



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109562280 A

(43)申请公布日 2019.04.02

(21)申请号 201780040017.1

(22)申请日 2017.06.30

(30)优先权数据

62/357,787 2016.07.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/040445 2017.06.30

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/006051 EN 2018.01.04

(71)申请人 尊严健康公司

地址 美国亚历桑纳

(72)发明人 D·罗伊

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51)Int.Cl.

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

G01N 33/48(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/564(2006.01)

G01N 33/68(2006.01)

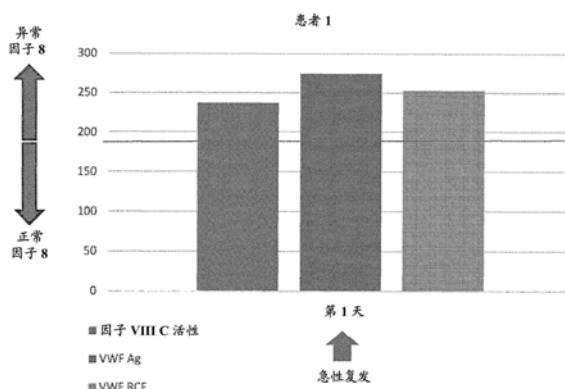
权利要求书2页 说明书11页 附图10页

(54)发明名称

复发-缓解型多发性硬化的诊断或预测因子

(57)摘要

本发明提供了一种检测或预测患有一种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化复发的方法,包括:(a)提供个体的血样;(b)测试血样,以测定蛋白质活性或蛋白质水平,其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand因子或蛋白C;和(c)如果蛋白质活性或蛋白质水平与未患有所述形式的多发性硬化的个体中的蛋白质活性或蛋白质水平和患者自身的基线值相比升高,检测或预测个体中的多发性硬化的复发。本发明还提供了一种治疗患有多发性硬化的个体的方法,所述个体正经历复发或预测将经历复发,所述方法包括通过施用一定剂量的能有效减轻多发性硬化症状的类固醇或抗凝化合物来治疗个体。



1. 一种诊断个体中急性重症多发性硬化 (MS) 复发易感性的方法, 包括:
从个体获得样品;
分析样品, 以确定一种或多种与急性重症MS相关的生物标志相对于健康受试者和/或个体基线是否存在升高的水平; 和
基于一种或多种生物标志的存在诊断个体中急性重症MS复发的易感性。
2. 权利要求1的方法, 其中所述一种或多种生物标志包括升高的因子VIII凝血活性。
3. 权利要求1的方法, 其中所述一种或多种生物标志包括升高的von Willebrand因子 (VWF) 抗原水平。
4. 权利要求1的方法, 其中一种或多种生物标志的存在与失能进展风险的提高相关。
5. 权利要求1的方法, 其中个体中的多发性硬化在缓解期中。
6. 一种确定患有某种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化 (MS) 复发风险的方法, 包括:
获得个体的血样;
测试血样, 以确定蛋白质活性和/或水平,
其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand因子或蛋白C; 和
如果蛋白质活性和/或水平相对于未患所述形式的MS的受试者和/或个体的基线得到升高, 那么确定个体中的MS复发风险。
7. 权利要求6的方法, 其中所述形式的MS是复发-缓解型MS。
8. 权利要求7的方法, 其中个体中的多发性硬化在缓解期中。
9. 权利要求6的方法, 其中用来确定蛋白质活性或蛋白质水平的血样测试与其他血液测试同时进行, 所述其他血液测试如部分凝血激酶时间 (PTT) 测试、国际标准化比率 (INR) 测试和红细胞沉降率 (ESR) 测试。
10. 权利要求9的方法, 其中在MS的治疗期和/或监测期过程中, 血样测试进行至少每月一次。
11. 权利要求6的方法, 其中升高的因子VIII活性表示提高的虚弱和/或感觉损伤。
12. 权利要求6的方法, 其中因子VIII水平等于或大于160时, 个体具有升高的因子VIII活性或水平。
13. 权利要求6的方法, 其中因子VIII水平大于191时, 个体具有升高的因子VIII活性或水平。
14. 权利要求6的方法, 其中因子VIII水平大于200时, 个体具有升高的因子VIII活性或水平。
15. 权利要求6的方法, 其中von Willebrand因子活性大于215时, 个体具有升高的von Willebrand因子活性。
16. 权利要求6的方法, 其中von Willebrand因子水平大于214时, 个体具有升高的von Willebrand因子水平。
17. 权利要求6的方法, 其中将所述方法用于处于更严重复发风险中的患者。
18. 权利要求6的方法, 其中将所述方法用于处于由MS复发导致的失能风险中的患者。
19. 一种治疗个体的方法, 包括:
检测和/或预测个体中的多发性硬化 (MS) 的复发; 和

通过施用治疗有效剂量的能有效减轻MS症状的类固醇和/或抗凝化合物来治疗个体。

20. 权利要求19的方法,其中检测和/或预测MS的复发包括检测一种或多种与急性重症MS相关的生物标志相对于健康受试者存在升高的水平。

21. 权利要求19的方法,进一步包括给予改变疾病的治疗和/或药剂。

22. 权利要求19的方法,其中抗凝化合物是依诺肝素 (LOVENOX)、利伐沙班 (XARELTO)、达比加群 (PRADAXA) 或艾吡沙班 (ELIQUIS)。

23. 权利要求19的方法,其中类固醇是皮质类固醇。

24. 权利要求19的方法,其中类固醇是地塞米松、泼尼松、甲泼尼松或促肾上腺皮质激素 (ACTHAR)。

25. 权利要求19的方法,其中抗凝化合物是Xarelto。

28. 权利要求19的方法,其中抗凝化合物是肝素衍生物。

29. 权利要求19的方法,其中抗凝化合物是Lovenox、Enoxaperin或肝素。

30. 权利要求19的方法,包括施用琥钠甲强龙。

31. 一种用于居家和/或住院诊断患有形式的一种形式的多发性硬化 (MS) 的个体中的MS复发的方法,包括:

提供针对因子VIII蛋白活性或水平的居家和/或住院试剂盒;

提供患者的血样;

通过使用居家和/或住院试剂盒测试个体血样中的因子VIII蛋白活性或水平;和

基于与未患有所述形式的多发性硬化的个体中的因子VIII蛋白的活性或水平和/或个体基线值的两倍相比升高的因子VIII蛋白的水平或活性,诊断个体中的多发性硬化的复发。

32. 权利要求31的方法,其中所述形式的MS是复发-缓解型多发性硬化。

33. 权利要求31的方法,其中基于血样测试结果确定需要医生评价。

34. 权利要求31的方法,其中如果因子VIII蛋白的水平或活性大于160,确定需要医生评价。

35. 权利要求31的方法,其中基于血样测试结果确定从多发性硬化复发中恢复。

复发-缓解型多发性硬化的诊断或预测因子

技术领域

[0001] 本申请公开内容属于医学和药物领域,更具体的是在多发性硬化领域中。

背景技术

[0002] 多发性硬化或MS是影响中枢神经系统的自身免疫疾病。多发性硬化是病因未知的疾病,具有涉及许多缓解和复发的延长过程。一些人可能伴随多发性硬化生活多年而没有遭受严重的症状。其他人可能很快丧失能力。不清楚为什么疾病的过程差异如此之大。然而,患有多发性硬化的大部分人经历周期性的复发,也称为突然发作(flare-ups)、恶化或发作。这些可以是温和的或严重的。症状可以包括肌肉无力、视觉障碍、平衡问题、记忆丧失和/或失去肠或膀胱控制。

[0003] 目前,用于多发性硬化药物治疗的药物可以分成两组:用于症状治疗的药物和改变多发性硬化过程的药物。用于多发性硬化的症状治疗的药物包括类固醇,如糖皮质激素。

[0004] 然而,目前还没有已知的用于预测或诊断患有多发性硬化的患者是否即将经历复发的方法。如果患者确实遇到了复发,还没有已知的用于预测或诊断用标准症状治疗从复发恢复的可能性的方法。这样的预测或诊断将帮助患者和医生来监控复发的进程并且防止复发成为严重的复发。

发明内容

[0005] 各种实施方案包括诊断个体中急性重症多发性硬化(MS)复发易感性的方法,包括从个体获得样品,分析样品以测定与急性重症MS相关的一种或多种生物标志相对于健康受试者和/或个体基线升高水平的存在或不存在,并且基于一种或多种生物标志的存在诊断个体中急性重症MS复发的易感性。在另一个实施方案中,所述一种或多种生物标志包括升高的因子VIII凝固活性。在另一个实施方案中,所述一种或多种生物标志包括升高的von Willebrand因子(VWF)抗原水平。在另一个实施方案中,一种或多种生物标志的存在与失能进展的风险增加相关。在另一个实施方案中,个体中的多发性硬化正在缓解中。

[0006] 其他实施方案包括确定患有某种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化(MS)的复发风险的方法,包括获得个体的血样,测试血样,以测定蛋白质活性和/或水平,其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand因子或蛋白C;以及如果蛋白质活性和/或水平相对于未患所述形式的MS的受试者和/或个体的基线升高,确定个体中的MS的复发风险。在另一个实施方案中,所述形式的MS是复发-缓解型MS。在另一个实施方案中,个体中的多发性硬化正在缓解中。在另一个实施方案中,测试血样来测定蛋白质活性或蛋白质水平与其他血液测试同时进行,所述其他血液测试如部分凝血激酶时间(PTT)测试、国际标准化比率(INR)测试和红细胞沉降率(ESR)测试。在另一个实施方案中,在MS的治疗阶段和/或监控阶段期间进行血样测试至少每月一次。在另一个实施方案中,升高的因子VIII活性表示提高的衰弱和/或感觉损伤。在另一个实施方案中,当因子VIII水平等于或大于160时,个体具有升高的因子VIII活性或水平。在另一个实施方案中,当因子VIII水平大于191时,个体具有

升高的因子VIII活性或水平。在另一个实施方案中,当因子VIII水平大于200时,个体具有升高的因子VIII活性或水平。在另一个实施方案中,当von Willebrand因子活性大于215时,个体具有升高的von Willebrand因子水平。在另一个实施方案中,当von Willebrand因子水平大于214时,个体具有升高的vonWillebrand因子水平。在另一个实施方案中,将所述方法用于处于更严重复发风险中的患者。在另一个实施方案中,将所述方法用于处于由MS导致失能风险中的患者。

[0007] 其他实施方案包括治疗个体的方法,包括检测和/或预测个体中多发性硬化(MS)的复发,并且通过施用治疗有效剂量的能有效缓解MS症状的类固醇和/或抗凝化合物来治疗个体。在另一个实施方案中,检测和/或预测MS的复发包括测定一种或多种与急性重症MS相关的生物标志相对于健康受试者的升高水平的存在。再另一个实施方案中,所述方法进一步包括给予改变疾病的治疗和/或药剂。在另一个实施方案中,抗凝化合物是依诺肝素(Enoxaparin) (LOVENOX)、利伐沙班(Rivaroxaban) (XARELTO)、达比加群(Dabigatran) (PRADAXA)或艾吡沙班(Apixaban) (ELIQUIS)。在另一个实施方案中,类固醇是皮质类固醇。在另一个实施方案中,类固醇是地塞米松、泼尼松、甲泼尼松龙或促肾上腺皮质激素(ACTHAR)。在另一个实施方案中,抗凝化合物是Xarelto。在另一个实施方案中,抗凝化合物是肝素衍生物。在另一个实施方案中,抗凝化合物是Lovenox、Enoxaperin或肝素。在另一个实施方案中,所述方法包括施用琥钠甲强龙。

[0008] 各种实施方案包括用于患有一种形式的MS的个体中的多发性硬化(MS)复发的在家和/或医院诊断的方法,包括提供用于因子VIII蛋白活性或水平的在家和/或医院测试试剂盒,提供患者的血样,通过使用在家和/或医院测试试剂盒测试个体血样中的因子VIII蛋白活性或水平,并且基于与未患有所述形式的多发性硬化的个体中的因子VIII蛋白的活性或水平和/或个体基线值的两倍相比升高的因子VIII蛋白的水平或活性来诊断个体中多发性硬化的复发。在另一个实施方案中,所述形式的MS是复发-缓解型多发性硬化。在另一个实施方案中,基于血样测试结果来确定对医生评价的需求。在另一个实施方案中,如果因子VIII蛋白的水平或活性大于160,确定需要医生评价。在另一个实施方案中,基于血样测试结果来确定从多发性硬化复发中恢复。

[0009] 结合举例说明本发明的各种实施方案的附图,从以下的详述将清楚本发明的其他特征和优点。

附图说明

[0010] 图1根据本文中的实施方案,描绘了具有语言不清和手臂无力的急性多发性硬化复发(MS)。受试者的年龄在70多岁,女性,具有确定的MS诊断并且没有在接受改变疾病的治疗。

[0011] 图2根据本文中的实施方案,描绘了具有新增强的脑干病变的抗步态共济失调和面部麻痹的急性复发。受试者的年龄在50多岁,女性,具有确定的MS诊断,并且接受标准琥钠甲强龙治疗后没有在接受改变疾病的治疗。

[0012] 图3根据本文中的实施方案,描绘了尽管延长了类固醇治疗但从未完全消除的具有腿无力和感官丧失诊断的呈现急性难治愈的复发。受试者的年龄在50多岁,并且是正在进行各种改变疾病治疗的女性。

[0013] 图4根据本文中的实施方案,描绘了具有提高的腿无力和很少改善的急性复发。受试者的年龄在50多岁,并且是具有确定诊断的男性,没有在接受改变疾病的治疗和新增强的胸脊髓病变。

[0014] 图5根据本文中的实施方案,描绘了具有呈现和诊断的眩晕和腿无力的急性复发。受试者的年龄在60多岁,并且是具有涉及腿无力复发的服用TYSABRI®的男性。具体地,受试者在诊断为眩晕时没有在接受改变疾病的治疗,并且在服用TYSABRI®之后复发。

[0015] 图6根据本文中的实施方案,描绘了具有模糊视力和接近偏瘫的急性复发。受试者的年龄在30多岁,并且是正服用COPAXONE®的女性。

[0016] 图7根据本文中的实施方案,描绘了具有无法坐立的急性复发。受试者的年龄在50多岁,并且是正接受干扰素治疗的女性。使用持续的、间歇的高剂量类固醇和物理治疗的改善回到之前的基线。发现因子VIII活性和von Willebrand因子(vWF)抗原标准化与神经学改善相一致;将高剂量类固醇治疗用于比标准治疗算法建议长得多的方案。

[0017] 图8根据本文中的实施方案,描绘了年龄在60多岁的受试者的急性重症复发。受试者是具有确定的MS诊断的女性,在一系列严重急性复发过程中正接受包括干扰素治疗、GILENYA®、RITUXAN®的不同治疗。患者响应延长的高剂量类固醇,如通过复发期间的因子VIII和vWF标准化以及临床改善反映出来的。然而,没有持续的类固醇和进一步的住院治疗,不能维持这种改善,并且失能状态等级(EDSS)从第1天的6进展扩大到第2447天的EDSS9。

[0018] 图9根据本文中的实施方案,描绘了40多岁受试者的急性复发。受试者是无法站立的正接受干扰素治疗的女性。使用延长的类固醇和物理治疗,在临床上得到了改善,如通过因子VIII活性和VWF抗原标准化以及治疗转变成Gilenya和脉冲式类固醇反映出来的。

[0019] 图10根据本文中的实施方案,描绘了年龄为40多岁的受试者的急性复发和接近偏瘫,具有增强中的胸脊髓病变。受试者是正服用TYSABRI®的女性,具有长期的、不完全的恢复过程。随后的复发不太严重,具有眩晕和步态不平衡。EDSS在第一次急性复发前后为5.5至9,在随后的复发过程中逐渐提高至6.5,恶化至7.5。

[0020] 详述

[0021] 将本文中引用的所有参考文献、出版物和专利全部按引用并入,如同它们全部列出一样。除非另外限定,本文中使用的技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。Hornyak等, Introduction to Nanoscience and Nanotechnology, CRC Press (2008); Singleton等, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 第3版, J. Wiley & Sons (New York, NY 2001); March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure, 第7版, J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); 以及 Sambrook 和 Russel, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012), 给本领域技术人员提供了本申请中使用的许多术语的一般指导。本领域技术人员将认识到与本文中所述那些相似或相等的许多方法和材料可以用于本发明的实施中。实际上,本发明决不限于所述的方法和材料。

[0022] 除非另外限定,本文中使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技

术人员通常理解的不同含义。

[0023] 除非另外限定,本申请使用的以下术语,包括说明书和权利要求中的,具有以下给出的定义。

[0024] 如本文中使用的,术语“多发性硬化”或“MS”是指影响中枢神经系统的自身免疫疾病。MS是病因未知的疾病,具有涉及多次缓解和复发的延长病程。在一些实施方案中,患有多发性硬化的个体经历各种症状,包括,但不限于,复视、一只眼睛失明、肌肉无力、感觉困难,或协调困难。多发性硬化的几种形式是已知的,并且本文中使用的术语“多发性硬化”或“MS”表示包括所有这些形式。一些常见的MS形式是良性多发性硬化(良性MS)、复发-缓解型多发性硬化(RRMS)、继发进展型多发性硬化(SPMS)、原发进展型多发性硬化(PPMS)和进展-复发型多发性硬化(PRMS)。在复发形式的MS中,如但不限于,复发-缓解型多发性硬化和渐进性-复发型多发性硬化症状,可能以称为复发、发作、病情急转、恶化或突然发作的分开疾病发作出现。

[0025] 根据本文中的各种实施方案,使用了术语“基线”或“基线值”。如本文中使用的,所述术语是指对疾病的检查或治疗下的特定个体特别的对照值,使得例如在患者出现恢复或具有某些疾病症状时通过医生检查患者的血液值可以建立,并且因此形成针对所述患者或个体的基线或基线值,其随后可以作为针对所述同一患者或个体将来的对照值。

[0026] 如本文中使用的术语“复发”、“发作”、“病情急转”、“恶化”或“突然发作”是指疾病或其任意迹象或症状的严重程度的提高。在一些实施方案中,复发持续至少24小时。在一些实施方案中,复发可能与大脑或脊髓中的炎症或脱髓鞘相关。在一些实施方案中,恶化持续几天至几周,或几个月。在一些实施方案中,复发与之前的复发隔了几天、或几周、或几个月的时间段。

[0027] 术语“治疗期”是指其中个体正经历针对疾病的治疗的时间段的长度。相似地,术语“监测期”是指其中正在监测个体中的疾病进展或从疾病恢复的时间长度。在治疗期或监测期的过程中,个体可以处于医务人员的持续监督或间歇性监督下。

[0028] 如本文中使用的,术语名词“治疗(treatment)”、动词“治疗(treating)”等,是指获得所需的药理和/或生理效果。所述效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可以是预防性的和/或就疾病的部分或完全治愈和/或归因于疾病的不良影响而言可以是治疗性的。如本文中使用的“治疗”涵盖了哺乳动物(特别是人)的疾病的任何治疗,并且包括:(a) 预防对疾病易感但尚未诊断为患有所述疾病的受试者中的疾病发生;(b) 抑制疾病,即,停止其发展;和(c) 减轻疾病,即,导致所述疾病消退。

[0029] 在各种实施方案中,根据本发明的药物组合物,例如包括抗凝化合物和/或类固醇,可以配制成用于经由任何给药途径的递送。“给药途径”可以是指本领域已知的任何给药途径,包括但不限于气溶胶、鼻、口、经粘膜、经皮或非肠道。“非肠道”是指通常与注射相关的给药途径,包括眶内、输注、动脉内、囊内、心脏内、真皮内、肌肉内、腹膜内、肺内、脊柱内、胸骨内、鞘内、子宫内、静脉内、蛛网膜下、囊下、皮下、经粘膜或经气管。经由非肠道途径,组合物可以是用于输注或用于注射的溶液或悬浮液的形式,或作为冻干粉。

[0030] 根据本发明的药物组合物还可以含有任何药物学上可接受的载体。如本文中使用的“药物学上可接受的载体”是指涉及将目标化合物从身体的一个组织、器官或一部分携带或转运至身体的另一个组织、器官或一部分的药物学上可接受的材料、组合物或介质。例

如,载体可以是液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包胶材料,或其组合。载体的每种组分必须是“药物学上可接受的”,因为其必须是与制剂的其他成分是相容的。还必须适用于接触其可能接触的任何组织或器官,这意味着其必须不携带毒性、刺激、过敏应答、免疫原性或任何其他过度超出其治疗益处的其他并发症的风险。

[0031] 根据本发明的药物组合物还可以在用于口服的乳液或糖浆中包胶、成片或制备。可以加入药物学上可接受的固体或液体载体以增强或稳定所述组合物,或促进所述组合物的制备。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、甘油、盐水、醇类和水。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙、二水合物、白土、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石、果胶、阿拉伯树胶、琼脂或明胶。载体还可以包括持续释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,单独的或与蜡一起。

[0032] 按照药学的常规技术制备药物制剂,所述技术对于片剂形式,当需要时,涉及研磨、混合、造粒和压制;或对于硬明胶胶囊形式,涉及研磨、混合和填充。当使用液体载体时,制剂将是糖浆、酏剂、乳液或含水或非含水悬浮液。这样的液体制剂可以直接经口(p.o.)给药或填充至软明胶胶囊中。

[0033] 可以以治疗有效量递送根据本发明的药物组合物。精确的治疗有效量是就在给定受试者中的治疗效率而言将产生最有效结果的组合物含量。这一含量将根据各种因素而改变,包括但不限于治疗化合物的特征(包括活性、药物动力学、药效动力学和生物利用率)、受试者的生理状况(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、总体身体状况、对给定剂量的响应性和药物治疗的类型)、制剂中的一种或多种药物学上可接受的载体的性质和给药途径。临床和药理学领域的技术人员将能够通过常规实验确定治疗有效量,例如,通过监测受试者对化合物给药的响应并且因此调节剂量。

[0034] 如本文中所述的,根据本文中的各种实施方案,发明人已经发明了用于诊断或预测患有的一种形式的多发性硬化的个体中的复发的技术。如本文中进一步公开的,临床观察支持不相称数量的遭受难治性复发的多发性硬化患者将在其复发的发作和进展期间在其血液中具有瞬时异常升高的因子VIII活性水平和升高的vWF抗原水平。另外,个性化的高剂量和持久性的类固醇治疗倾向于提高临床功能,这与异常升高的因子VIII活性和vWF抗原水平的标准化相一致。

[0035] 在另一个实施方案中,高水平的vwF抗原水平、vWF活性水平和/或因子VIII活性驱动MS复发的严重性并且可以通过外围测量,并且降低这些值的治疗策略提高了临床结果。

[0036] 在各种实施方案中,本文中公开了一种检测或预测患有的一种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化复发的方法,包括:(a)提供个体的血样;(b)测试血样,以测定蛋白质活性或蛋白质水平,其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand因子或蛋白C;和(c)如果与未患所述形式的多发性硬化的个体中的蛋白质活性或蛋白质水平或作为对照形式的患者自身的最低基线值相比,蛋白质活性或蛋白质水平升高,检测个体中的多发性硬化的复发。在这些实施方案中的一些中,所述形式的多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化,具有或不具有继发性进展。在一些实施方案中,个体中的多发性硬化正在缓解中。在一些实施方案中,同时用其他血液测试进行了血样测试,以测定蛋白质活性或蛋白质水平,所述其他血液测试如部分凝血激酶时间(PTT)测试、国际标准化比率(INR)测试和红细胞沉降率(ESR)测试。在这些实施方案的一些中,在多发性硬化的治疗期和/或监测期的过程中,进行血样测试至少每月一次。在一些实施方案中,升高的因子VIII活性表示提高的虚弱和/或感觉损

伤。在一些实施方案中,因子VIII水平等于或大于150时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的因子VIII活性或水平。在一些实施方案中,因子VIII水平等于或大于160时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的因子VIII活性或水平。在一些实施方案中,因子VIII水平等于或大于180时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的因子VIII活性或水平。在其他实施方案中,因子VIII水平等于或大于191时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的因子VIII活性或水平。在其他实施方案中,因子VIII水平等于或大于200时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的因子VIII活性或水平。在一些实施方案中,von Willebrand因子活性大于215时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的von Willebrand因子活性。在一些实施方案中,von Willebrand因子水平大于214时,或升高超过个体基线值2倍时,个体可能具有升高的von Willebrand因子水平。在一些实施方案中,将检测或预测多发性硬化复发的方法用于处于更严重复发风险中的患者。在一些实施方案中,将所述方法用于处于由多发性硬化复发引起的失能风险中的患者。

[0037] 在另一个实施方案中,根据本文中的各种实施方案,每天检查因子VIII活性和/或von Willebrand因子抗原水平。在另一个实施方案中,每周检查因子VIII活性和/或von Willebrand因子抗原水平。每月检查因子VIII活性和/或von Willebrand因子抗原水平。以随机的间隔检查因子VIII活性和/或von Willebrand因子抗原水平。

[0038] 在各种实施方案中,本文中公开了一种治疗患有多发性硬化的个体的方法,所述患者正经历复发或预测将经历复发,所述方法包括:(a)检测或预测如本文中所述的个体中的多发性硬化的复发;和(b)通过施用一定剂量的能有效减轻多发性硬化症状的类固醇化合物来治疗个体。

[0039] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种通过检测多发性硬化的复发并施用治疗有效剂量的琥钠甲强龙来治疗多发性硬化和/或具有继发性进展的正在复发的多发性硬化的方法。

[0040] 在各种实施方案中,本文中公开了一种用于患有一种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化复发的居家和/或住院诊断的方法,所述方法包括:(a)提供用于因子VIII蛋白活性或水平的测试试剂盒;(b)提供患者的血样;(c)通过使用所述测试试剂盒测试个体血样中的因子VIII蛋白活性或水平;和(d)基于与未患有所述形式的多发性硬化的个体中的因子VIII蛋白的活性或水平相比升高的因子VIII蛋白的水平或活性,诊断个体中的多发性硬化的复发。在这些实施方案中的一些中,所述形式的多发性硬化是复发-缓解型多发性硬化。在一些实施方案中,根据血样测试结果确定对医生评价的需求。在一些实施方案中,如果因子VIII蛋白的水平或活性大于150,或如果高于或等于患者通常基线值的两倍,确定需要医生评价。在一些实施方案中,基于血样测试结果确定从多发性硬化复发的恢复。

[0041] 在各种实施方案中,本文中公开了一种测定正经历多发性硬化复发的患者对药物的响应性的方法,所述方法包括:(a)提供患者的血样;(b)测试血样以测定蛋白的活性或水平,其中所述蛋白是因子VIII、von Willebrand因子和/或蛋白C;和(c)如果与未患有多发性硬化的个体的蛋白活性或蛋白水平相比,蛋白活性或蛋白水平没有升高或降低,确定所述患者对药物是响应的。在这些实施方案中的一个中,患者之前已经测试为具有升高的一种或多种蛋白质的水平或活性,所述蛋白质为:因子VIII、von Willebrand因子和/或蛋白

C。

[0042] 在各种实施方案中,本文中公开了一种确定多发性硬化治疗有效性的方法,所述方法包括:(a)提供正经历治疗的个体的血样;(b)测试血样,以测定蛋白质的活性或水平,其中所述蛋白质为因子VIII、von Willebrand因子和/或蛋白C;和(c)如果与开始治疗前的个体的蛋白质活性或蛋白质水平相比,蛋白质活性或蛋白质水平降低,确定治疗是有效的。在这些实施方案中的一些中,如果确定治疗是无效的,可以给个体提供改变的疗法或治疗。

[0043] 在各种实施方案中,本文中公开了一种用于选择用于临床试验或研究的受试者的方法,所述方法包括:(a)使用本文中所述的方法检测一组受试者中的多发性硬化中复发;和(b)选择其血样测试显示出升高的蛋白质活性或水平的那些用于临床试验或研究的受试者,其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand因子和/或蛋白C。

[0044] 各种实施方案包括一种治疗多发性硬化的方法,所述方法包括将有效量的(i)抗凝化合物,和(ii)类固醇共同施用于需要这样的治疗的患者。这些实施方案中的一些可以进一步包括改变疾病的药剂。在这些实施方案中的一些中,所述抗凝化合物可以是依诺肝素(Enoxaparin)(例如,**LOVENOX®**)、利伐沙班(Rivaroxaban)(例如,**XARELTO®**)、达比加群(Dabigatran)(例如,**PRADAXA®**)或艾吡沙班(Apixaban)(例如,**ELIQUIS®**)。在一些实施方案中,类固醇可以是皮质类固醇。在一个实施方案中,皮质类固醇可以是地塞米松、泼尼松、甲泼尼松或促肾上腺皮质激素(例如,**ACTHAR®**)。在另一个实施方案中,类固醇是琥钠甲强龙。在一个实施方案中,本文中所述的方法可以用于交叉比较改进的改变疾病的药剂的效力。在另一个实施方案中,本发明提供了一种治疗多发性硬化的方法,所述方法包括将有效量的肝素衍生物施用于需要这样的治疗的患者,所述肝素衍生物包括但不限于Lovenox、Enoxaperin和肝素。

[0045] 其他实施方案包括降低多发性硬化复发的数量或严重程度的方法,所述方法包括将有效量的(i)抗凝化合物,和(ii)类固醇共同施用于需要这样的治疗的患者。在这些实施方案中的一些中,所述抗凝化合物可以是依诺肝素(Enoxaparin)(例如,**LOVENOX®**)、利伐沙班(Rivaroxaban)(例如,**XARELTO®**)、达比加群(Dabigatran)(例如,**PRADAXA®**)或艾吡沙班(Apixaban)(例如,**ELIQUIS®**)。在一些实施方案中,类固醇可以是皮质类固醇。在另一个实施方案中,类固醇是琥钠甲强龙。在另一个实施方案中,皮质类固醇可以是地塞米松、泼尼松、甲泼尼松或促肾上腺皮质激素(例如,**ACTHAR®**)。

[0046] 在另一个实施方案中,所述患者是具有升高的因子VIII活性的需要治疗的,当升高高于个体基线值两倍时,认为个体中的因子VIII活性是升高的。

[0047] 在一个实施方案中,认为因子VIII活性在56至160,或56至191,或56至200时是正常的。在一些实施方案中,升高的因子VIII活性水平可以作为针对MS的警告。在一些实施方案中,所述患者可以得益于一个或多个剂量的地塞米松。

[0048] 在一个实施方案中,认为von Willebrand因子活性(也称为Ristocetin辅因子或RCF)在51至215时是正常的。这个数的升高,即高于215,可以作为针对MS的警告。在一些实施方案中,所述患者可以得益于一个或多个剂量的地塞米松。

[0049] 在一个实施方案中,认为von Willebrand因子水平(抗原)在52至214时是正常的。如果高于214,因子VIII活性升高。在一些实施方案中,这可以作为针对MS的警告。在一些实

实施方案中,所述患者可以得益于一个或多个剂量的地塞米松。

[0050] 在各种实施方案中,将地塞米松剂量通过静脉内(IV)或口服施用于患者。在另一个实施方案中,将IV琥钠甲强龙以一天500mg至1000mg施用于患者,持续5至10天,或间歇性地。在另一个实施方案中,在实验室和临床检查后给予药物剂量。在一个实施方案中,地塞米松的IV剂量范围为每天50mg至100mg,持续3-5天。在另一个实施方案中,此后重复针对因子VIII和Von Willebrand因子的实验室测试。如果结果表明这些蛋白质升高的水平并且患者仍然是虚弱的,重复使用地塞米松的治疗。如果患者感觉好转了,但测试结果仍然显示出升高的水平,那么降低地塞米松的剂量或拉长间隔,直至测试结果标准化并且患者明显改善。在一些实施方案中,将这些“低剂量”地塞米松脉冲治疗每周或每月给予患者,直至患者回到稳定状态并且不具有MS症状。在一些实施方案中,如果患者住院并且具有严重形式的恶化,可以将大剂量的地塞米松施用于患者。在一个实施方案中,高剂量的地塞米松是指每6小时静脉内施用4mg地塞米松,持续一天或更多天。

[0051] 在一个实施方案中,用地塞米松治疗患有难治性复发或具有升高的因子VIII或Von Willebrand因子活性的患者。在一个实施方案中,这些患者在几周或几月的治疗内得到了改善。

[0052] 本发明还涉及用于测定因子VIII、Vwf抗原和/或蛋白C活性或水平的试剂盒。所述试剂盒可用于实施本发明的诊断个体中的多发性硬化复发的方法。所述试剂盒是材料或组分的装配,包括至少一种本发明的组合物。因此,在一些实施方案中,所述试剂盒含有组合物,包括因子VIII、Vwf抗原和/或蛋白C活性或水平的测量,如上所述的。

[0053] 本发明试剂盒中配置的组分的确切性质取决于其打算的目的。例如,一些实施方案针对治疗多发硬化硬化的目的来配置。在一个实施方案中,试剂盒特别针对治疗哺乳动物受试者的目的来配置。在另一个实施方案中,试剂盒特别针对治疗人受试者的目的来配置。在更多实施方案中,试剂盒针对兽医应用来配置,治疗如但不限于农场动物、家养动物和实验室动物的受试者。

[0054] 试剂盒中可以包括使用说明书。“使用说明书”通常包括描述使用试剂盒的组分来实现所需结果(如诊断个体中的多发性硬化的复发)中使用的技术的有形表达。任选地,试剂盒还含有其他有用的组分,如本领域技术人员将容易知道的,稀释剂、缓冲剂、药物学上可接受的载体、注射器、导管、敷药器、移液管或测量工具、绷带材料或其他有用的随身用品。

[0055] 可以将试剂盒中装配的材料或组分以任何便利且适宜的保持其可操作性和实用性的方式储存,以提供给实施者。例如,组分可以是溶解、脱水或冻干形式的;它们可以在室温、冷藏或冷冻温度下提供。所述组分通常包含在合适的包装材料中。如本文中使用的,短语“包装材料”是指用于容纳试剂盒内容物(如本发明的组合物等)的一个或多个物理结构。通过公知的方法来构建包装材料,优选以提供无菌、无污染的环境。试剂盒中使用的包装材料是医学领域中常用的那些。如本文中使用的,术语“包装”是指合适的固体基质或材料,如玻璃、塑料、纸、锡箔等,能够容纳单独的试剂盒组分。因此,例如,包装可以是用于含有合适量的用于诊断多发性硬化复发的本发明组合物的玻璃小瓶。包装材料通常具有外部标签,其表明试剂盒的内容物和/或目的和/或其组分。

[0056] 在以下实施例中进一步描述本公开的实施方案。所述实施例只是说明性的并且决

不限制所要求的本发明的范围。

具体实施方式

[0057] 实施例1

[0058] 因子VIII活性

[0059] 因子VIII在血脑屏障中表达。其是针对脑内皮细胞和针对血脑屏障完整性的标志物。之前的研究已经表明凝血酶在多发性硬化斑块中被激活并且凝血酶抑制对于动物模型中的多发性硬化恶化恢复可能是有用的。这个过程还涉及细胞信号传输、直接的纤维蛋白沉积效应和小胶质细胞效应。在一个实施方案中，本文中公开了升高的因子VIII活性可以预示在从多发性硬化恶化恢复过程中可以得益于凝血酶抑制的MS患者的合适亚组。

[0060] 在一些实施方案中，在具有高的扩展残疾状态等级 (EDSS) 的个体中因子VIII活性不是恒定高的。在一个实施方案中，可能存在与患者的疾病过程平行的波动。高于或等于160的因子VIII活性与多发性硬化恶化具有大约99%的关联，显示出如急性的突发肢无力、感官丧失，或逐渐的持续性的体能丧失、视觉丧失的症状。在一些实施方案中，因子VIII活性提高的波动可以表示多发性硬化恶化的可治疗期。

[0061] 注意到不是所有临床恶化和所有通过磁共振成像 (MRI) 检测到的恶化都与因子VIII活性提高相关。然而，在一个实施方案中，具有更严重恶化的患者很可能具有可能持续数月的因子VIII活性的提高。在一个实施方案中，这通过如步态问题、增加的四肢僵直或可能的脊髓波动的症状来看到。

[0062] 在一个实施方案中，用一个或多个剂量的类固醇治疗时，恶化期间升高的因子VIII活性返回正常。在另一个实施方案中，随机的因子VIII活性检查可能与多发性硬化或多发性硬化治疗的程度相关。

[0063] 实施例2

[0064] 因子VIII活性与恶化的关联

[0065] 发明人已经确定了随着时间提高的因子VIII活性与MS恶化的关联。在一个实施方案中，本发明提供了提高的活性与多发性硬化的缓慢恢复 (slow-to-recover) 性复发相关。在一个实施方案中，提高的活性与脊柱多发性硬化恶化相关。在另一个实施方案中，患者诊断为具有升高的因子VIII活性，并且用TYSABRI®或类固醇治疗时，因子VIII活性恢复至正常。

[0066] 以上描述的各种方法和技术提供了多种进行本发明的方法。当然，将理解不是必需根据本文中所述的任何特定的实施方案可以实现所述的所有目标或优点。因此，例如，本领域技术人员将认识到可以以实现或优化本文中教导的一个优点或一组优点的方式进行所述方法，而不是必需实现本文中可能教导或提出的其他目标或优点。本文中提及了各种有利或不利的替换方案。将理解一些优选的实施方案具体地包括一个、另一个或几个有利特征，而其他具体地排除一个、另一个或几个不利的特征，同时还有其他的通过包含一个、另一个或几个有利的特征而具体地减少现有的不利特征。

[0067] 此外，本领域技术人员将认识到来自不同实施方案的各种特征的适用性。相似地，以上讨论的各种要素、特征和步骤，以及对于每个这样的要素、特征或步骤的其他已知的等价物，可以由本领域的普通技术人员混合和匹配，以根据本文中所述的原理来进行所述方

法。在各种要素、特征和步骤中,在不同的实施方案中,一些将被特意包括,而一些将被特意排除。

[0068] 尽管已经在某些实施方案和实施例中公开了本发明,但本领域技术人员将理解本发明的实施方案超越具体公开的实施方案延伸至其他可替换的实施方案和/或其用途和修饰和等价物。

[0069] 在本发明的实施方案中,已经公开了许多改变和可替换的要素。还有更多的改变和可替换的要素是本领域技术人员显而易见的。在这些变化中,没有限制,是针对本发明的组合物,以及用其可以诊断、预后或治疗的疾病和其他临床状况的组成模块的选择。本发明的各种实施方案可以具体地包括或排除这些变化或要素中的任何一个。

[0070] 在一些实施方案中,用于描述和要求本发明的某些实施方案的表示分量、性质(如浓度)、反应条件等的数字理解为在一些情况中通过术语“约”来修饰。因此,在一些实施方案中,书面描述和所附的权利要求中列出的数字参数是可以根据设法通过特定实施方案待获得的所需性质而改变的近似值。在一些实施方案中,应当根据所记载的有效数并且通过应用常规舍入技术来解释数字参数。尽管列出本发明的一些实施方案的宽泛范围的数字范围和参数是近似值,但在本发明的特定实施例中列出的数值尽可能精确地记载。本发明的一些实施方案中呈现的数值可以含有由各自测试测量中发现的标准偏差必然导致的某些误差。

[0071] 在一些实施方案中,描述本发明的特定实施方案的内容中(尤其在以下权利要求中的某些的内容中)使用的术语“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”和相似的指代可以解释为涵盖单数和复数。本文中数值范围的描述只打算用作单独提及落入所述范围内的每个分开的值的速记方法。除非文中另外指出,否则每个单独的值结合至说明书中,如同本文中单独叙述一样。本文中所述的所有方法可以以任何合适的顺序来进行,除非文中另外指示或另外明显与内容矛盾。关于本文中的某些实施方案提供的任何实施例或示例性语言(例如,“如”)的使用只打算用来更好地说明本发明并且不是对另外要求的本发明的范围的限制。说明书中没有语言应当解释为表示任何未要求的要素是本发明实施必需的。

[0072] 本文中公开的本发明的可替换的要素或实施方案的分组不解释为限制。每个组成员可以单独地或与本文中发现的其他组成员或其他要素任意组合地来提及和要求。出于便利和/或可专利性的原因,组的一个或多个成员可以包括在一个组中或从一个组排除。任何这样的包含或删除发生时,认为本文中的说明书含有如此修改的组,因此满足所附权利要求中使用的所有马库什组的书面描述。

[0073] 本文中描述了本发明的优选实施方案,包括发明人已知的对于进行本发明的最佳方式。在阅读之前的描述时,这些优选实施方案的改变对本领域普通技术人员而言,将变得显而易见。考虑到本领域技术人员可以按照情况使用这些变化,并且可以按照本文中具体描述的其他方案实施本发明。因此,本发明的许多实施方案包括适用法律允许的所附权利要求中所述主题的所有改变和等价体。此外,本发明包括其所有可能变化中的上述要素的任意组合,除非文中另外指示或另外明显与内容矛盾。

[0074] 此外,整个说明书中对专利和印刷的出版物进行了各种参考。以上引用的参考文献和印刷的出版物的每一篇全部按引用单独并入本文中。

[0075] 最后,理解本文中公开的本发明的实施方案是本发明原理的说明。可以使用的其

他改变可以在本发明的范围内。因此,例如,但不限于,根据本文中的教导,可以使用本发明的可替换的配置。因此,本发明的实施方案不限于确切显示和描述的。

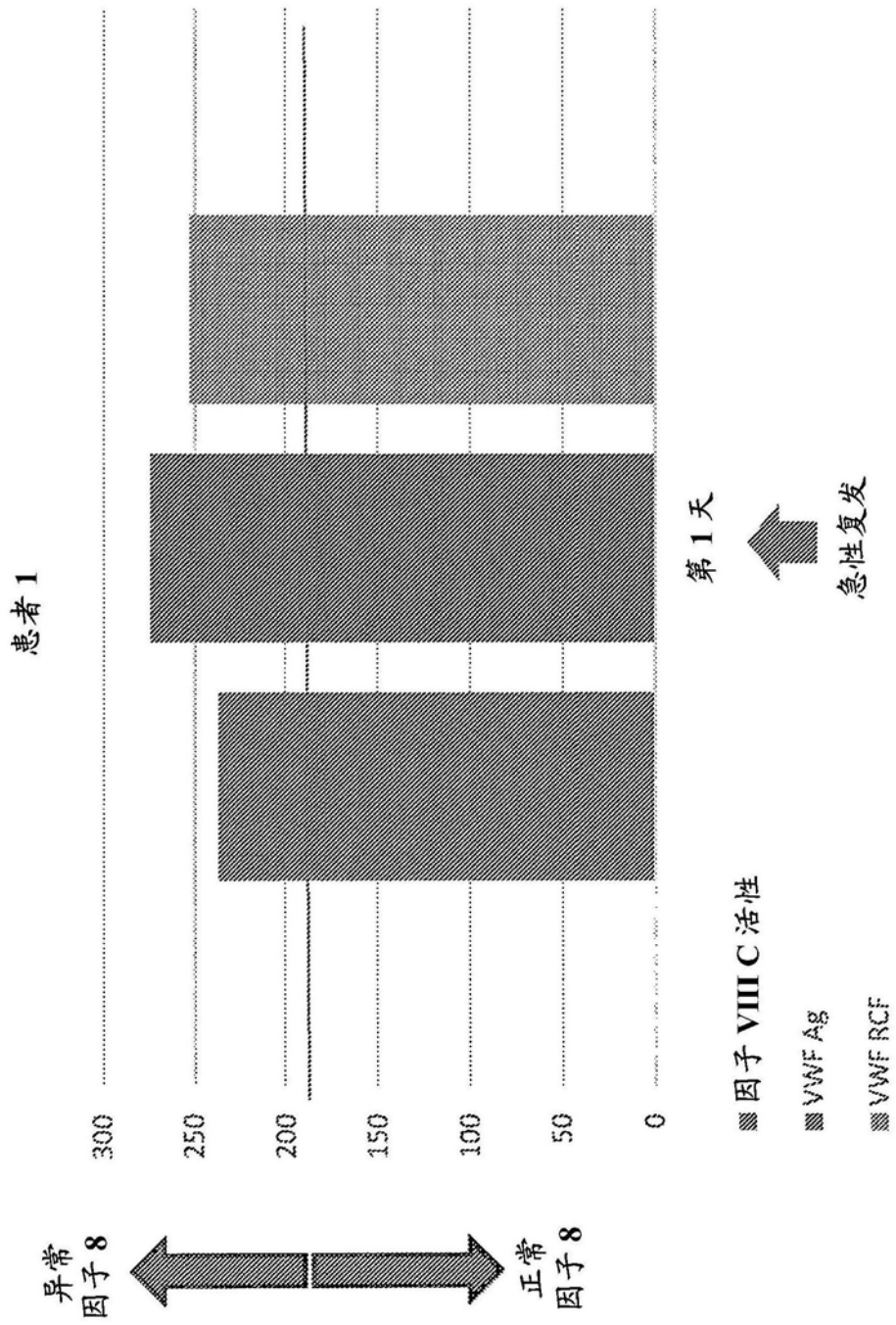


图1

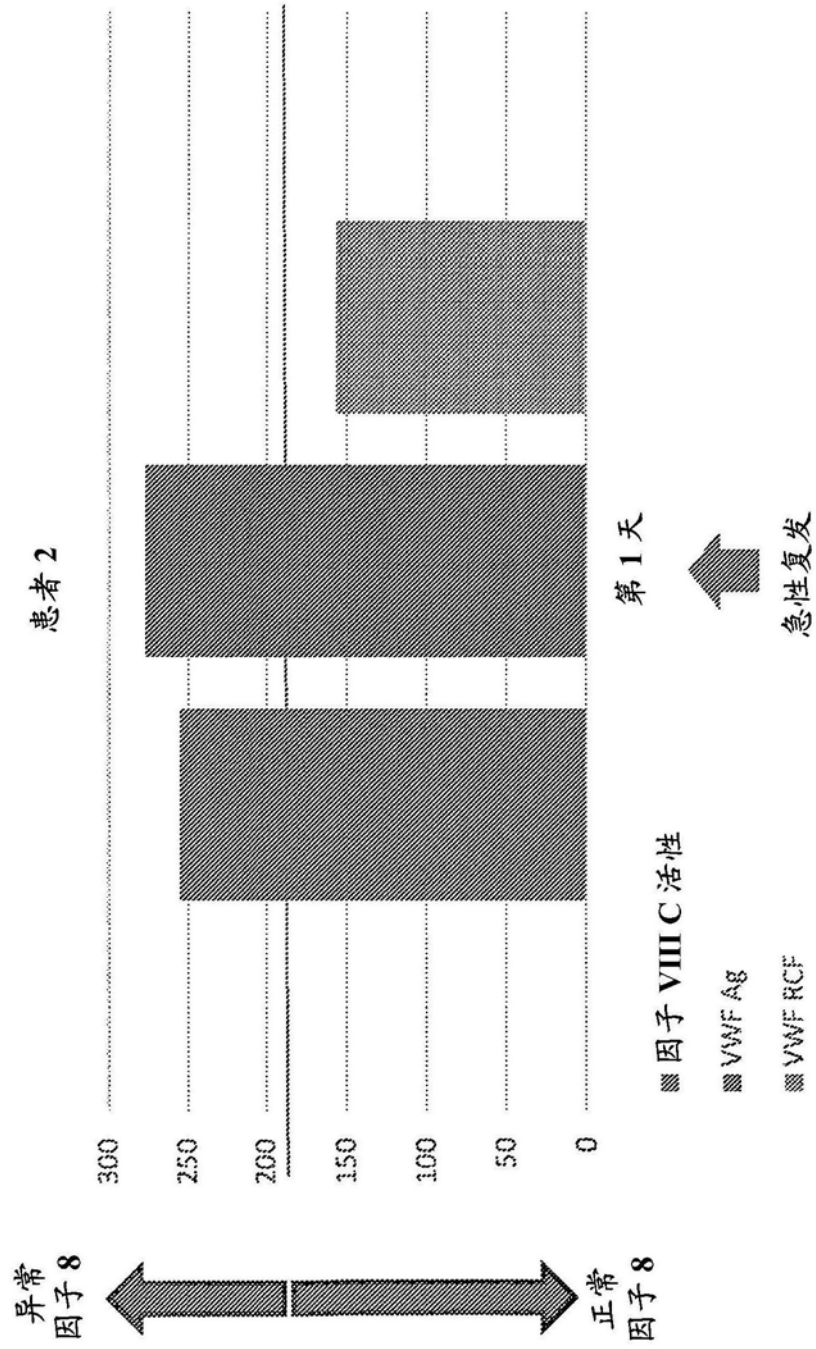


图2

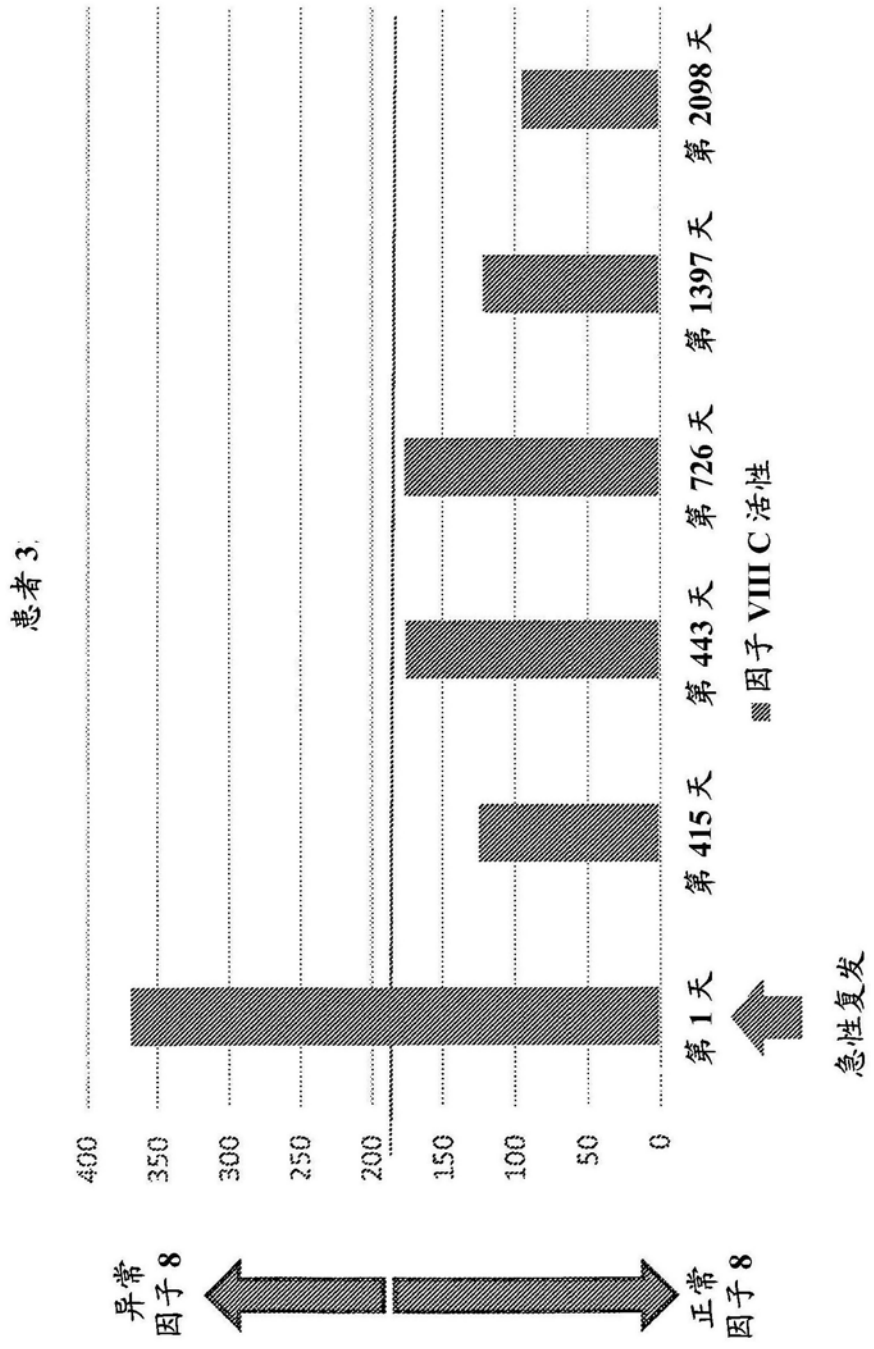


图3

患者 4

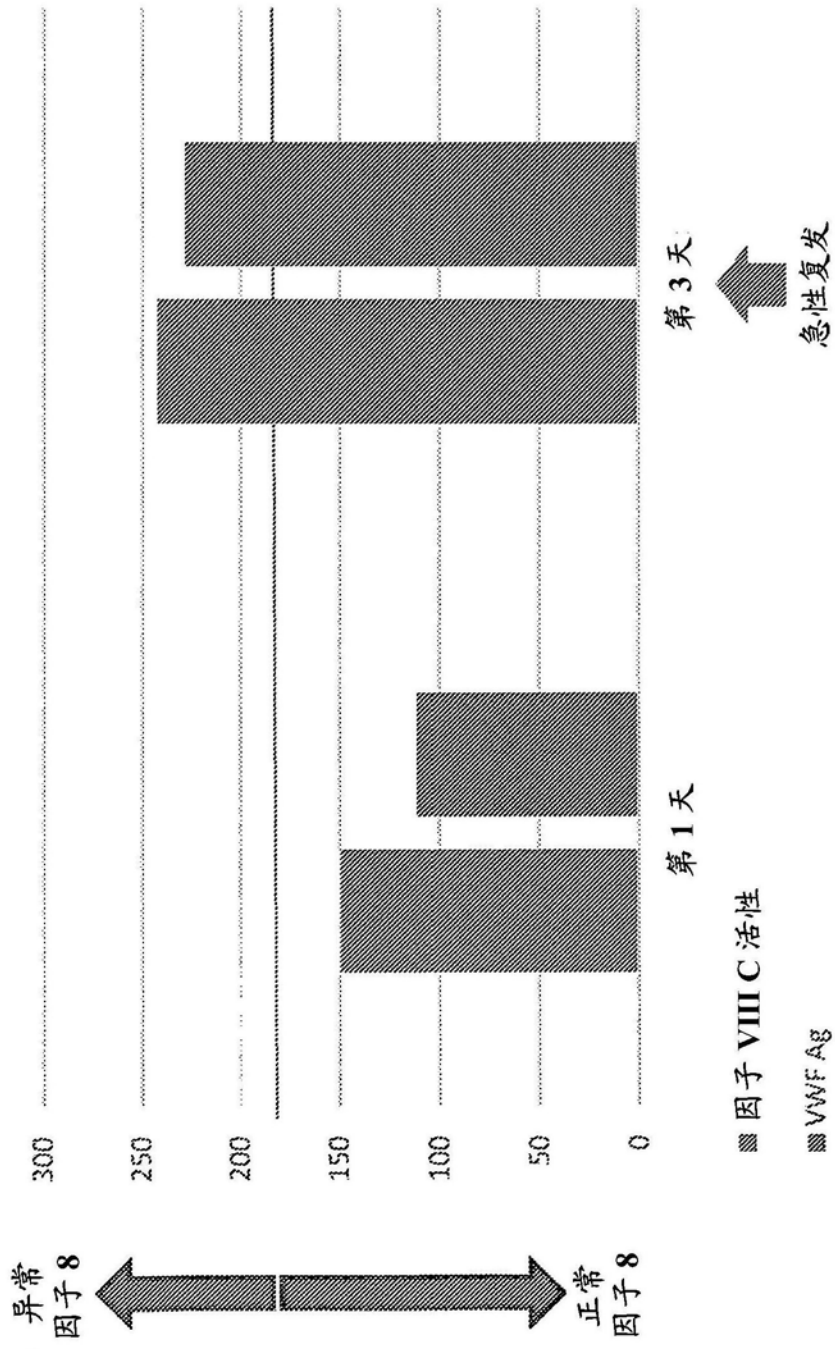


图4

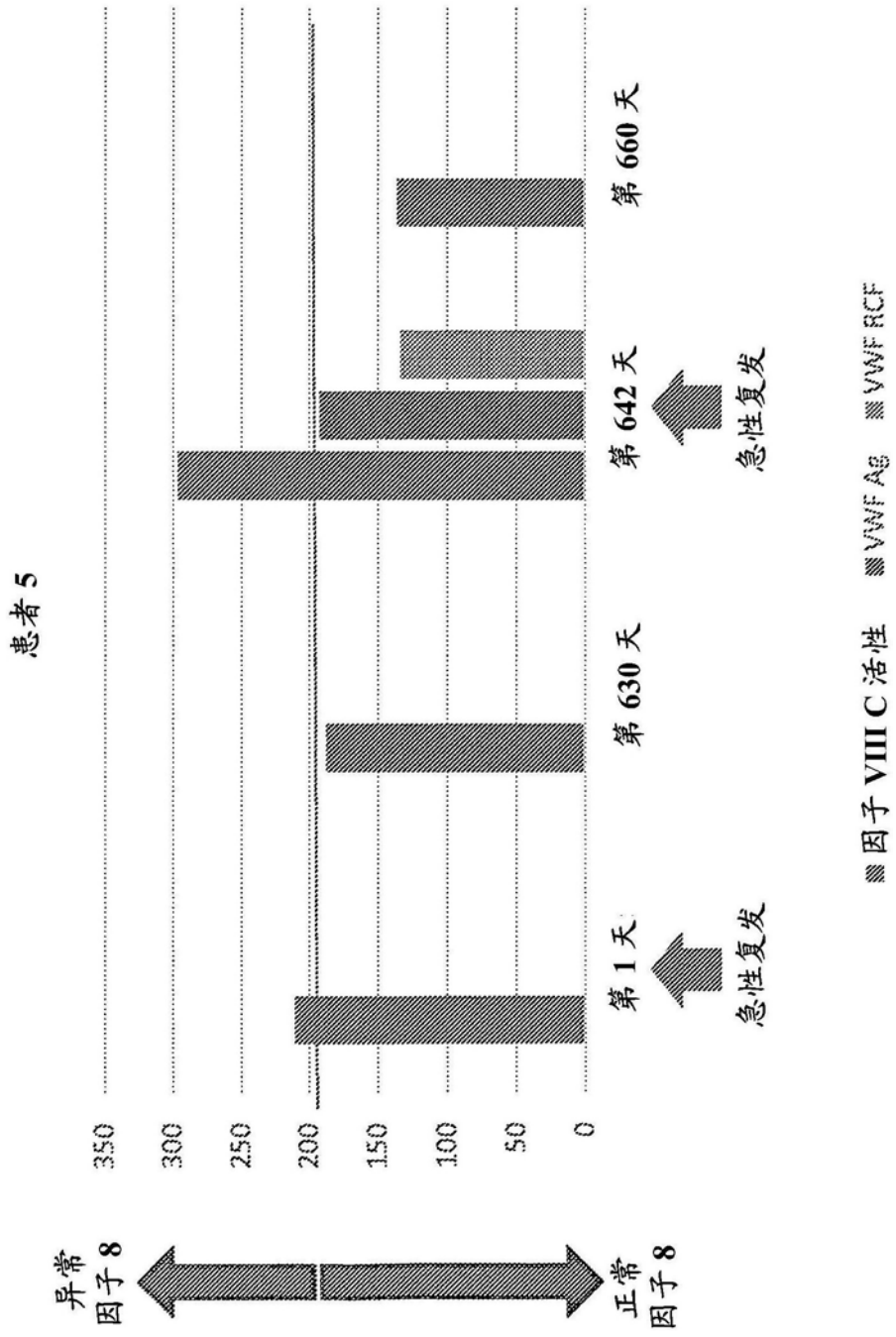


图5

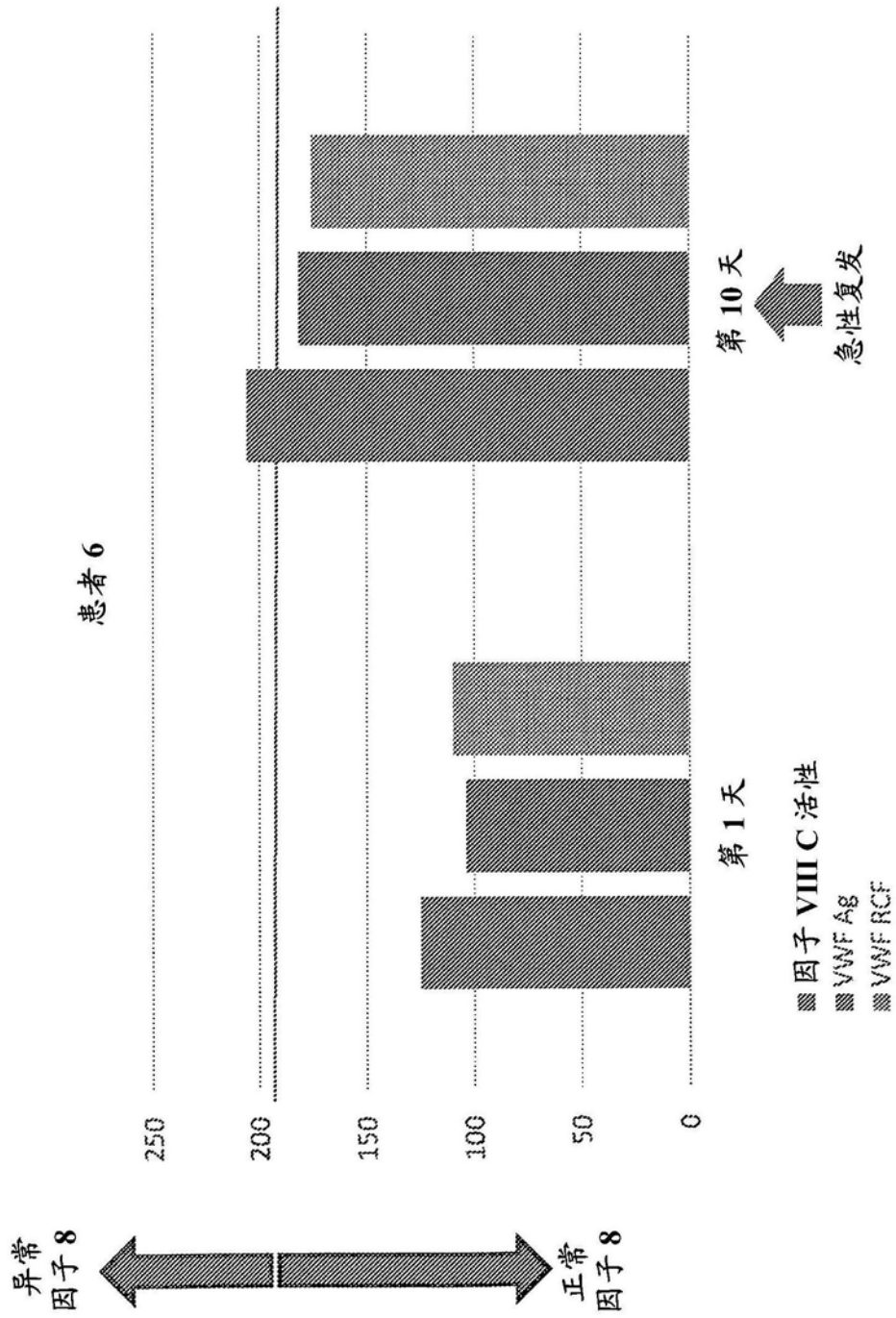


图6

患者 7

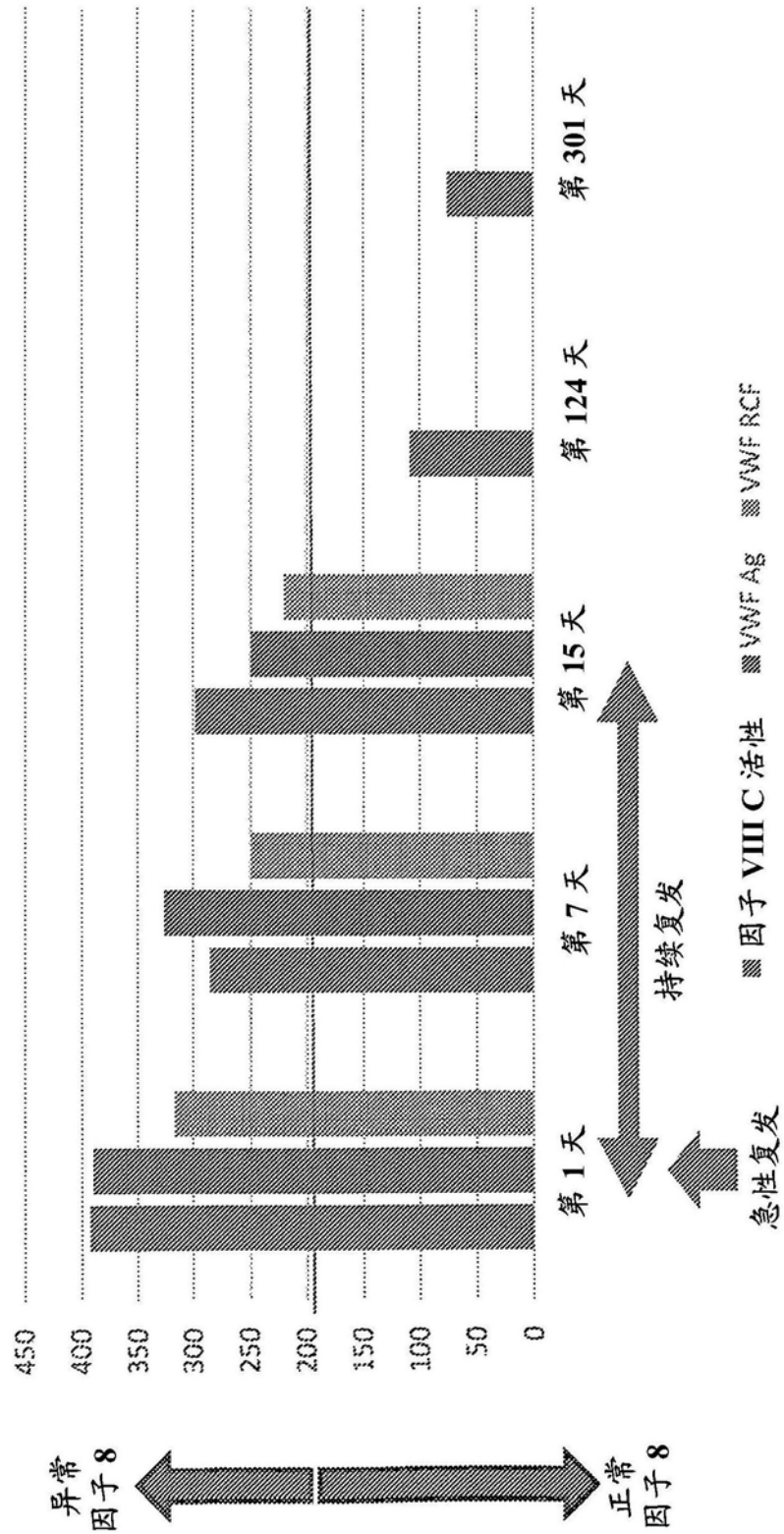


图7

患者8

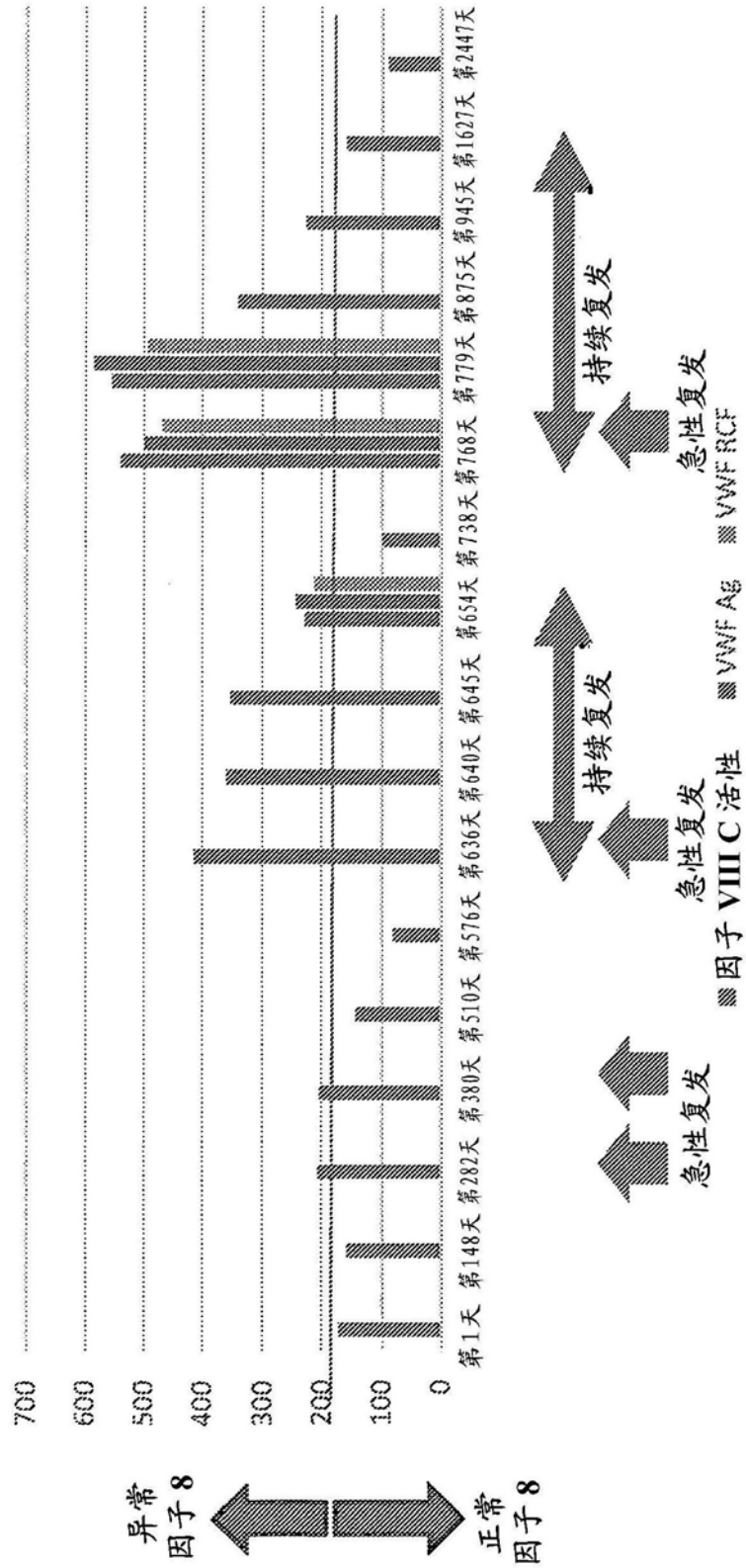


图8

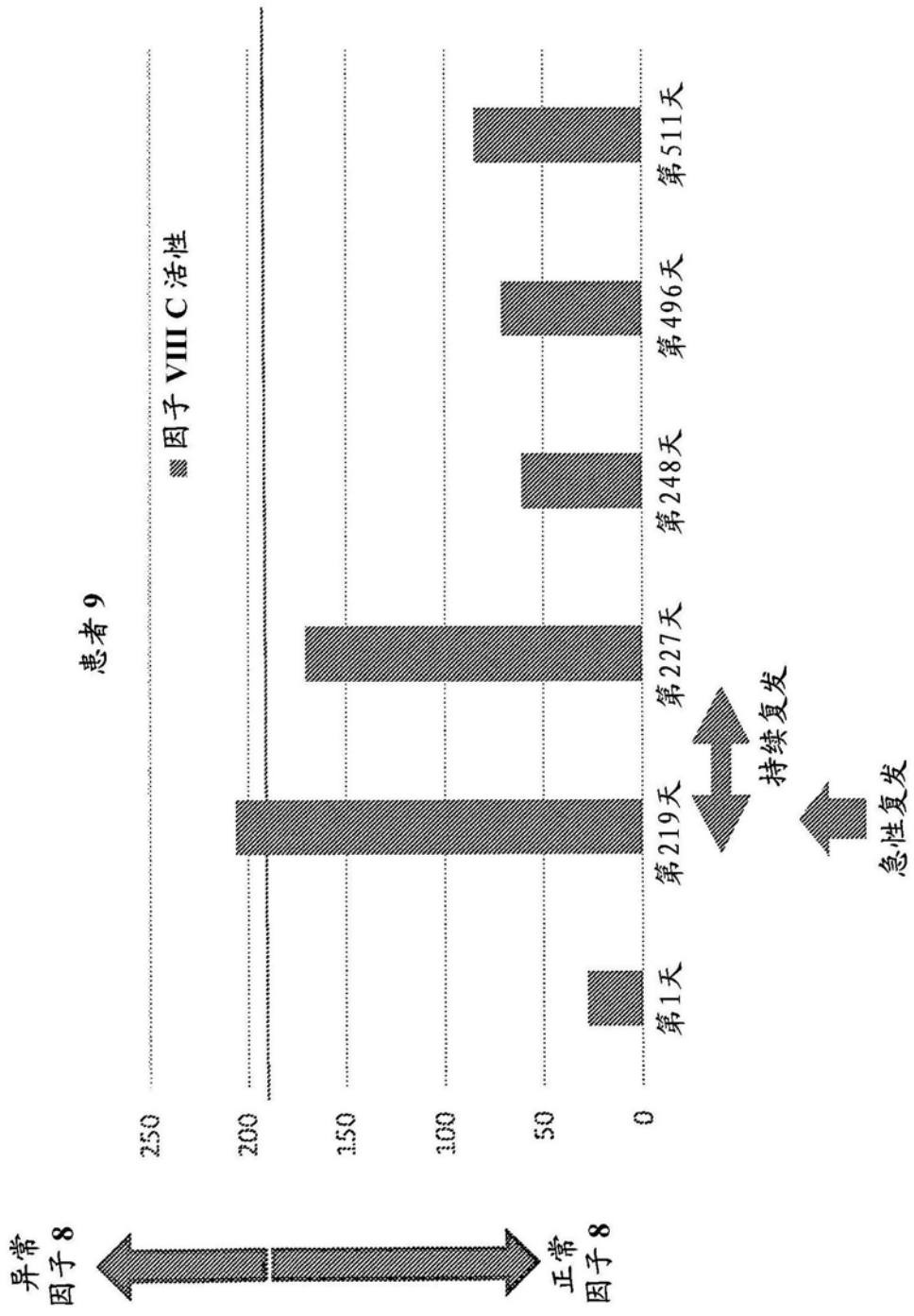


图9

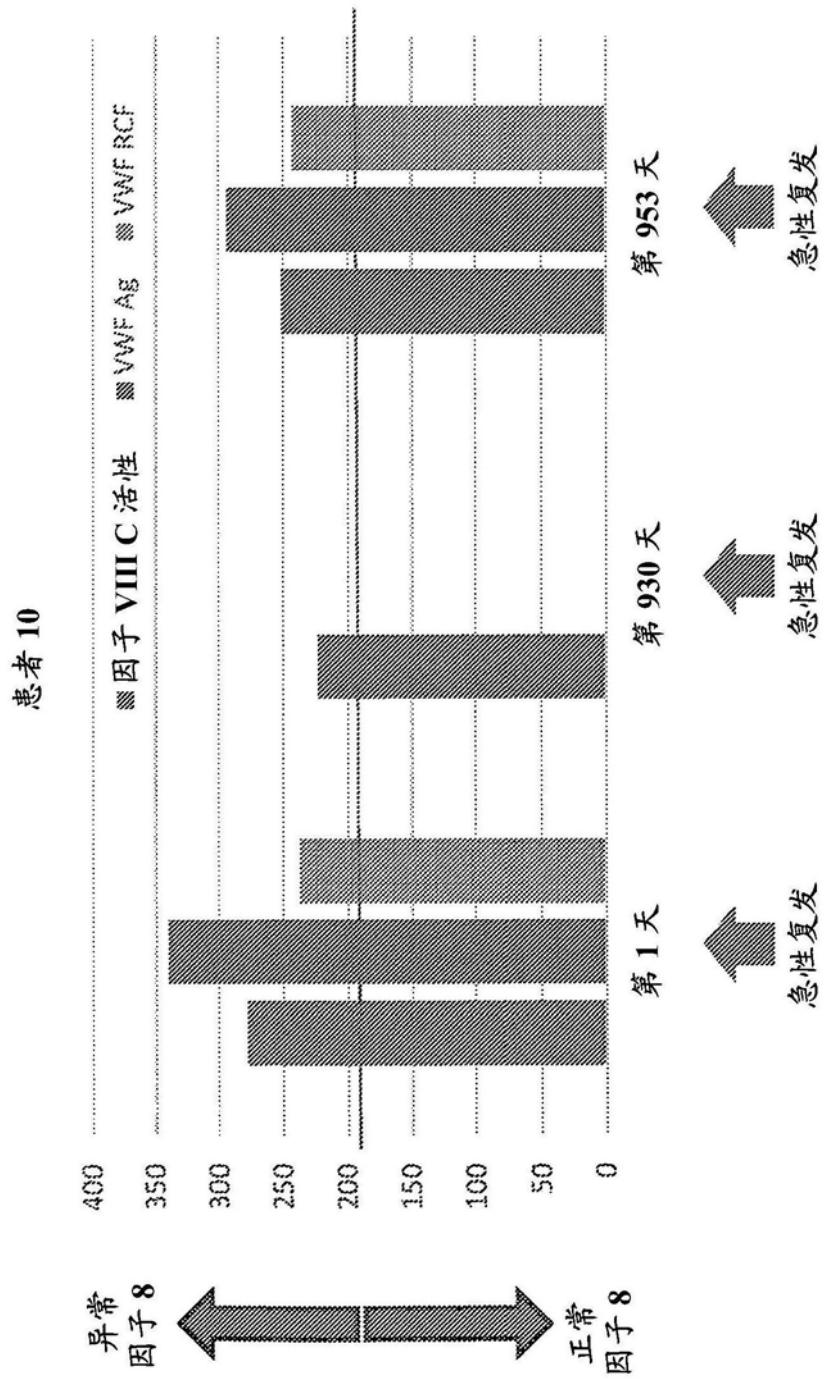


图10

专利名称(译)	复发-缓解型多发性硬化的诊断或预测因子		
公开(公告)号	CN109562280A	公开(公告)日	2019-04-02
申请号	CN201780040017.1	申请日	2017-06-30
[标]申请(专利权)人(译)	尊严健康公司		
申请(专利权)人(译)	尊严健康公司		
当前申请(专利权)人(译)	尊严健康公司		
[标]发明人	D罗伊		
发明人	D·罗伊		
IPC分类号	A61P25/00 A61P25/28 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/564 G01N33/68		
代理人(译)	李华英		
优先权	62/357787 2016-07-01 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种检测或预测患有某种形式的多发性硬化的个体中的多发性硬化复发的方法，包括：(a)提供个体的血样；(b)测试血样，以测定蛋白质活性或蛋白质水平，其中所述蛋白质是因子VIII、von Willebrand 因子或蛋白C；和(c)如果蛋白质活性或蛋白质水平与未患有所述形式的多发性硬化的个体中的蛋白质活性或蛋白质水平和患者自身的基线值相比升高，检测或预测个体中的多发性硬化的复发。本发明还提供了一种治疗患有某种形式的多发性硬化的个体的方法，所述个体正经历复发或预测将经历复发，所述方法包括通过施用一定剂量的能有效减轻多发性硬化症状的类固醇或抗凝化合物来治疗个体。

