] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 6的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-5和7-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0044] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 7的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-6和8-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0045] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 8的多肽和选自由多肽SEQ ID NO

1-7和9-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0046] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 9的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-8和10-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0047] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 10的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-9和11-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0048] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 11的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-10和12-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0049] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 12的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-11和13-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0050] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 13的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-12和14-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0051] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 14的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-13和15-16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0052] 在本公开的一种实施方式中,根据SEQ ID NO 15的多肽和选自由多肽SEQ ID NO 1-14和16组成的组的蛋白质中一种或更多种的显著增加的或升高的蛋白质浓度指示增加的(i)患者将会发展肌萎缩或无力和/或(ii)所述的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性。

[0053] 优选地,正如本文中描述的那样,所述的组合物被用于治疗癌症恶病质。

[0054] 为了使本发明可以被更容易地理解,首先定义了某些术语。在全部详细说明中阐述了另外的定义。

[0055] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由...组成”,例如“包含”X的组合物可以仅仅由X组成或可以包括另外的某些,例如X+Y。

[0056] 术语与数值x有关的“大约”意指 $\pm 10\%$,除非上下文以其它方式指明。

[0057] 术语“生物标志物”是指一种或更多种多肽,其可以被用来:或者单独地或者以多种多肽的组合形式,诊断或帮助诊断或预测肌萎缩;监测所述的肌萎缩的进展;和/或监测

肌萎缩治疗的有效性。另外，“生物标志物”也是指在从具有发展肌萎缩、无力或成为恶病质的风险的受试者获得的尿样中存在并且升高或显著地增加的列在表1中的那些蛋白质或其多肽片段。

[0058] 正如本文中所用的那样，术语“受试者”和“患者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括所有的脊椎动物，例如哺乳动物和非哺乳动物，例如非人灵长类、羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等等。

[0059] 术语“测定”被用来指鉴定、筛选、探测、测试、测量或确定的行为，该行为可以通过任何常规手段进行。例如，通过使用ELISA测定、Northern印迹、成像、血清分型、细胞分型、基因测序、表型分析、单元型分型、免疫组织化学、Western印迹、质谱等等，可以测定样品的特定的基因或蛋白质标志物的存在。

[0060] 术语“检测”（诸如此类）意指所述的从给定来源提取特定信息的行为，该行为可以是直接的或间接的。在本文中公开的预测方法的一些实施方式中，间接地，例如通过查询数据库来检测生物样品中给定物（例如等位基因，蛋白质水平等等）的存在。术语“测定”和“确定”考虑物质的转变，例如生物样品的转变，例如借助于使该样品接受物理测试，血液样品或其它组织样品从一种状态转变为另一种状态。

[0061] 术语“获得”意指取得，例如意指以任何方式，例如通过物理介入（例如活组织检查、血液抽取）或非物理介入（例如经由服务器的信息传送）等等，取得拥有。

[0062] 使用所述的短语“测定生物样品...”诸如此类来意指可以测试（要么直接地要么间接地）样品中给定的萎缩应答标志物的存在或不存在。将会被理解的是：在一种物质存在表示一种概率而一种物质不存在表示不同的概率的情形中，则可以使用这样的物质的存在或不存在来指导治疗决定。例如，通过确定在患者中特定应答等位基因的实际存在或通过确定在患者中特定应答等位基因的不存在，可以确定患者是否具有萎缩应答标志物。在这样的两个情形中，已经确定所述的患者是否具有萎缩应答标志物的存在。所述的公开的方法尤其涉及确定特定的个体是否具有萎缩应答标志物。

[0063] 正如本文中所用的那样，短语“萎缩应答标志物”总体上是指预测肌萎缩的标志物。在公开的方法、用途和试剂盒的一些实施方式中，所述的患者具有至少一个萎缩应答标志物。

[0064] 正如本文中所用的那样，在一种实施方式中，术语“治疗”任何疾病或病症（即癌症恶病质）或任何疾病或病症（即癌症恶病质）的“治疗”是指改善所述的疾病或病症（即减慢或阻止或减小疾病或其临床症状中的至少一种的发展）。在另一种实施方式中，“治疗”或“对...的治疗”是指减轻或改善至少一种物理参数，其包括不能被患者觉察的那些参数。在又一种实施方式中，“治疗”或“对...的治疗”是指要么以物理方式（例如使可觉察的症状稳定化）、以生理学方式（例如使物理参数稳定化），要么以这两种方式调整疾病或病症。用于评估疾病的治疗和/或预防的方法一般是本领域中已知的。

[0065] 术语“显著增加的水平”意指与参考值（例如数量）相比，定量增加的值，例如数量。因此，术语“显著地增加的水平”或“升高的水平”可以是指与健康的受试者的对照组相比，增加的/升高的蛋白质浓度，其中如果在受试者的尿中，所述蛋白质和/或其多肽片段的数量在标准化的数值范围至少50%以上、至少60%以上、至少70%以上、至少80%以上、至少90%以上、至少100%以上、至少110%以上、至少120%以上、至少130%以上、至少140%以

上、至少150%以上、至少160%以上、至少170%以上、至少180%以上、至少190%以上或至少200%以上,则所述蛋白质或其多肽片段的浓度被认为是增加的/升高的。所述的标准化数值范围也可以是固定值,即不依赖于个体的特定样品组的值。

[0066] 术语“标准化的数值范围”是指基于本文中所公开的在健康的对照组中生物标志蛋白质或其片段的平均浓度,计算的统计学上相关的标准偏差的上限。

[0067] 术语“检测”及其各种词性形式包括测量及其各种词性形式。

[0068] 术语“药学上可接受的”意指无毒的物质,其不干涉活性成分的生物活性的有效性。

[0069] 与化合物(例如结合IL-17的分子或另一种作用剂)有关的术语“施用”,被用来指通过任何途径向患者递送该化合物。

[0070] 正如本文中所用的那样,“治疗有效量”是指在向患者(例如人)单次或多次剂量施用,有效地用于治疗、预防、防止病症或复发性病症的发作、治疗、迟滞、减小所述病症或复发性病症的严重度、改善所述病症或复发性病症的至少一种症状、或延长所述的患者的生存超出在没有这样的治疗的情况下所预期的生存的肌肉合成代谢剂的数量。当向个体施加单独施用的活性成分(例如肌肉合成代谢剂)时,所述的术语是指单独的该成分。当以组合方式施加时,无论以组合方式、顺序地或同时地施用,所述的术语是指产生治疗效果的活性成分的合并数量。

[0071] 正如本文中所用的那样,关于患者的“挑选/选择”及其各种词性形式被用来意指基于(由于)特定的患者具有预先确定的标准,例如所述的患者具有萎缩应答标志物,从较大的患者组中特异性地选择特定的患者。类似地,“选择性地治疗”是指基于特定的患者具有预先确定的标准,向患有特定的疾病的患者提供治疗,其中该患者被特异性地选自较大的一组患者,例如特异性地挑选癌症患者用于治疗,因为所述的患者具有萎缩应答标志物。类似地,“选择性地施用”是指基于(由于)特定患者具有预先确定的标准,例如特定的基因或其它生物标志物,向从较大的一组患者中特异性地选择的患者施用药物。就挑选、选择性地治疗和选择性地施用来说,它意指基于所述患者的特定的生物学,给患者递送个性化的疗法,而不是仅仅基于所述的患者患有特定的疾病而给其递送标准治疗方案。关于本文中描述的治疗方法的挑选,不是指对具有萎缩应答标志物的患者的偶然的,而是是指基于患者具有萎缩应答标志物,深思熟虑地选择向患者施用肌肉合成代谢剂。因此,选择性治疗不同于不管患者的等位基因病况,向所有的患者递送特定药物的标准治疗。

[0072] 正如本文中所用的那样,“预测”指示本文中所描述的方法提供信息以使得保健提供者能够确定个体将会发展肌萎缩的可能性或从中挑选的患有萎缩疾病的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答或将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗更加有利地应答的可能性。它不是指以100%准确性预测应答的能力。而是,技术人员将会理解它是指增加的概率。

[0073] 正如本文中所用的那样,“可能性”和“可能的”是事件发生的概率有多大的量度。可以把它与“概率”互换使用。可能性是指超过推测,但是小于必然性的概率。因此,如果明理的人利用常识、训练或经验断定鉴于所述的环境,事件是很可能的(probable),则事件是可能的(likely)。在一些实施方式中,一旦可能性已经被确定,则可以以肌肉合成代谢剂治疗患者(或治疗继续或治疗以增加的剂量继续进行)或者不能以所述的肌肉合成代谢剂治

疗患者(或治疗停止或治疗以更低的剂量继续进行)。

[0074] 短语“增加的可能性”是指事件将会发生的概率增加。例如,本文中的一些方法允许预测患者是否将会显示对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的增加了的可能性,或者与不具有萎缩应答标志物的患有萎缩疾病的患者相比,对采用肌肉合成代谢剂的治疗更好地应答的增加了的可能性。

[0075] 正如本文中所用的那样,术语“生物样品”是指来自患者的样品,其可以被用于鉴定、诊断、预测或者监测的目的。优选的样品包括滑液、血液、血液衍生的产品(例如血沉棕黄层、血清和血浆)、淋巴、尿、眼泪、唾液、毛球细胞、脑脊髓液、颊拭子、粪便、滑液、滑膜细胞、痰或者组织样品(例如软骨样品)。另外,本领域技术人员将会认识到:在分级或纯化工序(例如从全血中分离DNA)以后,一些样品将会更加容易地被分析。

[0076] 术语“肌萎缩”是指所述的肌肉质量的减少;它可以是肌肉的部分或完全消耗掉。它包括任何种类的肌萎缩,包括由于采用糖皮质激素(例如氢化可的松、地塞米松、倍他米松、泼尼松、甲泼尼龙或泼尼松龙)治疗而造成的结果。所述的肌萎缩还可以是由于神经损伤而导致的去神经支配的结果或由退化的、新陈代谢的或炎性的神经病(例如Guillain-Barre综合征、周围神经病或暴露于环境毒素或药物)引起。另外,所述的肌萎缩可以由下列引起:肌病(例如肌强直);先天性肌病,包括线形体肌病、多/微核肌病和肌管性(中央核性)肌病;线粒体肌病;家族性周期性麻痹;炎性肌病;新陈代谢性肌病,例如由糖原或脂质积累病所引起的;皮炎;多肌炎;包含体肌炎;骨化性肌炎;横纹肌溶解和肌红蛋白尿。所述的肌病可以由肌营养不良综合征(例如Duchenne肌营养不良、Becker肌营养不良、肌强直肌营养不良、面肩肱型肌营养不良、Emery-Dreifuss肌营养不良、眼咽肌营养不良、肩胛带骨肌营养不良、肢带型肌营养不良、Fukuyama肌营养不良、先天性肌营养不良或遗传性远端肌病)所引起。另外,所述的肌萎缩可以由下列引起:成年人运动神经元病、婴儿脊髓性肌萎缩、肌萎缩性侧索硬化、幼年期脊髓性肌萎缩、自身免疫运动神经病伴随多灶导体阻断、由于中风或脊髓损伤而导致的瘫痪、由于创伤而导致的骨骼固定、长时间卧床休息、自愿的不活动、非自愿的不活动、代谢性应激或营养不足、癌症、艾滋病、绝食、甲状腺病症、糖尿病、良性先天性肌紧张低下症、中央轴空病、烧伤、慢性阻塞性肺病、肝脏疾病(实例例如为纤维化、硬化)、脓毒症、肾衰竭、充血性心力衰竭、老化、宇宙飞行或在零重力环境中花费的时间。

[0077] 术语“恶病质”是指不能以营养方式被逆转并且一般地与基础疾病(例如癌症、COPD、艾滋病、心力衰竭等等)相关的身体质量的减少(Evans WJ, Morley JE, Argiles J等人, Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008;27:793-799)。

[0078] 术语“癌症恶病质”是指由所述的Fearon等人阐述的定义: Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis; *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-1350。

[0079] 所述的术语“肌肉合成代谢剂”是指提供肌肉生长的任何作用剂,例如已知能够在遭受肌肉无力和/或萎缩这样的病况的患者中防止或逆转肌肉无力和/或萎缩的任何药物和包含所说的药物的组合物,其中被健康主管部门批准用于治疗遭受肌肉无力或萎缩的患者的药物是特别优选的。这样的作用剂的实例是ActRIIB抗体、ActRIIA抗体、可溶性ActRIIB诱饵模拟物、抗筒箭毒碱抗体、筒箭毒碱前肽、与ActRIIB结合但是不活化它的筒箭

毒碱诱饵蛋白质、 β 2激动剂、生长素释放肽激动剂、IGF-1蛋白质或其模拟物、选择性雄激素受体调节剂(SARM)、生长激素(GH)激动剂/模拟物或促滤泡素抑制素。例如,肌肉合成代谢剂是在W02010125003中公开的那些ActRIIB抗体,特别是被定名为Bimagrumab(INN:国际非专利商标名)的ActRIIB抗体。此外,肌肉合成代谢剂是在US7632499以及US8063188中公开的那些筒箭毒碱抗体和在W02006012627中公开的那些可溶性ActRIIB诱饵模拟物以及在W02007146689、W0200040613、W005033134、W02006074390、W02005033134或W0200040613中公开的那些IGF-1模拟物。

[0080] 正如本文中所用的那样,在施用治疗有效量的上下文中所述的术语“治疗有效量”通常是指当向受试者施用活性成分时,足以提供治疗益处(例如足以治疗所述的肌萎缩)的活性成分(例如Bimagrumab)的数量。

[0081] 可以以适于向受试者提供治疗有效量的任何方式向受试者给药肌肉合成代谢剂。可以改变本发明所述的药物组合物中活性剂的实际剂量水平,以便在对患者无毒的情况下,获得有效地达到所要的针对特定的患者、组合物和施用模式的治疗应答的活性剂的数量。所选择的剂量水平将会取决于多种药物动力学因素,包括使用的本发明所述的特定的组合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所使用的特定的化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所使用的特定的组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、待被治疗的患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康情况和在先的医疗史等等医药领域中熟知的因素。

[0082] 可以利用本领域中已知的多种方法中的一种或更多种,通过一种或更多种施用途径施用本发明的组合物。正如熟练的技术人员将会理解的那样,施用途径和/或模式将会取决于想要的结果而变化。施用途径可以包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、皮下、脊椎或其它肠胃外的施用途径,例如通过注射或输注。正如本文中所用的那样,所述的短语“肠胃外施用”意指不同于肠内和局部施用的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊髓内、硬膜外和干内(intrastemal)注射和输注。备选地,可以通过非肠胃外途径(例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部)施用组合物。

[0083] 可以采用载体来制备活性化合物,载体将会保护所述的化合物以防其迅速释放,例如控释制剂,包括植入物、皮肤贴片和微囊包裹的递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯-乙酸乙烯基酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这样的制剂的许多方法被专利公开了或一般是本领域技术人员已知的。参见例如 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson 主编, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0084] 用于肠内或肠胃外施用的组合物例如是单位剂型,例如糖衣片剂、片剂、胶囊、栓剂或安瓿。

[0085] 在单个剂量中活性成分的单位含量本身不必构成治疗有效量,因为这样一个数量可以通过施用许多剂量单位达到。根据本发明的组合物可以包含例如大约10%至大约100%,优选地大约20%至大约60%的活性成分。

[0086] 如果不以其它方式指示,以一种本身已知的方式,例如借助于常规的混合、造粒、糖包衣、溶解或冻干工艺来制备根据本发明的药物组合物。在制备用于口服剂型的组合物

中,可以使用任何通常的药物介质,例如水、二元醇、油类、醇类、载体(例如淀粉、糖或微晶纤维素)、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。由于它们的易于施用,片剂和胶囊代表了最有利的口服单位剂型,无论在何种情况下,都明显地使用了固体药物载体。

[0087] 序列

[0088] 在本说明书中提到的序列在表1中找到。

[0089] 表1. 序列表

SEQ ID 编号	登录号	UniProt 编号	序列
SEQ ID NO: 1	IPI00384401	Q9UL85	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCWASQSISSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISLQSEDFAIYHCQQYNSWPPLTF GGGTKVEIKR
SEQ ID NO: 2	IPI00011229	P07339	MQPSSLLPLALCLLAAPASALVRIPLHKFTSIRRT MSEVGGSVEDLIAKGPVSKYSQAVPAVTEGPIF EVLKNYMDAQYYGEIGIGTPPQCFTVVFDTGSS NLWVPSIHCKLLDIACWIIHKYNSDKSSTYVKN GTSFDIHYGSGSLSGYLSQDTSVPCQSASSAS ALGGVKVERQVFGAATKQPGITFIAAKFDGILGM AYPRISVNNVLPVFDNLMQQKLVQDNIFSYLS RDPDAQPGGELMLGGTDSKYYKGSLSYLVNTR KAYWQVHLDQVEVASGLTLCKEGCEAIVDTGT SLMVGVPVDEVRELQKAIGAVPLIQGEYMIPCEK VSTLPAITLKLGGKGYKLSPEYTLKVSQAGKTL CLSGFMGMDIPPPSGPLWILGDVFIGRYTTFD RDNNRVGFAEAARL
[0090] SEQ ID NO: 3	IPI00940952	Q0KKI6	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSS LSASVGDRTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQFNYPHTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
SEQ ID NO: 4	IPI00295741	P07858	MWQLWASLCCLLVLNARSRPSFHPLSDELVN YVNKRNTTWQAGHNFYNVDMSYLKRLCGTFGLG GPKPPQRMFTEDLKLPAFDAREQWPQCPTI KEIRDQSGSCGSCWAFGAVEAISDRICHTNAHV SVEVSAEDLLTCCGSMCGDGCNGGYPAEAWN FWTRKGLVSGGLYESHVGCPRPYSIPPCEHHVN GSRPPCTGEGDTPKCSKICEPGYSPTYKQDKH YGYNSYSVSNSEKDIMAIEYKNGPVEGAFSVYS DFLLYKSGVYQHVTGEMMGHAIKILGWGVEN GTPYWLIVANSWNTDWGDNGFFKILRGQDHCGI ESEVVAGIPRTDQYWEKI
SEQ ID NO: 5	IPI00829956	A0N5G1	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSISSWL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYNSIEGTF

			GQGTKVEIKRTVAAPSVF
SEQ ID NO: 6	IPI00297487	P09668	MWATLPLLCAGAWLLGVPVCGAAELCVNSLEK FHFKSWMSKHRKTYSTEEYHHRQLQTFASNWRK INAHNNGNHTFKMALNQFSDMSFAEIKHKYLWS EPQNC SATKS NYLRGTGPYPPSVDWRKKGNFV SPVKNQGACGSCWTFSTTGALESAIAIATGKML SLAEQQLVDCAQDFNNHGCQGGLPQAFEYIL YKNGIMGEDTYPYQKGDGYCKFQPGKAIGFVK DVANITYDEEAMVEAVALYNPVSF AFEVTQDF MMYRTGIYSSTSCHKTPDKVNHAVLAVGYGEK NGIPYWVKNSWGFPQWGMNGYFLIERGKNMC GLAACASYPIPLV
SEQ ID NO: 7	IPI00478181	B4DGG2	MAARPSRATGPRGGQSRVKKPPPGRRLKEQL PPLAARAVFAAATAVIML TEASLSIWGWGSLGI VLFLITFGPFVIFYLTFYILCYVGGGLVVTLLFGKT NSEKYLEQCEHSFLPPTSPGVPKCLEEMKREA RIIKIDRRRLTGANIIDEPLQQVIQFSLRDYVQYWY YTLSDDESFLLEIRQTLQNALIQFATRSKEIDWQ PYFTTRIVDDFGTHLRVFRKAQQKITEKDDQVK GTAEDLVDTFFFEVEMEKEVCRDLVCTSPKDE EGFLRDLCEVLLYLLLPPGDFQNKIMRYFVREIL ARGILLPLINQLSDPDYINQYVIWMIRDSNCNYE AFMNIKLSDNIGELEAVRDKAAEELQYLRSLDT AGDDINTIKNQINSLLFVKKVCDSRIQRLQSGKEI NTVKLAANFGKLC TVPLDSILVDNVALQFFMDY MQQTGGQAHLFFWMTVEGYRVTAQQQLEVLL SRQRDQKHQTNQTKGLLRAAAVGIYEQYLSEK ASPRVTVDDYLVAKLADTLNHEDPTPEIFDDIQR KVYELMLRDERFYPSFRONALYVRMLAELDML KDPSFRGSDDGDGESFN GSPTGSINLSLDDL NVSSDSDSVQLHAYISDTGVCNDHGKTYALYAIT VHRRNLNSEE MWKTYRRYSDFHDFHMRITEQF ESLSSILKLP GKTFNNMDRDFLEKRKKDLNAYL QLLLAPEMMKASPALAHYVYDFLENKAYSKGK GDFARKMDTFVNPLRNSMRNVSNAVKSLPDSL AEGMTKMSDNMGKMSERLGQDIKQSFFKV PPL IPKTDSDPEHRRVSAQLDDNVDDNIPLRVMLLL MDEVFDLKERNQWLRRNIKNLLQQLIRATYGDT INRKIVDHVDWMTSPEQVADSVKFRFRDAFWPN GILAEAVPCRDKSIRMTRVAGKTKLLAIMPDEL KHIIGAETTRKGILRVFEMFQHNQLNRRMVYVFL EGFLETLPQYKFRELFNKLHSRSKQM QKYKQ KLQTTQAPSLQKR
SEQ ID NO: 8	IPI00646773	P06396-2	MVVEHPEFLKAGKEPGLQIWRVEKFDLVPVPTN LYGDFFTGDAYVILKTVQLRNGNLQYDLHYWLG NECSQDES GAAAIFTVQLDDYLN GRAVQHREV QGFESATFLGYFKSGLKYKKGGVASGFKHVVP NEVVQRLFQVKGRRVVRATEVPVSWESFNNG DCFILD LGNNIHQWCGSNSNRYERLKATQVSK GIRDNERSGRARVHVSEEGTEPEAMLQVLGPK PALPAGTEDTAKEDAANRKLAKLYKVSNGAGT MSVSLVADENPFAQGALKSEDCFILDHGKDGKI FVWK GKQANTEERKAALKTASDFITKMDYPKQT QVSVLPEGGETPLFKQFFKNWRDPDQTDGLGL

[0091]

			SYLSSHIANVERVPFDAATLHTSTAMAAQHGMDDGTTGQKQIWRIEGSNKVPVDPATYGGQFYGGDSYIILYNRHHGGRQGQIIYNWQGAQSTQDEVAASAILTAQLDEELGGTPVQSRVVQGKEPAHLMSLFGGKPMIYKGGTSREGGQTAPASTRLFQVRA NSAGATRAVEVLPKAGALNSNDAFVLKTPSAAYLWWTGASEAEKTGAQELLRVLRAQPVQVAEGSEPDGFWEALGGKAAVRTSPRLKDKKMDAHPRLFACSNKIGRFVIEEVPGELMQEDLATDDVMLLDTWDQVFWVWGKDSQEEEEKTEALTSAKRYIETDPANRDRRTPITVVKQGFEPSPFVGWFLGWD DDYWSVDPLDRAMAELAA
SEQ ID NO: 9	IPI00387100	P01608	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITTCQASQDISIFLNWYQQKPGKAPKLLIYDASKLEAGVPSRFSGTGSGTDFTFITSSLPEDIATYYCQQFDNLPLTFGGGTKVDFKR
SEQ ID NO: 10	IPI00026314	P06396-1	MAPHRPAPALLCALSLALCALSLPVRAATASRGASQAGAPQGRVPEARPNMSMVVEHPEFLKAGKEPGLQIWRVEKFDLVPVPTNLYGDDFTGDAYVILKTVQLRNGNLQYDLHYWLGNECSQDESGAAAIFTVQLDDYLNGRAVQHREVQGFESATFLGYFKSGLKYKGGVAVSGFKHVVPNEVVVQRLFQVKGRRVVRATEVPVSWESFNNGDCFILDGNNIHQWCGSNSNRYERLKATQVSKGIRDNERSGRARVHVSEEGTEPEAMLQVLGPKPALPAGTEDTAKED AANRKLAKLYKVSNGAGTMSVSLVADENPFAQGALKSEDCFILDHGKDGKIFVWKGKQANTEERKAALKTASDFITKMDYPKQTQVSVLPEGGETPLFKQFFKNWRDPDQTDGLGLSYLSSHIANVERVPFDAATLHTSTAMAAQHGMDDDGTTGOKQIWRIEGSNKVPVDPATYGGQFYGGDSYIILYNRHHGGRQGQIIYNWQGAQSTQDEVAASAILTAQLDEELGGTPVQSRVVQGKEPAHLMSLFGGKPMIYKGGTSREGGQTAPASTRLFQVRA NSAGATRAVEVLPKAGALNSNDAFVLKTPSAAYLWWTGASEAEKTGAQELLRVLRAQPVQVAEGSEPDGFWEALGGKAAVRTSPRLKDKKMDAHPRLFACSNKIGRFVIEEVPGELMQEDLATDDVMLLDTWDQVFWVWGKDSQEEEEKTEALTSAKRYIETDPANRDRRTPITVVKQGFEPSPFVGWFLGWD DDYWSVDPLDRAMAEELAA
SEQ ID NO: 11	IPI00885174	Q96PX9	MEALRNPMPLGSSEEALGDLACSSLTGASRDLTGTGAVASGTQEETSGPRGDPQOTPSLEKERHTPSRTGPGAAGRTPRRSRSWERAPRSSRGAQAAACHTSHHSAGSRPGGHLGGQAVGTPNCVPEGPGCTKEEDVLASSACVSTDGGSLLHCHNPSGPSDVPARQPHPEQEGWPPGTGDFPSQVPKQVLDVVSQELLQSGVVTLPGTRDRHGRAVVQVRT RSLWLTREHSSCAELTRLLLYFHSIPRKEVRDLGLVVLVDARRSPAAPAVSQALSGLQNNTPSIIHSILLVDKESAFRDPKDAIIQCEVVSSLKAVHKFVDSCQLTADLDGSPYSHGDWICFRQRLEHFAANCEEAIIFLQNSFCSLNTHRTPRTAQEVAELIQHETMMKLVLEDPLLVSRLREGGTVLARLRREE LGTEDSRDTLEAATSLYDRVDEEVHRLVLTENN

[0092]

[0093]

			RLQQLLEHLRELASLLEGNDQQSCQKGLQLAKE NPORTEEMVQDFRRLGLSAVVVSAEAREGELAR WTRSSSELCTVSSWMGPLDPEACPSSPVAECL RSCHQEATSVAAEAFFGAGVAVLKPHALGKPW ASQQDLWLQYPQTRLRLEEALSEAAPDPSLPPL AQSPPKHERAQEAMRRHQKPPSFPSTDSGGG AWEPAPQLSGLPGRALLCGQDGEPLGPGLCAL WDPLSLLRGLPGAGATTAHLEDSSACSSEPTQ TLASRPRKHPQKKMIKKTQSFEIPQPDSPRDS CQPDHTSVFSKGLEVTSTVATEKKLPLWQHAR SPPVTQSRSLSSPSGLHPAEEDGROQVGSRL RHIMAEMIATEREYIRCLGYVIDNYFPEMERMDL PQGLRGKHHVIFGNLEKLHDFHQHFLRELERC QHCPLAVGRSFLRHEEQFGMYVIYSKNKQSD ALLSSHGNAFFKDKQRELGDKMDLASYLLRPV QRVAKYALLLQDLLKEASCGLAQQQELGELRAA EVVVCFLRHGNDLLAMD AIRGCDVNLKEQQG LRCRDEFIVCCGRKKYLRHVFLFEDLILFSKTQK VEGSHDVLYKQSFKTAEIGMTENVGDSGLRFE IWFRRROKSQDTYILQASSAEVKSAWTDVIGRIL WRQALKSRELRIQEMASMGIGNQPFMDVKPRD RTPDCAVISDGAPKCAVMSDRVPDSIVKGTESQ MRGSTAVSSSDHAAPFKRPHSTISDSSTSSSSS QSSSILGSLGLLVSSSPAHPGLWSPAHPSPWSS DIRACVEEDEPEPELETGTQAAVCEGA FAVLLSRTRQA
SEQ ID NO: 12	IPI00398221	A4D2G3	MTKNPKVNAIKTKALDALGHQYEEAASFQYMRT QSEHQSPSTLLLNRSDGEKHIKTCYEMGGNQT SITEFLLLGFPIGPRIQMLLFGFLSFLYIFILLGNG TILGLISLDSRLHTPMYFFLSHLAVVDIACACSTV PQMLVNULLHPAKPISFAGCMTQMFLFLSFAHTE CLLLVMMSYDRYVAICHPLRYSTIMTWKVCITLA LTSWILGVLLALVHLVLLLPLSFCGPQKLNHFFC EIMAVLKLACADTHINEVMVLGAVSVLVGAFFS TVISYVHILCAILKIQSGEGCQKAFSICSSHL CVV GLFYGTAIMYVEPQYESPKQKYL LLLFHSLFN PMLNPLIYSLRNKEVQENSEVQNKVLNFVMFTV QNQCLILVMSYDRYVAICHPFQYTVIMSWRVC TILVLTWSWCGFALS LVHEILLRLPFCGPRD VN HLFCEILSVLKLACADTWVNOVVIFATCVFVLV G PLSLILVSYMHILGAILKIQTKEGRIKAFSTCSSHL CVVGLFFGIAMVVYMPDSNQREEQEKMLSLF HSVFNPM LNPLIYSLRNAQLK GALHRLQRKRS MRTVYGLCL
SEQ ID NO: 13	IPI00004067	Q93073- 1	MDRAPTEQNVKLSAEVEPFIPQKSPDTFMIPM ALPNDNGSVSGVEPTPIPSYLITCYPFVQENQS NRQFPLYNNDIRWQQPNPNPTGPYFAYPIISAQ PPVSTEYTYQLMPAPCAQVMGFYHPFPTPYS NTFQAANTVNAITTECTERPSQLGQVFFLSSHR SRNSNRGSSVVPKQQLLQQHISKRPLVKNVAT QKETNAAGPDSRSKIVLLVDASQQTDFPDIAN KSLSETTATMLWKS KGRRRRASHPTAESSESEQ GASEADIDSDSGYCSPKHSNNQPAAGALRNP D SGTMNHVSSMCAGGVNWSNVTCQATQK KP VMEKNQTFSRGGROTEQRNNSQVGFRCRGH

[0094]

			STSSERRQNLQKRPDNKHLSSSQSHRSDPNSE SLYFEDEDGFQELNENGNKADENIQQLSSKVL DDLPEININIVQTPPIPTTSVPKRAKSQKKKALA AALATAQEYSEISMEQKKLQEALSKAAGKKNKT PVQLDLGDMLAALEKQQQAMKARQITNTRPLS YTVVTAASFHTKDSTNRKPLTKSQPCLTSFNVS DIASSKAKGKEKEIAKLRPTALKKVKLKEREEK KGRRLTVDHNLLGSEEPTEMHLDFIDDLPEIIVS QEDTGLSMPSDTSLSPASQNSPYCMTVPVSGS PASSGIGSPMASSTITKIHSKRFREYCNQVLCKE IDECVTLLLQELVSFQERIYQKDPVRAKARRRLV MGLREVTKHMKLNKIKCVIISPNCCKIQSKGGLD EALYNVIAMAREQEIPFVFALGRKALGRCVKNLV PVSVVGIFNYFGAESLFNKLVELTEEARKEYKD MVAAMEQEQAEALKNVKKVPHHMGHSRNP AASAIFFCSVISEPISEVNEKEYETNWRNMVETS DGLEASENEKEVSCKHSTSEKPSKLPFDTPPIG KQPSLVATGSTTSATSAGKSTASDKKEEVKPPDL EWASQGSTETGSLDGSCRDLLNSSITSTTSTLV PGMLEEEEEDEEEEEEDYTHEPISVEVOLNSRI ESWVSETQRTMETLQLGKTLNGSEEDNVEQSG EEEEAEPEVLEPGMDSEAWTADQQASPGQOK SSNCSSLNKEHSDSNYTTQTT
SEQ ID NO: 14	IPI00387113	P01619	ZIVLTZSPGTLSPGZRAALSCRASQSLSGNYL AWYQOKPGQAPRLLMYGVSSRATGIPDRFSGS GSGADFTLTISRLZPEDFAVYYCQOYGSSPFTF GQGSKLEIK
SEQ ID NO: 15	IPI00816799	A0N5G5	EIVLTQSPATLSLSPGERASLSCRASQSVATYLA WYQHKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELPADFAVYYCQHRNNWPPLFTF GPGTRVDVKRTVAAPSVF
SEQ ID NO: 16	IPI00552510	B1AL98	XFKMQDYNKDDMSYRRISAVEPKTALPFNRFLP NKSROPSYVPAPLRKKKPKDHEDNRRSWASPV YTEADGTFSSQFLLLQALQYSDDILSSETHTKI DPTSGPRLITRRKNLSYAPGYRRDDLEMAALDP DLENDFFVVRKTGAFHANPYVLRAFEDFRKFSE QDDSVERRDIIQCREGELVLPDLEKDDMIVRRIP AQKKEVPLSGAPDRYHPVFPPEPWTLPPPEIQAK FLCVLERTCPSKEKSNSCRILVPSYRQKKDDML TRKIQSWKLGTTVPPISFTPGPCSEADLKRWEAI REASRLRHKKRLMVERLFQKIYGENGSKSMSD VSAEDVQNLRLRYEEMQKIKSQLKEQDQKWQ DDLAKWKDRRKSYSYSDLQKKKEEREIEKQALE KSKRSSKTFKEMLQDRESQNKSTVPSRRRMY SFDDVLEEGKRPTMTVSEASYQSERVEEKGA TYPSEIPKEDSTTFAKREDRVTTIEIQLPSQSPVE EQSPASLSSLRSRSTQMESTRVSASLPRSYRKT DTVRLTSVVTPRPFGSQTRGISSLPRSYTMDDA WKYNGDVEDIKRTPNNVVSTPAPSPDASQLAS SLSSQKEVAATEEDVTRLPSPTSPFSSLSQDQA ATSKATLSSTSGLDLMSSEGEISPPQREVSRS QDQFSDMRISINQTPGKSLDFGFTIKWDIPGIFV ASVEAGSPAEFSQLQVDDEIIAINNTKFSYNDK EWEEAMAKAQETGHLVMDVRRYKAGSPETK WIDATSGIYNSEKSSNLVTTDFSESLOSSNIES

[0095]		KEINGIHDESNAFESKASESISLKNLKRRSOFFE QGSSDSVVPDLVPPTISAPSRWWWDQEEERKR QERWQKEQDRLLQEKYQREQEKLREEWQRAK QEAERENSKYLDEELMVLSSNSMSLTTREPSLA TWEATWSEGSKSSDREGTRAGEEERRQPQEE VVHEDQGGKPKQDQLVIERERKWEQQLOQEEQE QKRLQAEAEQKRPAAEQKRAEIERETSURIY QYRRPVDSYDIPKTEEASSGFLPGDRNKSRSTT ELDDYST
--------	--	---

实施例

[0096] 提供下列实施例用来举例说明本发明的各种实施方式,但是并不以任何方式对本发明构成限制。

[0097] 1. 采样

[0098] 获得了来自63个人的尿样。这些尿样包括23个来自具有 $\geq 10\%$ 的发病前体重的重量损失的癌症患者的样品(8个胃/EGJ/食道癌、13个胰腺癌、1个十二指肠癌和1个小肠癌); 32个来自具有 $< 10\%$ 的重量损失的癌症患者的样品(22个胃/EGJ/食道癌、9个胰腺癌和1个胰腺/十二指肠癌);和8个来自健康的志愿者的样品。发病前的体重是指在诊断所述的癌症之前,从医疗史或从病历获得的患者的已知体重。另外,使用了5个正常对照样品。在Novartis, Cambridge以盲方式分析所述的样品。

[0099] 2. 生物标志物评估

[0100] 使用20 μ L尿进行蛋白质浓度测量。进行本领域技术人员熟知的Bradford测定来测量每一个样品的总蛋白质浓度。通过总蛋白质的量把尿样归一化。从每一种样品中取出不同体积的尿(范围从70 μ l至1.95ml)。把50mM Tris缓冲液pH 7.5添加到每一种样品的顶部,达到相同的最终体积。向每一种样品中添加蛋白酶抑制剂以把在配制期间的蛋白酶解最小化。向每一种样品中添加5 μ g的烯醇酶作为内标。让所有的尿样通过3kDaMWC0过滤器过滤。使用高MW含量的蛋白质进行这项研究。使尿蛋白质样品变性(尿素)、还原(DTT)和烷基化(碘乙酰胺),然后向每一种样品添加胰蛋白酶,在37 $^{\circ}$ C进行过夜消化。

[0101] 在消化的结尾,向每一种样品中添加甲酸(最终浓度2%)以终止所述的消化。使用MCX板来清洁消化的样品。把每一种清洁的、重构的样品的等分试样注射到LC-MS/MS用于分析。在300 μ mX150mm C18柱上,利用90分钟的从5%B(在0.1%甲酸中的乙腈)到45%B的梯度,采用15 μ L/分钟的流速实现LC分离。流动相A是具有0.1%甲酸的水。通过LTQ Orbitrap Velos质谱仪测量洗脱的肽。每几秒选择顶部20个最丰富的肽峰值,用于在MS中进行片段化,并且记录每一种所挑选的肽的片段谱以及利用该片段谱进行测序和鉴定。在归一化之后,在MS水平上的肽峰强度反映了相应的肽的丰度并且将其用于定量分析中。对于每一种患者样品,进行三轮LC-MS/MS。

[0102] 3. 数据分析

[0103] 所述的初步分析是截至收集尿时为止的尿蛋白质或肽与所述的患者报告的重量损失之间的相关性的分析。

[0104] 把所有取得的原始数据文件输入本领域技术人员熟知的Progenesis软件中。综合比对涉及利用一轮作为参考,自动布置界标(载体)、计算在参考轮的保留时间和被比对的

那些轮的保留时间之间非线性作图。对于每一轮,进行峰值挑选,并且把来自所有轮的特征集合到一个主表中,并且随后针对所有的轮,将具有m/z数值和保留时间的特征绘图,对于每一轮中的每一个特征,提取峰面积。为了蛋白质鉴定,把与每一个特征有联系的MS/MS数据输出到Mascot,用于蛋白质序列数据库检索。把Mascot搜索结果输入回Progenesis,用于特征注释。最后,把具有肽和蛋白质序列、强度、Mascot得分等等的数据表作为CSV文件输出,用于统计分析。

[0105] 以文本格式输出具有肽和蛋白质强度的数据表并且将其输入到R统计软件包中用于分析。进行包括PCA、分级群聚和随机的森林回归在内的多变量分析以评定所述的数据的总的质量和结构。

[0106] 所述技术的重复测量的再现性是良好的,并且没有观察到明显的离群值谱。在数据集中,性别和年龄也没有表现为重要因素。

[0107] 在患者重量损失和蛋白质强度之间的单变量回归产生大量显著的相关性(11种蛋白质具有 $<10^{-6}$ 的p值,没有针对多重测试进行调整)。所有这些都与重量损失具有负相关性,即在恶病质患者中具有更高的强度。

[0108] 对样品群的人口统计概括见于表2中。

[0109] 表2.人口统计概括。

[0110]

		Novartis 样品 N=68
年龄(岁)	平均	62.9
	SD	9.5
	中位数	64.0
	范围	42-83
年龄组 - n (%)	18-64 岁	31(46)
	65-84 岁	32 (54)
	≥ 85 岁	0
性别 - n (%)	男性	41 (60)
	女性	22 (40)
种族 - n (%)	高加索人	63 (100)
	黑人	0
	东方人	0
	土著美洲人	0
	其它	0
BMI (kg/m²)	平均	25.85
	SD	4.35
	中位数	25.60
	范围	17.9-35.9

[0111] BMI = 人体质量指数

[0112] 关于每个治疗组的疾病特征的综述见于表3中。

[0113] 表3. 每个治疗组的疾病特征。

[0114]

		Novartis 样品 N=68
肿瘤类型 - n (%)	食道的	16 (24)
	EGJ	11 (16)
	胃的	9 (13)
	胰腺的	22 (32)
	十二指肠	1 (1)
	小肠	1 (1)
	对照	8 (12)
	重量损失 - %* *不包括健康的对照	平均
SD		9.8%
中位数		-6.1%
范围		0-43%
<10%, n		40
>10%, n		23

[0115] 4. 结果

[0116] 在患者的重量损失和蛋白质强度之间的单变量回归产生大量的显著的相关性(11蛋白质具有 $<10^{-6}$ 的p值, 没有针对多重测试进行调整)。

[0117] 通过ANOVA对尿蛋白质强度vs先前的重量损失的统计分析已经鉴定了具有统计学上显著的相关性的蛋白质, 如图1中所示。X轴显示在从其中获得尿样的患者中, 尿中蛋白质的浓度vs重量损失之间关联的斜率。Y轴指示回归线斜率的标称p值。在这一分析中的斜率对应于效果的大小, 更高的(正的或负的)值指示在患者的样品之间在蛋白质强度方面更大的变化。曲线图向左偏斜, 显示与重量损失具有良好相关性的大多数蛋白质是负相关的, 其在具有更高的重量损失的患者中具有更高的强度。在这一曲线图中最显著地变化的蛋白质的特征在于低p值和高(负的)斜率, 对应于在左下角中的点。

[0118] 这一分析指示鉴定了坚固的蛋白质范围, 而且相对小的一组与先前的重量损失有关。

[0119] 顶部16种多肽全部具有小于 2×10^{-6} 的标称p值。这些顶部16种多肽是指示癌恶病质的生物标志物, 并且它们被概括在表4中, 并且它们的序列见于表1。

[0120] 表4. 最显著的蛋白质列表。

[0121]

登录号	说明	重量损失斜率	p 值
IPI00384401	肌球蛋白反应性的免疫球蛋白 κ 链可变区(片段)	-0.0112	4.44E-09
IPI00011229	CTSD 组织蛋白酶 D	-0.00992	6.90E-09
IPI00940952	IGKC Ig κ 链 C 区	-0.01539	8.80E-09
IPI00295741	CTSB 组织蛋白酶 B	-0.0112	1.74E-08
IPI00829956	类风湿因子 C6 轻链(片段)	-0.0142	2.97E-08
IPI00297487	CTSH 组织蛋白酶 H	-0.00916	1.69E-07
IPI00478181	SNX13 cDNA FLJ56070, 高度地类似于分类连接蛋白-13	-0.00872	5.25E-07
IPI00646773	钙结合微丝蛋白的 GSN 同种型 2	-0.01309	5.25E-07
IPI00387100	Ig κ 链 V - I 区 Roy	-0.0109	5.50E-07
IPI00026314	钙结合微丝蛋白的 GSN 同种型 1	-0.01268	7.49E-07
IPI00885174	包含 PLEKHG4B 血小板-白细胞 C 激酶底物同源结构域的 G 族成员 4B	-0.01491	1.02E-06
IPI00398221	OR2A25 嗅感受器 2A25	-0.01374	1.12E-06
IPI00004067	硒代半胱氨酸插入序列-结合蛋白 2 - 的 SECISBP2L 同种型 1	-0.01492	1.12E-06
IPI00387113	Ig κ 链 V - III 区 B6	-0.0129	1.15E-06
IPI00816799	类风湿因子 D5 轻链(片段)	-0.0120	1.50E-06
IPI00552510	LMO7 LIM 结构域 7	-0.01329	1.87E-06

[0122] 因此,所述的顶部16个多肽(表1和4)指示癌症恶病质。因为癌症恶病质是肌萎缩综合征,能够合理地预期鉴定的表4中的显著的多肽的出现也将会预测其它的肌萎缩综合征,例如废用性萎缩、恶病质、散发的包含体肌炎、肾衰竭、艾滋病(获得性免疫缺乏综合征)和COPD(慢性阻塞性肺病)。

[0123] 因此,在一种实施方式中,本发明包括指示废用性萎缩、恶病质、散发的包含体肌炎、肾衰竭、艾滋病(获得性免疫缺乏综合征)和COPD(慢性阻塞性肺病)的生物标志物。

[0124] 可以单独地或以组合方式使用本发明的生物标志物。

[0125] 在一种实施方式中,以SEQ 1D N0s 1至16的生物标志物中2、3、4、5、6、7、8、9或10种的组合使用生物标志物。

[0126] 可以利用具有本领域普通技术的人员已知的任何方法检测所说的一种或更多种生物标志物的表达。在一种实施方式中,可以利用检测所说的一种或更多种生物标志物的试剂来检测所说的一种或更多种生物标志物的表达。所说的试剂可以是特异性地检测所说

的一种或更多种生物标志物的任何试剂。所说的试剂可以是对于所述的生物标志物特异性的抗体(天然的或合成的)或其片段、肽、核酸或可以特异性地检测生物标志物的任何其它试剂。

[0127] 在另一种实施方式中,采用可检测的物质直接地或间接地标记所说的试剂。所述的可检测的物质例如可以从例如由放射性同位素、荧光化合物、酶和酶辅因子组成的组中选择。标记抗体的方法是本领域中熟知的。

[0128] 在又一种实施方式中,可以通过ELISA、RCA免疫测定、化学发光、薄膜光生物传感器、质子共振技术、蛋白质微阵列测定或本领域中已知的任何其它检测方法,来检测所说的一种或更多种生物标志物的表达。

[0129] 在另一种实施方式中,利用本领域技术人员熟知的质谱,例如LC-MS或LC-MS/MS,来检测所说的一种或更多种生物标志物的表达。

[0130] 在一种实施方式中,给根据本文中其它实施方式的所述的生物标志物补充另外的数据,例如所述的患者的CD扫描。

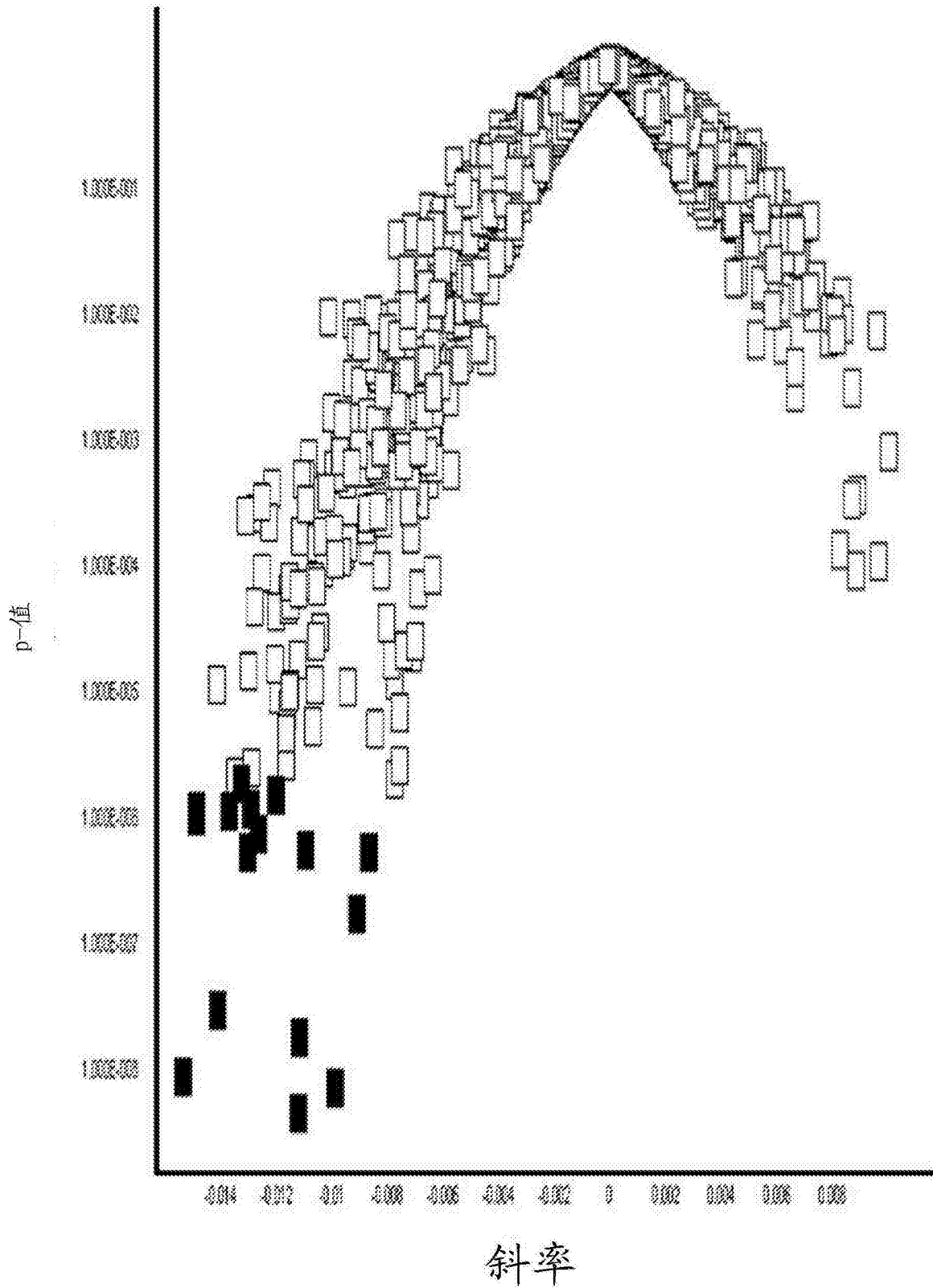


图1

专利名称(译)	预测肌萎缩的生物标志物、方法和用途		
公开(公告)号	CN105992951A	公开(公告)日	2016-10-05
申请号	CN201580006032.5	申请日	2015-01-26
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	诺华股份有限公司		
[标]发明人	S伦克尔 R鲁贝诺夫 YK王 K朱		
发明人	S·伦克尔 R·鲁贝诺夫 Y·K·王 K·朱		
IPC分类号	G01N33/53 A61K45/06 A61P35/00 A61P21/00 A61P13/12 A61P31/18 A61P11/00 A61K38/16		
CPC分类号	A61K38/16 A61K45/06 G01N33/53 A61K2300/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P21/00 A61P21/06 G01N33/6887 G01N33/6893 G01N2800/10 G01N2800/50 G01N2800/52		
代理人(译)	史文静		
优先权	61/931932 2014-01-27 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明处于生物标志物领域中。特别是，本发明涉及预测肌萎缩的生物标志物。本发明涉及这样的生物标志物用于选择性地治疗患有肌萎缩的患者的用途和预测患有肌萎缩的患者将会对采用肌肉合成代谢剂的治疗应答的可能性的方法。

SEQ ID 编号	登录号	UniProt 编号	序列
SEQ ID NO: 1	IPI00384401	Q9UL85	EIVMTGSPATLSVSPGERATLSCWASQSSISNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLSLQSEDFAIYHCQQYNSWPPLTFGGGTKVEIKR
SEQ ID NO: 2	IPI00011229	P07339	MQPSSLLPLALCLLAAPASALVRIPLHKFTSIRRTMSEVGGGVEDLIAKGPVSKYQAVPAVTEGPIPEVLKNYMDAQYYGEIGITPPQCFVVFDTGSSNLWWPSIHCKLLDIACWIHHKYNDSKSSITYKNGTSFDIHYGSSLSGYLSGDTVSVFPCQSSASSALGGVVERQVFEATKQPGITFIAAKFDGILGMAYPRISSVNNVLPVFDNLQKLVQDNIFSYLSRDPDAQPGGELMLGGTDSKYKGSLSYLNVTREKAYWQVHLDQVEVASGLTLCKECCGCAINDTGTSLMVGPVDEVRELQKAIQAVPLIQGEYMPICEKVSTLPAITLKLGGKGYKLSPEYTLKVSQAGKTLCLSGFMGMMDIPPPSGPLWLGDFIGRYTYVFDKSNRVRGFAAARL
SEQ ID NO: 3	IPI00940952	Q0KKI6	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCIDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGIKNDLQWYQKPGKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTDFITLISLQPEDFATYCYQQFNYPHTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWIKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSITLTLKADYERKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 4	IPI00295741	P07858	MWQLWASLCCLLLANARSRPSFHPLSDELVNYNKRNTTWQAGHNFYNYVDMSYLKRKCGTFLGPKPFPQVMEFEDLKLPSAFDAREQWVQQTIKAIRDQSGCGSCWAFGAVEAISDRICHTNAHVSEVSAEDLLTCCGSMCGDGGNGGYPAEAWNFWTRKGLVSGGLYESHVGCRRYSIFPCEHVNISRPPCTGEGDTPKCSKICEPGYSPYTKQDKHYGYSYSVSNSEKDIMAEIYKNGPVEGAFSVYSDFLLYKSGVYQHTVTEGMMGGHAIRLQWGVENGTPIYWLIVANSWNTDWDGNGFFKILRGQDHGIESEVVAIGIPRTDQYWEKI
SEQ ID NO: 5	IPI00829956	A0N5G1	DIQMTGSPSTLSASVGDRTVITCRASQSISSWLAWYQKPGKAPKLLIYKASLSLESGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDFATYCYQQYNSIEGTF