



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0023360
(43) 공개일자 2009년03월04일

(51) Int. Cl.

C12Q 1/68 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)

C07H 21/04 (2006.01) C12M 1/34 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7028981

(22) 출원일자 2008년11월26일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/067421

국제출원일자 2007년04월25일

(87) 국제공개번호 WO 2007/127801

국제공개일자 2007년11월08일

(30) 우선권주장

60/795,520 2006년04월26일 미국(US)

(71) 출원인

버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02139-4242 캄브리지 웨이벌리 스트리트 130

(72) 발명자

라마찬드란 라비 케이.

미국 매사추세츠주 01718 액톤 그레이트 엘름웨이 425

하딩 매튜 더블유.

미국 매사추세츠주 01720 액톤 체스트넛 스트리트 4

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

하영옥

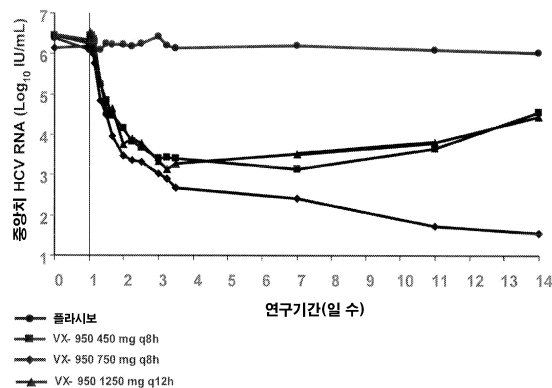
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) C형 간염 바이러스 감염 바이오마커

(57) 요약

C형 간염 바이러스 감염과 연관된 유전자의 시그니처 세트에 대해서 설명한다. 도 1은 HCV 감염 환자에 있어서의 VX-950 또는 대조의 플라시보로 투여한 후의 시간(x축)에 따른 중앙치 HCV RAN 레벨(y축)을 나타내는 선그래프이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

카론 폴 알.

미국 매사추세츠주 02148 맬든 메이플 스트리트 85

보트필드 마틴 씨.

미국 매사추세츠주 02115 보스턴 마알보러프 스트리트 363

해어, 브라이언 제이

미국 매사추세츠주 02474 알링톤 #502 해밀톤 로드 34

반다루 라즈

미국 매사추세츠주 02148 맬든 프로스퍼 스트리트 57

켈리허 케빈 엠

미국 매사추세츠주 02171 퀸시 아틀란틱 스트리트 195

코넬 캐서린 엔.

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 프랜시스 스트리트 24

특허청구의 범위

청구항 1

피험자에 있어서 유전자의 시그니처 세트에 있어서의 유전자의 발현을 평가하는 것을 제공하는 단계로서, 여기서 시그니처 세트는 바이러스 감염된 개체와 비감염 개체 사이에서와 같이 각각 차등 발현되는 유전자를 복수개 포함하는 특성, 및 피험자의 시그니처 세트에 있어서의 각각의 유전자의 차등 발현에 의해 약 15% 이하의 위양성으로 감염을 예측하도록 충분한 수의 차등 발현된 유전자를 포함하는 특성을 갖는 단계; 및

상기 피험자의 세트에 있어서의 각 유전자의 발현을 기준치와 비교함으로써 피험자를 평가하는 것을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 비교는 피험자의 발현을 기준 비감염자와 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 유전자의 시그니처 세트에 있어서의 각 유전자의 차등 발현은 제 1 상태를 나타내고, 상기 시그니처 세트에 있어서의 전체 미만 유전자의 차등 발현은 제 2 상태를 나타내는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 제 1 상태는 감염 또는 1차 감염 가능성을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

제 2 상태는 비감염 또는 2차 감염 가능성을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 기준은 1명 이상의 비감염 피험자의 발현치인 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 비교는 피험자에서의 발현을 기준 감염자와 비교하는 것을 포함하고, 여기서 상기 유전자의 시그니처 세트에 있어서의 각 유전자의 비차등 발현은 제 1 상태를 나타내고, 상기 시그니처 세트에 있어서의 전체 미만 유전자의 비차등 발현은 제 2 상태를 나타내는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 제 1 상태는 감염 또는 1차 감염 가능성을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 제 2 상태는 비감염 또는 2차 감염 가능성을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서,

상기 기준은 1명 이상의 바이러스 감염된 피험자의 발현치인 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 피험자의 말초혈을 평가하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 평가는 상기 피험자의 바이러스 프로테아제의 저해제를 투여하기 이전에 행하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 저해제는 VX-950, SCH-503034, 또는 BILN-261(ciluprevir)인 것을 특징으로 하는 피험자의 평가방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 평가는 상기 피험자에 바이러스 프로테아제의 저해제를 투여하는 도중에 또는 그 후에 행하는 것을 특징으로 하는 피험자의 평가방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 저해제는 VX-950, SCH-503034, 또는 BILN-261(ciluprevir)인 것을 특징으로 하는 피험자의 평가방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

상기 방법은 피험자의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대해 결정되는 투여후 유전자 발현 레벨을 결정하여 투여후 결정치를 제공하는 단계; 및

상기 투여후 결정치와 기준치를 비교함으로써 피시험자를 평가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 기준치는 항바이러스 치료를 행하기 이전의 ISG의 발현 레벨을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

상기 유전자의 시그니처 세트는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염과 연관된 유전자를 복수개 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

상기 유전자의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 유전자의 약 10% 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

상기 유전자의 시그니처 세트는 생물 생리학적 과정; 면역 응답; 방어 응답; 생물 자극에 대한 응답; 자극에 대한 응답; 스트레스에 대한 응답; 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답; 또는 바이러스에 대한 응답 중 하나 이상의 유전자를 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

상기 유전자의 시그니처 세트는 하나 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)를포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSCR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 22

제 20 항에 있어서,

상기 유전자의 시그니처 세트는 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자 평가방법.

청구항 23

피험자에 있어서의 HCV 감염 치료 효과를 평가하는 방법으로서:

상기 치료를 행하는 단계; 및

제 1 항에 기재된 평가를 행하여 치료 효과를 평가하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료 효과의 평가방법.

청구항 24

피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능을 평가하는 방법으로서:

피험자에 있어서의 제 1 시점에서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계;

피험자에 있어서의 제 2 시점에서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 및

상기 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 1 시점과 제 2 시점 사이의 유전자 발현 레벨의 유지는 약의 효능을 나타내는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 제 1 유전자 발현 레벨 및 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것은 하나 이상의 인터페론 감수성 유전자 (ISG)의 레벨을 비교하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSCR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군

에서 선택되는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서,

GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 하나 이상의 제 1 레벨과 제 2 레벨을 비교하는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 28

피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능을 평가하는 방법으로서:

피험자에 있어서의 제 1 시점에서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계;

피험자에 있어서의 제 2 시점에서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 및

상기 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨을 대조 유전자 발현 레벨과 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 2 레벨과 상기 대조 레벨 사이의 차이가 상기 제 1 레벨과 상기 대조 레벨 사이의 차이와 비교했을 때 보다 작은 것이 약효를 나타내는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

상기 HCV 감염과 연관된 유전자 발현은 표 2에 열거된 복수개의 유전자에 대해 결정되는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 표 2에 열거된 복수개의 유전자는 표 2에 열거된 유전자의 약 10% 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 피험자에 있어서의 HCV 감염 치료에 사용되는 약의 효능 평가방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 C형 간염 바이러스(HCV) 감염에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 HCV 감염의 시그니처 세트에 관한 것이다.

배경기술

- <2> C형 감염 바이러스("HCV")에 의한 감염은 저항할 수 없는 인간의 의학적 문제이다. HCV는 인간 혈청 유병률이 세계적으로 3%로 추정되는 비A비B 간염의 대부분의 경우에 있어서 원인 병원체로서 인식된다(A. Alberti et al., "Natural History of hepatitis C", (1999) J. Hepatology, 31(Suppl. 1), pp. 17-24). 미국에서만 대략 4백만의 사람들이 감염되어 있다(M.J. Alter et al., "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States," (1994) Gastroenterol. Clin. North Am. 23, pp. 437-455; M.J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", (1999) J. Hepatology, 31, (Suppl. 1), pp. 88-91).
- <3> HCV에 최초로 노출되었을 때 감염자의 20%만이 급성 임상적 간염이 발현하고, 그외의 감염자들은 자연적으로 치유된다. 그러나, 거의 70%의 사례에 있어서, 십수년간 지속되는 만성 감염증이 바이러스에 의해 유발된다(S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", (1994) FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204; D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C", (1999) J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47). 이것은 통상적으로 재발되어 간염을 점진적으로 악화시켜서 더욱 심각한 병상, 예컨대 간경변 및 간세포암으로 되는 경우도 있다(M.C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", (1994) FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220; I. Saito et al., "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549). 전세

계적으로 1억 7천만명이 HCV에 감염되었다고 추정된다. 다음 십년에 걸쳐서, 현재 감염된 환자의 다수가 감염된 지 20년이 넘으면서, C형 간염에 의한 사망자의 수가 현저히 증가할 것으로 예상된다. 불행하게도, 만성 HCV의 진행을 악화시키기 위한 널리 효과적인 치료법이 없다.

발명의 상세한 설명

- <4> 본 발명자들은 HCV 감염과 관련된 일련의 유전자, 예컨대 시크니처 세트를 확인하였다. 또한, 본 발명자들은 VX-950의 항바이러스 활성에 의해 유전자 발현이 변화되는 것, 예컨대 VX-950으로 처리함으로써 시크니처 세트가 정상화되어, 치료 14일 후의 유전자 전사 레벨이 비감염체에서 보이는 레벨과 매우 근접하게 된다는 것을 알아내었다. 또한, 본 발명자들은 모니터링될 수 있고, 또한 VX-980 투여와 같은 치료 성과와 상관될 수 있는 유전자, 예컨대 인터페론 감수성 유전자(ISG)를 포함하는 기준 유전자 발현 세트를 성립하였다.
- <5> 한 양태에 있어서, 본 발명은 피험자(예컨대, 바이러스 감염, 예컨대 HCV 감염자로 의심되는 피험자)를, 예컨대 C형 간염 바이러스(HCV) 감염(예컨대, 만성 HCV)의 존재 또는 레벨에 대해서 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 피험자에 있어서 유전자의 시그니처 세트에 있어서의 유전자의 발현을 평가하는 것을 제공하는 단계로서, 여기서 시그니처 세트는 하기 특성: 바이러스 감염된 개체와 비감염 개체 사이에서와 같이 각각 차등 발현되는 유전자를 복수개 포함하고, 또한 피험자의 시그니처 세트에 있어서의 각각의 유전자의 차등 발현(예컨대, 기준 비감염자 과 비교시)에 의해 약 15, 약 10, 약 5, 약 2.5 또는 약 1%의 위양성(false positive)(여기서, 위양성이란 피험자가 감염되지 않은 경우에도 바이러스 감염된 것으로 피험자가 동정되는 것을 의미함) 이하로 감염을 예측하도록 차등 발현된 충분한 수의 유전자를 포함하는 특성을 갖고; 또한 피험자로부터 상기 세트에서 각각의 유전자의 발현을 기준치와 비교함으로써 피험자를 평가하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.
- <6> 일부 실시형태에 있어서, 상기 비교는 피험자에서의 발현을 기준 비감염자와 비교하는 것을 포함하고, 여기서 유전자의 시그니처 세트에서의 각 유전자의 차등 발현은 제 1 상태, 예컨대 감염 또는 1차 감염 가능성을 나타내고, 시그니처 세트에서의 전체 미만의 유전자의 차등 발현은 제 2 상태, 예컨대 비감염 또는 2차 감염 가능성을 나타낸다.
- <7> 일부 실시형태에 있어서, 상기 참조는 하나 이상, 예컨대 코호트(cohort)의 비감염 피험자의 발현치이다.
- <8> 일부 실시형태에 있어서, 상기 비교는 상기 피험자의 발현과 감염자 기준을 비교하는 것을 포함하고, 여기서 유전자의 시그니처 세트에서의 각 유전자의 비차등(예컨대, 동일) 발현은 제 1 상태, 예컨대 감염 또는 1차 감염 가능성, 및 시그니처 세트에서의 전체 미만의 유전자의 비차등(예컨대, 동일) 발현은 제 2 상태, 예컨대 비감염 또는 2차 감염 가능성을 나타낸다.
- <9> 일부 실시형태에 있어서, 상기 참조는 하나 이상, 예컨대 코호트의 비감염 피험자의 발현치이다.
- <10> 일부 실시형태에 있어서, 피험자의 말초혈을 평가한다.
- <11> 일부 실시형태에 있어서, 상기 검사는 피험자에 대해 바이러스 프로테아제의 저해제를 투여하기 투여후 레벨에 행한다.
- <12> 다른 실시형태에 있어서, 피험자에 바이러스 프로테아제의 저해제를 투여하는 도중에 또는 투여한 후에 평가(필요에 따라 저해제를 투여하기 이전에 평가와 조합함)를 행한다.
- <13> 일부 실시형태에 있어서, 상기 저해제는 VX-950, SCH-503034 또는 BILN-261(ciluprevir)이다.
- <14> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 RNA 또는 단백질 레벨에서 결정된 투여후 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계; 및 상기 투여후 결정치와 기준치를 비교(일례로서, 상기 기준치는 항바이러스 치료제의 투여 이전의 ISG의 발현 레벨일 수 있음)함으로써, 피험자를 평가, 예컨대 상기 피험자가 개선된 응답자인지 또는 개선되지 않은 응답자인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- <15> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 RNA 또는 단백질 레벨에서 결정된 유전자 발현의 투여전 레벨을 결정하는 단계; 및 상기 투여전 결정치와 기준치를 비교(일례로서, 상기 기준치는 항바이러스 치료제의 투여 이전의 ISG의 발현 레벨일 수 있음)함으로써, 피험자를 평가, 예컨대 상기 피험자가 개선된 응답자인지 또는 개선되지 않은 응답자인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- <16> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 C형 간염 바이러스(HCV) 감염(예컨대, 만성 간염)과 연관된 유전자를 복수개 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 표 2에 열거한 복수개의 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 유전자의 적어도 약 10%, 약

20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%를 포함한다.

- <17> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 하나 이상의 하기 각각의 카테고리(예컨대, 온톨로지 카테고리): 생물 생리학적 과정; 면역 응답(예컨대, IFIT2, IFIT3, IFIT4, IFI5, IFI16, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFITM1, IFITM2, IFITM3, MX1); 방어 응답(예컨대, ITGB1); 생물 자극에 대한 응답(예컨대, CCR1); 자극에 대한 응답(예컨대, OGG1); 스트레스에 대한 응답(예컨대, CEBP/B); 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답(예컨대, IFI27); 또는 바이러스에 대한 응답(예컨대, IRF7, PLSCR1)의 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 여기에 기재된 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리의 각각의 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 유전자 시그니처 세트는 여기에 기재된 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리의 각각의 유전자를 복수개 포함한다.
- <18> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSCR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 적어도 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부를 포함한다.
- <19> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 적어도 20, 40, 60, 80, 100, 150 또는 200개의 유전자를 포함한다.
- <20> 다른 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 20, 40, 60, 80, 100, 150 또는 200개 이하의 유전자를 포함한다.
- <21> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 유전자를 포함한다.
- <22> 일부 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 비감염시 보다는 감염시에 더욱 높게 발현되는 유전자를 적어도 10, 20, 30, 40 또는 50개 포함한다.
- <23> 다른 실시형태에 있어서, 유전자의 시그니처 세트는 감염시 보다는 비감염시에 더욱 높게 발현되는 유전자를 적어도 10, 20, 30, 40 또는 50개 포함한다.
- <24> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자를 진단분류에 할당하는 단계를 포함한다.
- <25> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 치료를 위한 피험자를 선택하는 단계를 포함한다.
- <26> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자, 제3자 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 정부 사업체, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 약을 판매 또는 공급하는 사업체에 평가를 제공하는 단계를 더 포함한다.
- <27> 한 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료효과를 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 치료를 행하는 단계; 및 여기에 기재된 평가를 행함으로써 치료효과를 평가하는 단계를 포함한다.
- <28> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 1과 제 2 시점 사이의 유전자 발현 레벨의 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)는 효과적인 치료를 나타낸다.
- <29> 일부 실시형태에 있어서, 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것을 제공하는 단계는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 레벨을 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSCR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2,

OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1과 제 2 레벨을 비교한다.

<30> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료효과를 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1 유전자 발현 레벨 및 제 2 유전자 발현 레벨을 대조 유전자 발현 레벨과 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 2 레벨과 대조 레벨 사이의 차이와 제 1 레벨과 대조 레벨 사이의 차이를 비교했을 때 상기 제 2 레벨과 대조 레벨 사이의 차이가 더 작은 것이 효과적인 치료를 나타낸다.

<31> 일부 실시형태에 있어서, 상기 대조군은 비 HCV 감염체 또는 비감염체의 코호트 레벨에 상당한다.

<32> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료에 사용되는 약의 효능을 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 1과 제 2 시점 사이의 유전자 발현 레벨의 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)는 약의 효능을 나타낸다.

<33> 일부 실시형태에 있어서, 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨의 비교는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 레벨을 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG은 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1 및 제 2 레벨을 비교한다.

<34> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료에 사용되는 약의 효능을 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1 유전자 발현 레벨 및 제 2 유전자 발현 레벨을 대조 유전자 발현 레벨과 비교하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 2 레벨과 상기 대조 레벨 사이의 차이가 상기 제 1 레벨과 상기 대조 레벨 사이의 차이와 비교했을 때 보다 작은 것이 약효를 나타낸다.

<35> 일부 실시형태에 있어서, HCV 감염과 연관된 유전자 발현이 표 2에 열거된 복수개의 유전자에 대해서 결정된다.

<36> 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거된 유전자의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거한 유전자를 포함한다.

<37> 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 하나 이상의 하기 각각의 카테고리(예컨대, 온톨로지 카테고리): 생물 생리학적 과정; 면역 응답(예컨대, IFIT2, IFIT3, IFIT4, IFI5, IFI16, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFITM1, IFITM2, IFITM3, MX1); 방어 응답(예컨대, ITGB1); 생물 자극에 대한 응답(예컨대, CCR1); 자극에 대한 응답

(예컨대, OGG1); 스트레스에 대한 응답(예컨대, CEBP/B); 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답(예컨대, IFI27); 또는 바이러스에 대한 응답(예컨대, IRF7, PLSCR1)의 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 복수개는 여기에 기재된 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리의 각각의 유전자를 포함한다.

<38> 또 다른 양태에 있어서, 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)에 대한 치료를 모니터링하는 방법인 것을 특징으로 하고, 상기 치료(예컨대, 여기에 기재된 치료)를 행하고 여기에 기재된 평가를 행함으로써 상기 치료를 모니터링하는 것을 포함한다.

<39> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 상기 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는 것을 제공하는 단계; 및 제 1 시점과 제 2 시점 사이에서 유전자 발현 레벨이 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)되는지의 여부를 결정함으로써 치료를 모니터링하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.

<40> 일부 실시형태에 있어서, 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨의 비교는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 레벨을 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1 및 제 2 레벨이 비교된다.

<41> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)에 대한 치료를 모니터링하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1 유전자 발현 레벨 및 제 2 유전자 발현 레벨을 대조 유전자 전사 레벨과 비교함으로써 치료를 모니터링하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.

<42> 일부 실시형태에 있어서, HCV 감염과 연관된 유전자 발현이 표 2에 열거된 복수개의 유전자에 대해서 결정된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거된 유전자의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거한 유전자를 포함한다.

<43> 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 하나 이상의 하기 각각의 카테고리(예컨대, 온톨로지 카테고리): 생물 생리학적 과정; 면역 응답(예컨대, IFIT2, IFIT3, IFIT4, IFI5, IFI16, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFITM1, IFITM2, IFITM3, MX1); 방어 응답(예컨대, ITGB1); 생물 자극에 대한 응답(예컨대, CCR1); 자극에 대한 응답(예컨대, OGG1); 스트레스에 대한 응답(예컨대, CEBP/B); 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답(예컨대, IFI27); 또는 바이러스에 대한 응답(예컨대, IRF7, PLSCR1)로부터의 유전자를 포함한다.

<44> 일부 실시형태에 있어서, 복수개는 여기에 기재된 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리 각각으로부터의 유전자를 포함한다.

<45> 한 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료를 위한 약제후보를 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 상기 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하는

것을 제공하는 단계; 및 제 1 시점과 제 2 시점 사이에서 유전자 발현 레벨이 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)되는지의 여부를 결정함으로써 억제후보를 평가하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.

<46> 일부 실시형태에 있어서, 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨의 비교는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 레벨을 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1 및 제 2 레벨이 비교된다.

<47> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료를 위한 억제후보를 평가하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 상기 제 1 유전자 발현 레벨 및 제 2 유전자 발현 레벨을 대조 유전자 발현 레벨과 비교하는 것을 제공하는 단계; 및 상기 제 2 레벨과 대조 레벨 사이의 차이가 상기 제 1 레벨과 대조 레벨 사이의 차이를 비교했을 때 더 작은지를 결정함으로써 억제후보를 평가하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.

<48> 일부 실시형태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염과 연관된 유전자 발현이 표 2에 열거된 복수개의 유전자에 대해서 결정되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거된 유전자의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 표 2에 열거한 유전자를 포함한다.

<49> 일부 실시형태에 있어서, 상기 복수개는 하나 이상의 하기 각각의 카테고리(예컨대, 온톨로지 카테고리): 생물 생리학적 과정; 면역 응답(예컨대, IFIT2, IFIT3, IFIT4, IFI5, IFI16, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFITM1, IFITM2, IFITM3, MX1); 방어 응답(예컨대, ITGB1); 생물 자극에 대한 응답(예컨대, CCR1); 자극에 대한 응답(예컨대, OGG1); 스트레스에 대한 응답(예컨대, CEBP/B); 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답(예컨대, IFI27); 또는 바이러스에 대한 응답(예컨대, IRF7, PLSCR1)로부터의 유전자를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 복수개는 여기에 기재된 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리 각각으로부터의 유전자를 포함한다.

<50> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염된 피험자에 대해서 프로테아제 저해제 치료(예컨대, VX-950에 의한 치료) 기간을 선택하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 환자가 개선 응답자인지 또는 비개선 응답자인지를 평가를 제공하는 단계; 및 (1) 상기 피험자가 개선 응답자이라면 제 1 치료 기간을 선택하는 것, 및 (2) 상기 피험자가 비개선 응답자라면 제 2 치료 기간을 선택하는 것 중 하나 이상을 행하는 단계를 포함하고, 여기서 제 1 치료는 제 2 치료보다 짧다.

<51> 일부 실시형태에 있어서, 상기 환자가 비개선 응답자이면, 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주를 초과하는 치료기간이 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 환자가 개선 응답자이면, 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 미만의 치료 기간이 선택된다.

<52> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 프로테아제 저해제 치료(예컨대, VX-750 치료)의 기간을 선택하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 상기 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하고, 유전자 발현 레벨이 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)되었다면 제 1 치료 기간을 선택하고, 레벨이 유지되지 않았으면 제 2 치료기간을 선택하는 것을 제공하는 단계로서, 상기 제 1 치료는 제

2 치료보다 짧은 단계를 포함한다.

- <53> 일부 실시형태에 있어서, 제 1 기간은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 미만이다.
- <54> 일부 실시형태에 있어서, 제 2 기간은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주를 초과한다.
- <55> 일부 실시형태에 있어서, 제 1 유전자 발현 레벨과 제 2 유전자 발현 레벨의 비교는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 레벨을 비교하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1 및 제 2 레벨이 비교된다.
- <56> 한 양태에 있어서, 본 발명은 피험자를 평가하여 피험자가 항바이러스 치료, 예컨대 항 HCV 치료에 대해 개선 응답자 또는 비개선 응답자인지를 결정하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 필요에 따라 바이러스성 프로테아제의 저해제, 예컨대 VX-950을 투여하는 단계; 상기 피험자에 있어서의 인터페론 감수성 유전자에 대해 유전자 발현 레벨(예컨대, RNA 또는 단백질 레벨로 결정됨)의 투여후 값을 제공하는 단계; 상기 투여후 값과 기준치(예컨대, 기준치는 항바이러스 치료를 행하기 이전의 ISG의 발현 레벨일 수 있음)를 비교하여 상기 피험자가 개선 응답자인지 비개선 응답자인지를 결정하는 피험자의 평가를 제공하는 단계를 포함한다.
- <57> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자를 등급을 할당하고, 필요에 따라 상기 할당을 기록, 예컨대 컴퓨터 판독가능한 기록으로 기록하는 단계를 포함한다.
- <58> 일부 실시형태에 있어서, 상기 평가는 상기 피험자가 개선 응답자인지의 여부를 결정하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 평가는 상기 피험자가 비개선 응답자인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- <59> 일부 실시형태에 있어서, 상기 평가는 상기 피험자에 대해 결정(예컨대, 항바이러스제(예컨대, VX-950)에 의한 치료 기간에 대한 결정, 또는 피험자에 대해 어떤 치료가 행해져야 하는지에 대한 결정, 등)을 내리기 위한 정보를 제공하는 단계를 포함한다.
- <60> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 사전에 선택한 치료를 위해 피험자를 선택하는 단계를 더 포함한다.
- <61> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험자에 있어서의 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)의 치료 기간을 선택하는 단계를 더 포함한다.
- <62> 일부 실시형태에 있어서, 피험자가 개선 응답자이라는 결정은 짧은 치료 기간(예컨대, 비개선 응답자에게 추천되는 치료 보다 더 짧은 기간, 또는 기존의 항바이러스 치료, 예컨대 인터페론과 리바바린 병용 요법과 함께 현재 사용되는 것보다 더 짧은 기간, 예컨대 52, 48, 36 또는 24주)이 피험자에게 행해질 수 있는 것/행해져야 하는 것/행해져도 좋은 것을 나타내고, 또한 필요에 따라 적응병이 기록되는 것을 나타낸다.
- <63> 일부 실시형태에 있어서, 피험자가 비개선 응답자이라는 결정은 짧은 치료 기간(예컨대, 기존의 항바이러스 치료, 예컨대 인터페론과 리바바린 병용 요법과 함께 현재 사용되는 것보다 더욱 짧은 기간, 예컨대 52, 48, 36 또는 24주)이 피험자의 치료에 적응되지 않는 것을 나타내고, 또한 필요에 따라 적응병이 기록되는 것을 나타낸다.
- <64> 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값과 기준치의 비교를 제공하는 단계는: 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시후 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이후임)에서의 피험자에 있어서의 투여후 ISG의 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 유전자 발현의 기준치를 결정하는 것을 제공하는 단계; 및 투여후 유전자 발현 레벨과 기준치의 비교를 제공하는 단계로서, 여기서 투여후 레벨과 기준치 사이의 유전자 발현 레벨이 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)되었다는 것은 피험자가 개선 응답자인 것을 나타낸다.
- <65> 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 제 1 및 제 2

레벨이 비교된다.

- <66> 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염(예컨대, 만성 HCV)된 피험자에 대한 치료성과를 예측하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 피험자가 개선 응답자(예컨대, 프로테아제 저해제를 투여함으로써, 유전자 발현(예컨대, ISG에 대한)의 투여후 값을 결정하고, 투여후 값과 기준치를 비교함)인지를 결정하기 위해 여기에 기술된 방법을 사용하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 피험자가 개선 응답자인 것으로 결정되면 치료성과가 양호할 것이라고 예측된다.
- <67> 일부 실시형태에 있어서, 바이러스성 프로테아제 저해제가 피험자에 투여되고, 예컨대 바이러스성 프로테아제의 저해제(예컨대, VX-950)는 HCV 프로테아제, 예컨대 NS3/4A 프로테아제를 저해한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 저해제는 VX-950, SCH-503034 또는 BILN-261(ciluprevir)이다.
- <68> 일부 실시형태에 있어서, 질환은 C형 간염 바이러스 감염(예컨대, 유전자형 1, 2, 또는 3 HCV 감염)이다.
- <69> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 인간, 예컨대 HCV 유전자형 1, 2 또는 3이라고 진단된 인간, 이전의 치료에 대해 잘(성공) 또는 부족하게(실패) 응답해온 인간, 이전에 특수 치료를 받았던 인간, HCV 감염에 대한 치료를 아직까지 받아본 적이 없는 사람, 다른 바이러스(예컨대, B형 간염 및/또는 HIV)와 공감염되어있는 것으로 진단된 인간이다.
- <70> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 기준치와 투여후 값을 비교하는 단계를 포함하고, 또한 상기 투여후 값이 기준치와 소정의 관계를 갖는지를 결정하는 단계, 예컨대 기준치와 투여후 값의 차이가 1, 5, 10, 20, 30, 40 또는 50% 이하인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- <71> 일부 실시형태에 있어서, ISG가 평가된다. 일부 실시형태에 있어서, ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, ISG는 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다.
- <72> 일부 실시형태에 있어서, 상기 기준치는 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 유전자 발현 레벨이다. 일부 실시형태에 있어서, ISG의 투여후 값은 제 1 시점 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후에 피험자에 존재하는 레벨이다. 일부 실시형태에 있어서, 그 다음의 투여후 값이 결정되고, 그 다음의 결정치는 투여후 값 후의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 후에 피험자에 존재하는 ISG의 레벨이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은 단일 ISG의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은, 예컨대 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택되는 2개 이상, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 24개 이하의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값; 환자로부터 결정된다면 기준치; 및 결정된다면 그 다음 투여후 값 중 1개, 2개 또는 전부는 말초혈로부터 결정된다. 일부 경우에 있어서, 기준치는 환자로부터 결정된 레벨 및/또는 하나 이상의 다른 피험자(예컨대, 코호트)으로부터 결정된 레벨에 의존적인 레벨에 의존적이다.
- <73> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염된 피험자에 대해 프로테아제 저해제(예컨대, VX-950)로 치료과정 동안 지불 클래스를 선택하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 환자가 개선 응답자 또는 비개선 응답자인지의 평가를 제공(예컨대, 수신)하는 단계; 및 상기 피험자가 개선 응답자이면 제 1 지불 클래스를 선택하는 것, 및 (2) 상기 피험자가 비개선 응답자이면 제 2 지불 클래스를 선택하는 것 중 적어도 하나를 행하는 단계를 포함한다.
- <74> 일부 실시형태에 있어서, 환자가 제 1 클래스로 지정되면, 이 지정은 제 1 기간의 치료 과정 동안의 지불을 위임한다. 일부 실시형태에 있어서, 환자가 개선 응답자이면, 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 미만의 치료기간이 위임된다.
- <75> 일부 실시형태에 있어서, 환자가 제 2 클래스로 지정되면, 이 지정은 제 2 기간의 치료과정 동안의 지불을 위임한다. 일부 실시형태에 있어서, 환자가 비개선 응답자이면, 치료기간은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주를 초과하는 치료 기간이 위임된다.
- <76> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본 발명은 HCV 감염된 피험자에 대해 프로테아제 저해제(예컨대, VX-950)으

로 처리하는 과정 동안 지불 클래스를 선택하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5 일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 HCV 감염과 연관된 제 1 유전자 발현 레벨을 결정하는 것을 제공하는 단계; 상기 제 1 시점 후 제 2 시점에서 피험자에 있어서의 제 2 유전자 발현 레벨을 결정하는 단계로서, 상기 제 2 시점은 바람직하게는 항 HCV 치료 실행의 개시후(예컨대, 제 2 시점은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5 일 이상의 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후임)인 단계; 및 상기 제 1과 제 2 유전자 발현 레벨을 비교하고, 유전자 발현 레벨의 유지(예컨대, 그 레벨의 차이는 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하임)가 존재하면 제 1 지불 클래스를 선택하고, 레벨 유지가 존재하지 않으면 제 2 지불 클래스를 선택하는 것을 제공하는 단계를 포함한다.

<77> 일부 실시형태에 있어서, 환자가 제 1 클래스로 지정되면, 이 지정은 제 1 기간의 치료 과정 동안의 지불을 위임한다. 일부 실시형태에 있어서, 환자가 개선 응답자이면, 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 미만의 치료기간이 위임된다.

<78> 일부 실시형태에 있어서, 환자가 제 2 클래스로 지정되면, 이 지정은 제 2 기간의 치료과정 동안의 지불을 위임한다. 일부 실시형태에 있어서, 환자가 비개선 응답자이면, 치료기간은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주를 초과하는 치료 기간이 위임된다.

<79> 일부 실시형태에 있어서, 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 발현 레벨이 제공된다. 일부 실시형태에 있어서, ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, ISG는 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 전부의 발현 레벨이 제공된다.

<80> 한 양태에 있어서, 본 발명은 피험자에 관한 결정을 내리기 위한 정보를 제공하거나 또는 이러한 결정을 내리는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 피험자의 평가를 제공(예컨대, 수신에 의해)하는 단계로서, 상기 평가는 여기에 기재된 방법, 예컨대 필요에 따라 피험자에게 바이서스성 프로테아제 저해제, 예컨대 VX-950를 투여함으로써 행해지는 단계; 피험자에 있어서의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 투여후 유전자 발현 레벨의 결정을 제공하여 후투여치를 제공하는 단계; 상기 투여후 레벨과 기준치의 비교하여 피험자에 관한 결정을 내리기 위한 정보를 제공하거나 또는 이러한 결정을 내리는 단계를 포함한다.

<81> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 결정을 내리는 단계를 포함한다.

<82> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 정보를 또 다른 당사자에게(예컨대, 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩스, 이메일 또는 편지에 의해) 전달하는 단계를 더 포함한다.

<83> 일부 실시형태에 있어서, 상기 결정은 지불 대상을 선택하고, 피험자가 개선 응답자이면 제 1 행동지침, 피험자가 비개선 응답자이면 제 2 행동지침에 대한 지불을 행하거나 또는 위임하는 단계를 포함한다.

<84> 일부 실시형태에 있어서, 상기 결정은 투여후 값이 기준치와 제 1 소정 관계를 가지면 제 1 행동지침을 선택하고, 투여후 값이 기준치와 제 2 소정 관계를 가지면 제 2 행동지침을 선택하는 단계를 포함한다.

<85> 일부 실시형태에 있어서, 상기 결정은 피험자가 개선 응답자이면 제 1 행동지침을 선택하고, 피험자가 비개선 응답자이면 제 2 행동지침을 선택하는 단계를 포함한다.

<86> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 개선 응답자이면 행동 지침은 치료 과정을 위임하는 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 치료과정은 비개선 응답자인 다른 유사한 피험자에 제공되는 것보다 더 짧다. 예컨대, 치료과정은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 미만이다.

<87> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자가 개선 응답자이면 행동지침이 피험자를 제 1 클래스로 지정한다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 클래스로의 지정에 의해 피험자에 제공되는 치료에 대한 지불이 가능하게 된다. 일부 실시형태에 있어서, 지불은 제 1 당사자 내지 제 2 당사자에 의한다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 환자(예컨대, 피험자) 이외의 이이다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 제 3 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 또는 정부 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 2 당사자는 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 보험회사이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어

서, 제 1 당사자는 정부 사업체이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 보험회사, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다.

- <88> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 비개선 응답자이고, 활동방침은 치료과정의 위임이다. 일부 실시형태에 있어서, 치료과정은 개선 응답자인 다른 유사한 피험자에게 제공되는 것보다 길다. 예컨대, 치료과정은 52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2주 이상이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 비개선 응답자이면, 행동지침은 피험자를 제 2 클래스로 지정한다. 일부 실시형태에 있어서, 제 2 클래스로의 지정에 의해 환자에게 제공되는 치료, 예컨대 미리 선택된 기간 보다 더 긴 기간(예컨대, 개선 응답자에 대한 치료 기간 보다 더 김) 동안의 치료에 대한 지불이 가능해진다. 일부 실시형태에 있어서, 지불은 제 1 당사자 내지 제 2 당사자에 의한다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 환자(예컨대, 피험자) 이외의 이이다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 제 3 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 또는 정부 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 2 당사자는, 대산, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 보험회사이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 정부 사업체이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 보험회사, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다.
- <89> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 인간, 예컨대 바이러스성 질환이 진단된 인간이다.
- <90> 일부 실시형태에 있어서, 바이러스 프로테아제의 저해제는 HCV 프로테아제, 예컨대 NS3/4A 프로테아제를 저해한다.
- <91> 일부 실시형태에 있어서, 상기 질환은 만성 또는 급성이다.
- <92> 일부 실시형태에 있어서, 상기 질환은 C형 간염 바이러스(HVC) 감염(예컨대, 유전자형 1, 2 또는 3 HCV 감염)이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 인간, 예컨대 HCV 유전자형 1, 2, 또는 3이 진단된 인간, 지금까지의 치료에 대해 잘(성공) 또는 부족하게(실패) 응답해온 인간, 이전에 특수 치료를 받았던 인간, HCV 감염에 대한 치료를 아직까지 받아본 적이 없는 사람, 다른 바이러스(예컨대, B형 간염 및/또는 HIV)와 공감염되어있는 것으로 진단된 인간이다.
- <93> 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 기준치와 투여후 값을 비교하는 단계는 상기 투여후 값이 기준치와 소정의 관계를 갖는지를 결정하는 단계, 예컨대 기준치와 투여후 값의 차이가 1, 5, 10, 20, 30, 40 또는 50% 이하 인지를 결정하는 단계를 포함한다.
- <94> 일부 실시형태에 있어서, 상기 저해제는 VX-950, SCH-503034 또는 BILN-261(ciluprevir)이다.
- <95> 일부 실시형태에 있어서, ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에 있어서, ISG는 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다.
- <96> 일부 실시형태에 있어서, 상기 기준치는 제 1 시점(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료(예컨대, VX-950과 같은 HCV 프로테아제 저해제) 실행의 개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5일 이내임)에서의 피험자에 있어서의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 유전자 발현 레벨이다.
- <97> 일부 실시형태에 있어서, ISG는 제 1 시점의 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후 또는 항 HCV 치료 실행의 개시 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후에 피험자에 존재하는 레벨이다.
- <98> 일부 실시형태에 있어서, 연속 투여후 레벨이 결정되고, 그 투여후 값은 투여후 값 후의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 후에 피험자에 존재하는 ISG의 레벨이다.
- <99> 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은 단일 ISG의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은, 예컨대 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 24개의 ISG의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은, 예컨대 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 ISG의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은, 예컨대 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSDR1, IFIT3, IFI35, IFITM1,

IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 및 IFITA로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 2개, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 또는 25개 이하의 발현에 의존적이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값은 각각의 ISG와 연관된 고유 발현치인 적어도 2개의 ISG의 발현에 의존적이다.

- <100> 일부 실시형태에 있어서, 투여후 값; 환자로부터 결정된다면 기준치; 및 결정된다면 그 다음 투여후 값 중 1개, 2개 또는 전부는 말초혈로부터 결정된다.
- <101> 일부 경우에 있어서, 기준치는 환자로부터 결정된 레벨; 및/또는 하나 이상의 다른 피험자(예컨대, 코호트)으로부터 결정된 레벨에 의존적인 레벨에 의존적이다.
- <102> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염된 피험자에 대해 프로테아제 저해제로 치료과정 동안 지불 클래스를 선택하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 개선 응답자로서 피험자를 동정하는 단계; 및 환자가 비개선 응답자인 경우 이외는 선택된 치료과정, 예컨대 더욱 짧은 치료과정(52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2 주 미만)을 승인, 지불, 위임, 수리, 전달 또는 그 밖의 수락을 행하는 것을 포함한다.
- <103> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 HCV 감염된 피험자에 대해 프로테아제 저해제로 치료과정 동안 지불 클래스를 선택하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 비개선 응답자로서 피험자를 동정하는 단계; 및 환자가 개선 응답자인 경우 이외는 선택된 치료과정, 예컨대 더욱 짧은 치료과정(52, 48, 36, 24, 18, 12, 10, 8, 4 또는 2 주 미만)을 승인, 지불, 위임, 수리, 전달 또는 그 밖의 수락을 행하는 것을 포함한다.
- <104> 한 양태에 있어서, 본 발명은 데이터를 기록하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 여기에 기재된 방법의 결과를 기록, 예컨대 컴퓨터로 판독가능한 기록으로 기록하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 월드 와이드 웹(www)에서 이용할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 여기에 기재된 방법에 있어서 상기 기록은 제 3 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 정부 사업체, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에 의해 평가되거나, 그렇지 않으면 의존적이다.
- <105> 또 다른 양태에 있어서, 상기 방법은 데이터 기록(예컨대, 컴퓨터 판독가능한 기록)이고, 상기 기록은 여기에 기재된 방법으로부터 얻어진 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 월드 와이드 웹에서 이용할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 평가되고, 및/또는 제 3 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 정부 사업체, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에게 전송된다.
- <106> 한 양태에 있어서, 본 방법은 데이터를 제공하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은, 여기에 기재된 방법에 의해 생성된 데이터를 제공하여 지불이 제공되었는지를 결정하기 위한 기록, 예컨대 여기에 기재된 기록을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 데이터는 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩스, 이메일 또는 편지에 의해 제공된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 데이터는 제 1 당사자 내지 제 2 당사자에 의해 제공된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 2 당사자는 제 3 지불인, 보험회사, 고용자, 고용자가 제공하는 건강보험, HMO, 또는 정부 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택되고, 제 2 당사자는 정부 사업체이다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택되고, 제 2 당사자는 보험회사이다.
- <107> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 여기에 기재된 시그니처 세트에 있어서의 각각의 유전자, 예컨대 바이러스 감염된 개체와 비감염 개체 사이에서와 같이 상이하게 각각 발현되고, 또한 비감염된 참조와 비교하여 시그니처 세트에 있어서의 각각의 유전자가 차등 발현된 경우, 약 15, 약 10, 약 5, 약 2.5, 또는 약 1% 이하의 위양성으로 감염을 예측하도록 차등 발현된 충분한 수의 유전자를 포함하는 각각 복수개의 유전자에 대해 프로브를 갖는 프로브의 시그니처 세트를 특징으로 한다.
- <108> 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 복수개의 유전자에 대한 프로브를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 유전자의 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%에 대한 프로브를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 표 2에 열거된 유전자에 대한 프로브를 포함한다.

- <109> 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 하나 이상의 하기 각각의 카테고리(예컨대, 온톨로지 카테고리): 생물 생리학적 과정; 면역 응답(예컨대, IFIT2, IFIT3, IFIT4, IFI5, IFI16, IFI27, IFI30, IFI35, IFI44, IFITM1, IFITM2, IFITM3, MX1); 방어 응답(예컨대, ITGB1); 생물 자극에 대한 응답(예컨대, CCR1); 자극에 대한 응답(예컨대, OGG1); 스트레스에 대한 응답(예컨대, CEBP/B); 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답(예컨대, IFI27); 또는 바이러스에 대한 응답(예컨대, IRF7, PLSCR1)로부터의 유전자에 대한 프로브를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시크니처 세트는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 유전자 온톨로지 카테고리의 각각으로부터의 유전자에 대한 프로브를 포함한다.
- <110> 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 1개 이상의 인터페론 감수성 유전자(ISG)에 대한 프로브를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 ISG는 IFIT1, RSAD2, IFIT2, IFI16, IFI44, IFIT2, IFIT5, PLSCR1, IFIT3, IFI35, IFITM1, IFITM3, IFI30, IFITM1, IFITM2, GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 적어도 GIP2, OAS3, IFIT3, MX1, IFIL44L, PLSCR1, IFI27, IFIT2A, PRSAD 또는 IFITA 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 전부에 대한 프로브를 포함한다.
- <111> 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 적어도 20, 40, 60, 80, 100, 150 또는 200개의 유전자에 대한 프로브를 포함한다.
- <112> 일부 실시형태에 있어서, 프로브의 시그니처 세트는 20, 40, 60, 80, 100, 150 또는 200개 이하의 유전자에 대한 프로브를 포함한다.
- <113> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 시그니처 세트에 나타난 각각의 유전자 발현 리스트 및 값을 포함하는 기록(예컨대, 컴퓨터 판독가능한 기록)을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 각각의 유전자에 대해 1개를 초과하는 값을 포함하고, 여기서 제 1 값(예컨대, 예비 치료, 예컨대 제 1 값은 항 HVC 치료의 실행 개시 이전 또는 1, 2, 3, 4 또는 5일 이내의 제 1 시점에서 얻어짐)과 제 2 값(예컨대, 제 2 값은 제 1 시점후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후이거나, 또는 항 HCV 치료 실행의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후의 후처리투여에서 얻어짐)이 각각의 유전자에 제공된다.
- <114> 한 양태에 있어서, 본 발명은 여기에 기재된 기록을 전달하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 제 1 당사자가 기록을, 예컨대 컴퓨터, 콤팩트 디스크, 전화, 팩스, 이메일 또는 편지에 의해 제 2 당사자에게 전달하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 보험회사 또는 정부 사업체이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 제 1 당사자는 정부 사업체 또는 보험회사이고, 제 2 당사자는 상기 피험자, 의료서비스 제공자, 치료의사, HMO, 병원, 정부 사업체, 또는 약을 판매 또는 공급하는 사업체에서 선택된다.
- <115> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 공간적으로 구별가능한 영역을 포함하는 어레이를 특징으로 하고, 여기서 각각의 영역은 여기에 기재된 유전자의 시그니처 세트로부터의 유전자에 대해 특이적인 프로브를 갖고, 어레이는 하기 특성 중 적어도 하나를 갖는다:
- <116> 시그니처 세트의 것들 이외의 유전자에 대한 공간적으로 구별가능한 프로브 특이적 영역이 존재하면, 프로브 특이적 시그니처 세트에 대해 공간적으로 구별가능한 영역은 어레이의 전체 공간적으로 구별가능한 프로브 특이적 영역의 적어도 10, 20, 30, 50, 75, 80, 90, 99%를 차지할 것;
- <117> 시크니처 세트 중의 것들 이외에 유전자에 대해 공간적으로 구별가능한 프로브 특이적 영역이 어레이에 대해 10, 100, 500, 1,000, 5,000 또는 10,000개 이하 존재할 것;
- <118> 어레이는 프로테아제 저해제, 예컨대 VX-950, SCH-503034 또는 BILN-261(ciluprevir)를 투여한 적이 있는 피험자로부터 유도된 핵산과 접촉할 것; 또는
- <119> 어레이는 HCV를 보균한 피험자로부터 유도된 핵산과 접촉할 것.
- <120> 일부 실시형태에 있어서, 상기 어레이는 유전자의 시그니처 세트로부터의 유전자에 대해 특이적인 프로브를 갖는 영역의 1, 5, 10, 20 또는 전체의 복제 또는 3중 복제를 포함한다.
- <121> 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 데이터를 제공하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 여기에 기재된 공간적으로 구별가능한 영역을 복수개 포함하는 어레이에 피험자(예컨대, 여기에 기재된 피험자)으로부터 유도된 핵

산 샘플을 접촉시킴으로써 교배 데이터를 제공하고, 또한 이러한 데이터의 기록을 제공하는 것을 포함한다.

- <122> 일부 실시형태에 있어서, 상기 피험자는 HCV 감염증을 갖는다.
- <123> 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 피험자에 VX-950과 같은 프로테아제 저해제를 투여하기 이전에 피험자의 핵산을 교배시켜 얻어진 데이터를 포함한다.
- <124> 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 피험자에 VX-950과 같은 프로테아제 저해제를 투여한 후에 피험자의 핵산을 교배시켜 얻어진 데이터를 포함한다.
- <125> 일부 실시형태에 있어서, 상기 기록은 전후 투여 데이터를 비교하는 것에 의존적인 값을 포함한다.
- <126> 또 다른 양태에 있어서, 비개선 응답자와 비교한 개선 응답자의 투여(예컨대, VX-950의 투여) 이전의 ISG의 유전자 발현의 비율 평가는 다수의 ISG에 대해서 투여전 발현 레벨이 비개선 응답자의 레벨에 비해서 상승(예컨대, 표 5 참조)된 것을 증명한다. 따라서, ISG, 예컨대 표 5에 나타낸 ISG(예컨대, IFIT4, IFI44L, RSAD2, IFIT2, IFIT3, IFI16, IFI44, IFIT5, PLSCR1)의 레벨은 피험자에 대해서 ISG 레벨의 의존적인 값을 생성하도록 결정될 수 있다. 피험자에 대한 이 값은 기준치와 비교될 수 있다. 예컨대, 피험자의 값은 개선 응답자(또는 개선 응답자의 코호트)의 값과 비교하여 피험자의 값이 그 기준치와 동일하면, 이것을 사용하여 피험자가 개선 응답자라는 것을 예상할 수 있다. 피험자의 값을 비개선 응답자(또는 비개선 응답자의 코호트)의 값과 비교하여 피험자의 값이 기준치와 동일하면, 이것을 사용하여 피험자가 개선 응답자가 아닐 수 있다는 것을 예상할 수 있다. 개선 응답자 또는 비개선 응답자로 분류 결과는 여기에 기재된다.
- <127> 여기서 사용된 "유전자 발현"이란 RNA(예컨대, mRNA) 레벨, cDNA 레벨 및 단백질 레벨과 같은 유전자 발현의 레벨의 표시를 의미한다. 여기서 사용된 "유전자 전사물"이란 특정 유전자에 대한 총장 전사물, 또는 특정 총장 전사물, 특정 이소폼(isoform), 스플라이스 변형 또는 그외 변형, 또는 그것의 다형성에 상응(예컨대, 특이적으로)하는 이러한 부분을 동정을 가능케하는 이러한 전사물의 일부(예컨대, 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 프로브)를 의미한다. 따라서, "유전자 전사물"은 특정 유전자 전사물의 바이오마커, 예컨대 2차원 배열에 존재가능한 바이오마커, 예컨대 유전자칩도 포함한다.
- <128> 여기서 사용된 "유전자의 시그니처 세트"는 바이러스(예컨대, HCV) 감염체와 비감염체와 비감염체 사이에서와 같이 각각 차등 발현되고, 또한 시그니처 세트에 있어서의 각각의 유전자가 기준 비감염자 체(예컨대, 비감염 개체 또는 비감염 개체의 코호트)에 비하여 차등 발현되면, 감염 유무를 결정할 테스트 피험자에 있어서의 감염을 예측할 수 있도록 충분한 수의 차등 발현되는 유전자를 포함하는 복수개의 유전자 전사물을 의미한다. 상기 시그니처 세트는 감염(예컨대, HCV 감염)의 존재를 약 15%, 약 10%, 약 5%, 약 2% 또는 약 1% 위양성 이하로 예측할 수 있다. 시그니처 세트의 오기각률(false discovery rate)은 사전에 한정될 수 있다(예컨대, 약 10%, 약 5% 약 2.5% 또는 약 1% 미만).
- <129> 여기에 기재된 바와 같이, 유전자 발현은, 예컨대 RNA 또는 cDNA 레벨, 또는 주어진 유전자 전사물에 의해 인코딩된 폴리펩티드의 레벨을 분석함으로써 측정될 수 있다.
- <130> 여기서 사용된 바와 같이, "인터페론 감수성 유전자(ISG)"는 그 발현이 인터페론 시그널링에 의해 영향을 받는, 예컨대 인터페론 시그널링에 의해 ISG의 발현이 증대 또는 감소될 수 있는 유전자를 나타낸다. 예컨대, ISG는 그것의 5' 상류영역에 인터페론 자극성 응답요소(ISRE)를 가질 수 있다.
- <131> 여기서 사용된 바와 같이, "값"(예컨대, 결정치, 투여후 값, 기준치)는 유전자 전사물의 발현 레벨에 의존적인 값을 나타낸다. 예컨대, 유전자에 대한 값은 유전자의 발현 레벨(예컨대, RNA 또는 단백질 레벨)에 기초할 수 있다. 상기 값은 측정된 발현 레벨과 동일할 필요는 없다. 예컨대, 값을 얻기 위해서는 백그라운드 레벨을 제하고, 일부 결정 인자에 의해 상기 레벨을 증대시키고, 피험자의 코호트로부터 평균 레벨을 결정하고, 및/또는 상기 값을 그 밖의 조정을 하는 것을 포함해도 좋다.
- <132> "시그니처 세트의 정상화"는 기준(예컨대, HCV 비감염체 또는 HCV 비감염체의 코호트)의 시그니처로부터 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1% 미만으로 피험자의 시그니처가 변화하는 것을 나타낸다.
- <133> 여기서 사용된 바와 같은 "개선 응답자"는 개선 응답자에 있어서 바이러스 역가가 현저하게 더욱 빠르게 감소된다는 의미에서, "비개선 응답자"에 비하여 항바이러스 치료(예컨대, 항바이러스 프로테아제 치료, 예컨대 VX-950)에 대해서 현저하게 더욱 빠르게 응답하는 피험자를 나타낸다. 한 실시형태에 있어서, 개선 응답자는 다른 유사한 비개선 응답자의 바이러스 역가의 약 35%, 약 50%, 약 60% 또는 약 75% 이하이고, 여기서 역가는 치료

개시 14일후에 혈액의 바이러스(예컨대, HCV)의 RNA/ml의 국제단위(I.U.)로서 측정될 수 있다. 예컨대, 개선 응답자는 치료 개시 14일 후에 35I.U.의 HCV RNA/ml 이하를 가질 수 있는 반면, "비개선 응답자"는 치료개시 14일 후에 100I.U.의 HCV RNA/ml 이상을 가질 수 있다(예컨대, 여기서 역가는 COBAS AmpliPrep/COBAS TAQMAN™ HCV 테스트(Roche Molecular Diagnostics)에 의해 측정됨). 또한, 개선 응답자는 ISG 발현에 의해 동정될 수 있다. 예컨대 ISG의 제 1 레벨과 제 2 레벨을 비교하는 일부 실시형태에 있어서, 제 1 시점과 제 2 시점 사이(예컨대, 제 1 시점은 항 HCV 치료를 개시하기 이전, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5일 이내이고, 제 2 시점은 HCV 치료를 개시한 후이고, 예컨대 제 2 시점은 제 1 시점 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5 일 이후이거나 또는 항 HCV 치료의 개시후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상임)의 유지된 유전자 전사 레벨(약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 10%, 약 5%, 약 2%, 또는 약 1% 이하로 다른 레벨)은 피험자가 개선된 응답자인 것을 나타내고, 예컨대 개선 응답자의 치료기간은 비개선 응답자의 것보다 단축될 수 있다.

<134> 여기에 기재된 시그니처 세트에 대해서 특정 피험자군, 예컨대 남성, 여성, HCV 유전자형 1, 2 또는 3, 특정 연령층, 인종, 이전의 치료(예컨대 동일 또는 상이한 치료)에 대한 반응이 좋았거나 또는 나빴던 피험자, 이전에 특수 치료(예컨대 동일 또는 상이한 치료)를 받았던 피험자, HCV 감염에 대한 치료를 아직까지 받아본 적이 없는 피험자, 다른 바이러스(예컨대, B형 간염 및/또는 HIV)와 공감염되어있는 것으로 진단된 적이 있고 기타 바이러스에 대한 치료를 받아본 적이 있거나 또는 없는 피험자, 알콜성 간질환이 있는 피험자 등에 대해 평가할 수 있다.

<135> 인용된 모든 특허, 특허출원, 및 참조는 그 전체로서 참조하여 인용하였다. 일치하지 않는 경우에는 본 출원이 지배한다.

<136> 본 발명의 하나 이상의 실시형태에 대한 상세한 내용은 하기 도면 및 설명에 나타난다. 본 발명의 그외 특징, 목적 및 이점은 설명과 도면, 및 청구항으로부터 명백해진다.

실시예

<140> 본 발명자들은 만성 HCV 감염고 연관된 시그니처 세트를 동정하여 왔다. 시그니처 유전자의 하나 이상을, 예컨대 HCV 감염을 진단하고, HCV를 가진 피험자의 치료성결과를 예측하고, 치료 계획을 선택하고, 적용되는 치료제의 용량을 선택하고, 약제 후보를 평가하고, 및/또는 치료 계획의 기간을 선택하는데에 사용된다. 시그니처의 복수 개의 유전자 전사물의 발현 패턴 및 레벨은 적용되는 치료 계획 및 성과 예측과 관련될 수 있다.

<141> 또한, 본 발명자들은 발현 레벨이 HCV 감염에 따라 변화할 수 있는 인터페론 감수성 유전자(ISG)를 동정하여 왔다. 검지할 수 없는 혈장 HCV 상태를 달성한 피험자(예컨대, 개선 응답자)에 대해서는, ISG 발현의 유지가, 예컨대 말초혈(예컨대 단핵세포)에서 관찰되었다. 따라서, ISG의 베이스 라인 및/또는 유지 발현 레벨은 치료 성과를 예측하는데 사용될 수 있다.

<142> C형 간염의 바이러스성 감염

<143> C형 간염: C형 간염은 간의 바이러스 감염이며, 간경변 및 간암을 포함한 급성 간염 및 만성 간질환의 주요인이다. HCV는 바이러스(A, B, C, D 및 E) 중 하나로, 바이러스성 간염의 경우의 대부분을 함께 차지한다. HCV는 숙주범위가 좁은 것으로 보이는 플라비비리다에과(*flaviviridae* family)에 속하는 RNA 바이러스이다. 인간과 침팬지가 감염되기 쉬운 유일한 종으로 알려져 있고, 두 종 모두 동일한 질환이 발병한다. 바이러스의 중요한 특징은 그 게놈의 상대적 변이성이고, 이것은 만성 감염을 유발하는 높은 성향(80%)에 연관되어 있을 수 있다.

<144> 만성적 증상의 발병 전의 HCV 감염의 잠복기는 15~150일의 범위이다. 급성 감염에 있어서는, 대부분의 일반적 증상은 피로감 및 황달이지만; 대부분의 경우(60~70%), 만성 감염이 발병하는 경우에도 자각증상이 없다. HCV 감염의 다른 증상은 암색뇨, 복통, 식욕감퇴 및 구토가 열거된다.

<145> 새로운 감염 환자의 약 80%이 만성 감염으로 진행된다. 만성 감염된 사람의 약 10~20%에서 간경변이 발병하고, 만성 감염된 사람 중 1~5%가 20~30년에 걸쳐 간암이 발생한다. 간암을 앓고 있고 B형 간염 바이러스가 감염되지 않은 대부분의 환자는 HCV 감염의 증거를 갖는다. 또한, C형 간염은 다른 간장병과 공존하는 경우에는 내재하는 간질환의 중증도를 악화시킨다. 특히, 간질환은 알콜성 간질환을 가진 사람 및 HCV 감염된 사람 중에서 더욱 빠르게 진행된다.

<146> B 세포, 모노사이트, 및 수지상 세포는 HCV 입자를 취하고, 입자의 분해에 의해 말초혈 세포에서 유전자 발현을 활성화시키는 바이러스성 단백질 및 dsRNA를 방출한다. 혈장 HCV RNA의 정리 및 바이러스성 입자의 제거에 의해

시그니처 세트를 정상화시킬 수 있다. 258-유전자 시그니처 세트의 차차적 발현 및 정상화 부족의 지속은 HCV RNA의 존재, 예컨대 혈장 HCV RNA의 2-3 log와 관련된다.

<147> 진단: HCV의 진단 테스트는 도너 혈액 및 혈장의 스크리닝을 통해 감염을 방지하고, 임상 진단을 확립하고, 환자의 의학적 관리에 대한 더욱 좋은 결정을 하기 위해서 사용된다. 현재 시판의 진단 테스트는 HCV 특이 항체의 검출을 위한 효소 면역흡착 분석법(EIA)에 기초한다. EIA는 만성적으로 감염된 환자의 95% 이상을 검출할 수 있지만, 급성 감염의 50~70%만을 검출할 수 있다.

<148> 개개의 HCV 항원과 반응하는 항체를 동정하는 재조합형 면역블로팅 분석(RIBA)이 포지티브 EIA 결과의 확인을 위한 보충 테스트로서 사용될 수 있다.

<149> 또한, 증폭법(예컨대, 폴리머라아제 쇄반응(PCR) 또는 분기상 DNA 분석)에 의한 HCV RNA 테스트가 혈청학상 결과를 확인할 뿐만 아니라 항바이러스 치료의 유효성을 평가하기 위해서 사용될 수 있다. 포지티브 결과는 활성 감염의 존재, 및 감염확산 및/또는 만성 간질환의 발병의 가능성을 나타낸다.

<150> 유전자형: 6개의 공지의 유전자형 및 50개를 초과하는 HCV의 아류형이 있고, 유전자형 정보는 C형 간염의 전염병학을 정의하는데 유용하다. HCV의 유전자형 또는 혈청형(유전자형 특이 항체)을 아는 것은 치료에 대한 추천 및 상담을 하는데 유용하다. 유전자형 2 및 3의 환자는 유전자형 1의 환자보다 알파 인터페론 치료 또는 알파 인터페론과 리바비린의 병용 치료에 대해 거의 3배 더 반응하기 쉽다. 또한, 병용 치료를 사용하는 경우, 추천된 치료기간은 유전자형에 따라 다르다. 유전자형 2 및 3의 환자에 대해서는, 24주의 병용 치료 과정이 충분할 수 있는 반면, 유전자형 1의 환자에 대해서는 48주의 과정이 추천되는 경우가 많다. 이러한 이유때문에, HCV 유전형에 대한 테스트가 임상학적으로 유용한 경우가 많다.

<151> 인터페론 감수성 유전자(ISG)

<152> 인터페론(IFN)은 세포기원, 유발제, 및 항원 및 기능 특성에 따라 I형(IFN-알파, IFN-베타, IFN-오메가, IFN-타우) 및 II형(IFN-감마)로 표시한 2개의 다른 형으로 분류된다. 인터페론은 특정 고친화성 세포막 수용체와의 상호작용 후의 다수의 유전자 발현에 영향을 미친다. 이들 유전자의 생성물은 단독으로 또는 조합하여 IFN에 기인한 항바이러스성 작용, 성장 저해 작용 또는 면역 조절 작용을 조절한다. 모든 IFN은 아니지만 대부분에 공통인 특징은 모든 IFN 응답 인핸서를 구성하는 DNA 요소가 존재하는 것이고, 통상적으로 유전자의 5' 상류 영역에 존재한다. 인터페론 자극성 응답요소(ISRE)라고 불리우는 이러한 요소는 IFN 수용체 유발 정보전달 후에 세포질로부터 세포핵으로 전위된 핵인자와 결합한다. 이들 인자와 ISRE의 결합은 IFN 감수성 유전자로부터 RNA 폴리머라아제 II 매개 전사를 자극하는데 있어서 기인사상(initiating event)을 나타낸다. IFN에 대해 응답하는 세포 및 관련된 유전자의 성질에 따라서, 유발성 전사가 연장되거나 또는 빠르게 종료된다. 전사의 빠른 종료는 일부 경우에 있어서 IFN 유발성 단백질 합성에 대해 의존적이고, 또한 ISRE에 결합하는 인자를 포함한다. ISG는 IFN의 항바이러스 효과를 조절하는데 관련된다. ISG는 면역세포의 기능에 관계가 있는 유전자를 포함하고, 항원 처리 및 제시에 연관된 유전자, T세포 활성화, 림프구 수송, 및 이펙터 기능을 포함한다. ISG는, HCV와 같은 바이러스에 대한 면역력을 증강시킬 수 있다. ISG의 예는 표 5에 열거한다.

<153> ISG의 발현 유지는 혈장 HCV RNA를 제거한 피험자에서 보여졌다. 이것은 복원된 고유 항바이러스 방어 및 인터페론의 분필을 반영할 수 있고, 또한 잔류 HCV 감염된 간세포를 제거하는데 필수적인 유효한 면역응답의 재출현의 징조일 수 있다. 획득한 면역력과 연관된 ISG 및 그외 유전자의 발현을 모니터링하여 치료 성과와의 잠재적 상관관계 및 치료성과의 예측을 성립할 수 있다. 또한, ISG(예컨대, 표 5에 열거된 ISG)에 의한 유전자 또는 단백질 치료는 항바이러스(예컨대, 항HCV) 치료 단독 또는 일부로서 사용할 수 있고, 예컨대, ISG에 의한 유전자 또는 단백질 치료는 항바이러스제, 예컨대 VX-950, SCH-503034 또는 BILN-261(ciluprevir)와 같은 HCV 프로테아제 저해제와 병용할 수 있다.

<154> HCV의 치료

<155> 단독으로 또는 리바비린과 병용되는 인터페론과 같은 항바이러스제는 만성 C형 간염이 걸린 사람의 치료에 사용될 수 있다. 인터페론(또는 폐길화 인터페론)(예컨대, 인터페론-알파) 단독으로의 치료는 환자의 약 10~20%에 효과적이다. 리바비린과 인터페론(또는 폐길화 인터페론)의 병용은 환자의 약 30~50%에 효과적이다. 부가 치료제로는 VX-950 단독, 또는 인터페론(폐길화 인터페론) 및/또는 리바비린과의 병용, 또는 다른 항바이러스제 또는 면역조절제가 열거된다.

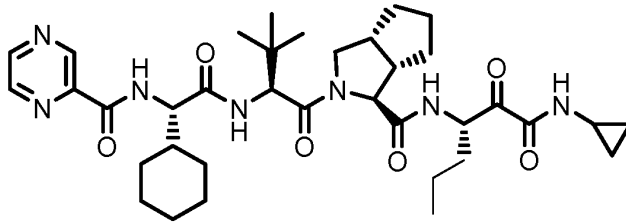
<156> HCV에 대한 백신은 없다. 연구는 진행되고 있지만, 높은 HCV 게놈의 면역력은 백신 개발을 어렵게 한다.

<157> 여기에 기재된 본 발명은 HCV를 가진 피험자의 평가의 일부로서 및/또는, VX-950 단독 또는 다른 제제나 다른 요법(예컨대, 다른 단제용법 또는 병용 용법)과의 병용과 같은 적합한 치료 계획의 선택에 있어서 사용될 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 상기 방법 및 시약은 개선 응답자 또는 비개선 응답자이것을 동정한 피험자에 대한 치료 계획을 선택하는데 사용될 수 있다.

<158> VX-950

<159> VX-950은 3nM의 정상상태 결합상수(k_i^*)(및 8nM의 K_i)를 가진 경쟁적 가역 펩티도모방체 HCV NS3/4 프로테아제 저해제이고, 국제출원 WO 02/018369에 기재되어 있다.

<160> VX-950의 구조는 다음과 같다.



VX-950

<161>

<162> VX-950은 물에 고불용성이다. VX-950은 당업자에게 공지된 방법(예컨대, 국제출원 WO 02/18369호 및 WO 2005/123076호; 미국특허 제11/147,524(2005년 6월 8일 출원)에 의해 제조될 수 있다. VX-950은, 미국출원 제 60/764,654(2006년 2월 2일 출원), 60/784,427호(2006년 3월 20일 출원), 60/784,428(2006년 3월 20일 출원), 60/784,275(2006년 3월 20일 출원), 11/687,716(2007년 3월 10일), 11/687,779(2007년 3월 19일 출원), PCT 출원 PCT/US2007/061456(2007년 2월 1일 출원)에 기재된 바와 같이 정제로 제제화할 수 있다.

<163> VX-950에 의한 NS3/4A의 저해는 IFN 시그널링을 복원하고 간세포에서의 바이러스 복제 및 TRIF/CARDIF의 절단을 저지할 수 있어, 간세포에서 IRF3 및 RIG-1 시그널링, 및 IFN β 의 생성을 포함하는, 고유 항바이러스 방어를 활성화시킬 수 있는 ISG의 전사를 복원한다.

<164> VX-950으로의 치료

<165> VX-950 단제치료: VX-950의 투여량 레벨은 1일 약 0.01~약 100mg/kg체중의 투여량 레벨, 바람직하게는 1일 약 10~약 100mg/kg체중인 것이 HCV 매개 질환의 방지 및 치료에 유용하다. 일부 실시형태에 있어서, 1인(70kg의 평균 사이즈 사람 기준) 당 투여레벨은 약 0.4~약 100g/일, 예컨대 약 1~약 4g/일, 바람직하게는 약 2~약 3.5g/일을 포함한다. 일반적으로, 본 발명에 따른 의약 조성물은 1일 약 1~약 5배, 바람직하게는 1일 약 1~약 3배 투여되거나, 또는 지속 주입으로서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, VX-950은 방출제어제제를 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 이것은 VX-950의 비교적 안정한 혈중 농도를 제공하는데 유용할 수 있다.

<166> 일부 실시형태에 있어서, 비정질 VX-950이 투여된다. 비정질 VX-950의 투여량은 표준 용량, 예컨대 약 1~5g/일, 보다 바람직하게는 약 2~4g/일, 더욱 바람직하게는 2~3g/일, 예컨대 2.25~2.5g/일일 수 있다. 예컨대, 피험자에게 약 450mg, 750mg 또는 1250mg의 투여량을 1일 3회 투여할 수 있다. 투여량이 1250mg이면 1일 2회 투여될 수 있다. 예컨대, 환자에게 비정질 VX-950을 약 2.25g/일 환자에게 투여, 예컨대 약 750mg을 1일 3회 투여할 수 있다. 이러한 투여량은, 예컨대 250mg씩 3회분을 1일 3회 투여하거나 또는 375mg 2회분을 1일 2회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 250mg은 700mg 정제이다. 일부 실시형태에 있어서, 375mg은 800mg 정제이다. 다른 예로서, 비정질 VX-950을 환자에게 2.5g/일, 예컨대 1일 약 1250mg씩 2회 투여할 수 있다. 다른 예로서, 비정질 VX-950을 환자에게 1~일 약 1~2g 투여할 수 있고, 예컨대 비정질 VX-950을 환자에게 약 1.35g, 예컨대 1일 450mg씩 3회 투여할 수 있다. 비정질 VX-950은 분무건조 분산으로서 또는 정제(예컨대, VX-950을 예컨대 분무건조 분산물로 포함하는 정제)로서 투여될 수 있다.

<167> 일부 실시형태에 있어서, 상기 VX-950의 고체(예컨대, 분무건조) 분산물은 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85% 이상의 VX-950(예컨대, 비정질 VX-950)을 함유한다. 이들 분산물은 소정량의 분산물에 대해, 동량의 고체 분산물의 중량에 대해 더 많은 양의 VX-950(예컨대, VX-950의 중량% 보다 큼)을 포함하므로, 더 많은 양의 VX-950이 의약 조성물에 배합될 수 있으므로, 그 조성물 중의 활성 성분의 적재량이 증가한다. 그 결과, VX-950을 수용하는 피험자는 더욱 소량

의 VX-950를 복용하여 동량의 약제를 흡수할 수 있다. 예컨대, 750mg의 VX-950을 수용하기 위해서는, 피험자는 250mg씩 3회분 대신에 여기에 기재된 고체 분산물을 함유하는 VX-950을 375mg씩 2회분 복용할 수 있다. 이것에 의해 일부 환자에 대해서는 호전되거나 바람직한 투여량일 수 있다. 다른 예로서, 고체 분산물 중의 비정질 VX-950의 적재량을 증대시킴으로써, 의약 조성물의 총 고정용량으로 더 많은 양의 VX-950을 피험자에게 투여할 수 있다(예컨대, 표준 사이즈의 정제는 더 많은 비율의 비정질 VX-950을 함유할 수 있다). 반대로, 비정질 VX-950의 적재량을 증가시킴으로써, 작은 의약 조성물의 총량으로 다공질 VX-950의 고정 용량을 피험자에게 투여할 수 있다(예컨대, 비정질 VX-950의 표준용량을 더 작은 정제로 투여할 수 있다).

<168> 일부 실시형태에 있어서, 비정질 VX-950은 100% 유효하거나 순수하지 않아서(예컨대, 효능 또는 순도는 적어도 약 90%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98% 또는 적어도 약 99% 효능임), 이 경우 상술한 투여량은 VX-950의 총량 보다는 환자에게 투여된 VX-950의 유효 또는 순수량을 나타낸다. 이들 투여량이 이하에 더욱 후술한 바와 같이 환자에게 단제요법으로서 및/또는 병용요법의 일부로서 투여될 수 있다.

<169> 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료로서 사용될 수 있다. 캐리어 물질과 결합되어 단일 제형을 생성할 수 있는 활성성분의 양은 치료되는 피험자, 특히 투여방법에 따라 다를 수 있다. 통상의 제제는 약 5~약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유한다. 바람직하게는, 이러한 제제는 약 20~약 80%, 약 25~약 70%, 약 30~약 60% 활성화합물을 함유한다.

<170> 본 발명의 조성물 또는 방법이 VX-950과 하나 이상의 부가 치료약 또는 예방약의 병용을 포함하는 경우, 단제치료 계획에 있어서 화합물과 부가제 둘다는 통상적으로 투여되는 투여량의 약 10~100% 사이, 바람직하게는 약 10~80% 사이의 투여량 레벨로 존재해야 한다.

<171> 환자의 상태의 개선시, 유지량의 본 발명의 화합물, 조성물 또는 조합물을 필요에 따라 투여할 수 있다. 이어서, 투여량 및 투여 횟수, 또는 둘다는 증상에 따라서 상기 투여량 또는 투여횟수의 약 1/2 또는 1/4 이하, 증상이 끝내야만 하는 소정 레벨로 완화되었을 경우에는 개선된 상태를 유지하는 레벨로 저감시킬 수 있다.

<172> 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 계획은 채용된 특정 화합물을 활성, 나이, 체중, 총체적 건강, 성별, 식생활, 투여시간, 배출속도, 혼합약, 피험자에게 이전에 행해진 임의의 치료의 영향, 및 치료의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 심각도를 포함한 다양한 인자에 따라 다르다. 또한, 활성 성분의 양은 특히 상술한 화합물, 및 조성물 중의 부가 항바이러스제의 존재 유무 및 성질에 따라 다를 수 있다.

<173> 병용요법

<174> 2개 이상의 치료제를 사용하여 HCV를 치료할 수 있다.

<175> 일부 실시형태에 있어서, HCV를 치료하기 위해서 2개 이상의 약제가 동시에 사용되거나 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이내에 사용되고, 또는 필요에 따라서 순차로 투여될 수 있다. 병용요법에 있어서, 제 1 약제와 제 2 약제의 과정은 동일할 수 있고, 부분적으로 동일하지만 다를 수 있고, 또는 제 1 약제의 과정이 주어진 후, 제 2 약제의 과정이 주어지는 순차적일 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 2개의 약제 모두의 치료 레벨은 상기 요법의 적어도 일부에 존재한다.

<176> 일부 실시형태에 있어서, 프로테아제 저해제, 예컨대 VX-950이 피험자에게 투여되고, ISG(예컨대, 여기에 기재된 하나 이상의 ISG) 발현이 측정된다. 일부 실시형태에 있어서, ISG 발현은 프로테아제 저해제의 투여개시 이전 또는 약 1, 2, 3, 4 또는 5일 이내(제 1 시점), 및/또는 제 1 시점 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후 또는 프로테아제 저해제의 개시 후 적어도 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이후, 및 필요에 따라서 또 다른 시점에 측정된다. ISG 발현이 두 시점 이상에서 측정되는 경우, ISG 발현 레벨은 비교될 수 있다. 예컨대, 상술한 바와 같이 ISG 레벨이 2개의 시점에서 유지되면, 피험자는 개선 응답자로 분류할 수 있고; ISG 레벨이 유지되면, 피험자는 비개선 응답자로 분류할 수 있다. 피험자의 분류는, 상술한 바와 같이 치료 계획을 결정하는데 사용될 수 있다. ISG 레벨을 하나 이상의 시점에서 측정한 후, 제 2 요법이 필요에 따라, 예컨대 인터페론, 리바바린, 제 2 프로테아제 억제제 또는 그외 상술한 요법을 개시하여 피험자에 투여할 수 있다. 제 2 요법은 제 1 요법의 개시 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상 이내에서 개시될 수 있다. 제 2 요법은 제 1 요법의 치료 기간 동안 또는 제 1 요법에 사용된 기간 보다 장기간 또는 단기간 동안 유지될 수 있다. 예컨대, 제 2 요법은 상기 치료(예컨대, 페그-인터페론 또는 리바바린)에 종래 공지된 투여량 또는 기간동안 투여될 수 있다.

<177> HCV 감염을 치료하는데 사용될 수 있는 약제는 단독으로 또는 병용요법(예컨대, 상기 다른 약제 또는 VX-950과

병용)으로 사용될 수 있고, 그 예는 국제공보 WO 02/18369에 기재되어 있다. 여기에 구체적으로 열거된 QUDQYQ 은 여기에 기재된 방법과 병용될 수 있다. 여기에 기재된 방법과 시약의 개선 응답자 도는 비개선 응답자라고 동정된 피험자에 대한 치료 계획(예컨대, 병용요법)을 선택하는데 사용될 수 있다.

<178> VX-950 병용요법: VX-950은 필요에 따라, 예컨대 면역 조절제; 항바이러스제; HCV 프로테아제의 저해제; HCV 라이프 사이클에 있어서의 다른 타겟의 저해제; 내부 리보솜 침입의 저해제; 광역 스펙트럼 바이러스 억제제; 사이토크롬 P-450 저해제; 또는 그 조합에서 선택되는 부가제를 포함하는 다른 성분과 함께 투여될 수 있다.

<179> 따라서, 또 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 임의의 형태의 VX-950, 임의의 고체 분산물, 또는 임의의 본 발명에 따른 조성물, CYP 저해제 및 다른 항바이러스제, 바람직하게는 항 HCV제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 이러한 항바이러스제로는 한정하는 것은 아니지만, α -, β - 및 γ -인터페론, 폐기화 유도 인터페론- α 화합물 및 티모신과 같은 면역조절제; 리바비린, 아만타딘 및 텔비부딘과 KX은 다른 항바이러스제; C형 간염 프로테아제의 저해제(NS2-NS3 저해제 및 NS3/NS4A 저해제); 헬리카제, 폴리머라아제 및 메탈로프로테아제 억제제를 포함하는 HCV 라이프 사이클에서 다른 타겟의 저해제; 내부 리보솜 침입의 저해제; IMPDH 저해제(예컨대, 한정하지는 않지만 VX-497, VX-148 및/또는 VX-944를 포함한 미국특허 제 5,807,876호, 제 6,498,178호, 제 6,344,465호, 제 6,054,472호; 국제출원 WO 97/40028호, 98/40381호, 00/56331호의 화합물, 및 미코페놀산 및 그 유도체)와 같은 광역 스펙트럼 바이러스 저해제; 또는 상술한 것들의 임의의 조합이 열거된다.

<180> 바람직한 병용요법은 여기에 기재된 비정질 VX-950 및 인터페론- α , 예컨대 폐길화 유도 인터페론- α (예컨대, 폐길화 인터페론- α -2a; 예컨대 표준 투여량의 PEGASYS®)의 처방을 포함한다. 예컨대, 약 2~약 3g(예컨대, 2.5g, 2.25g(예컨대, 1일 750mg씩 3회))의 비정질 VX-950(예컨대, 상술한 바와 같음)을 상술한 정제의 형태로 1일 3회 투여될 수 있고, 폐길화 인터페론- α -2a는, 예컨대 48 또는 52주간 피하 투여에 의해, 표준 투여량, 예컨대 주 1회 180 μ g 투여될 수 있다. 또 다른 예로서, VX-950은 폐길화 인터페론- α -2a와 리바비린 모두를 함께 투여할 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 정제의 형태의 비정질 VX-950 약 2~3g(예컨대, 2.5g, 2.25g(예컨대, 1일 750mg씩 3회))을 유전자형 1의 환자에게 예컨대 48 또는 52주간 폐길화 인터페론- α -2a(예컨대, PEGASYS®) 180 μ g/1주 및 리바비린(예컨대, COPEGUS®;(1-베타-D-리보프라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드, 미국 캘리포니아주 코스타메사 소재의 ICN PHARMACEUTICALS, INC., 제품; 머크 인덱스 엔트리 8365, 제 12 판에 기재되어 있음) 1000~1200mg/일과 병용하거나, 또는 유전자형 2 또는 3의 C형 간염에 걸린 환자에 대해 폐길화 인터페론- α -2a 180 μ g/1주 및 리바비린 800mg/일과 병용하여 1일 3회 투여할 수 있다.

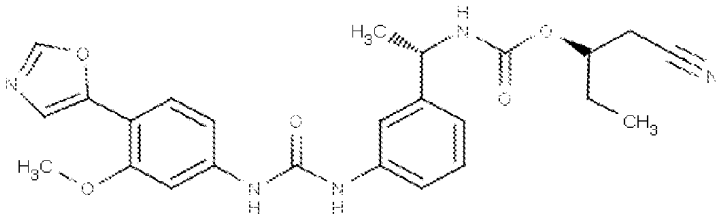
<181> VX-950과 병용될 수 있는 그외 약제는 미국특허출원의 각종 공보에 기재된 것들이 열거된다. 이들 공보는 본 발명의 방법에 있어서의 특히 간염의 치료에 대한 화합물 및 VX-950과 병용에 사용될 수 있는 방법에 대한 추가 지시를 제공한다. 임의의 이러한 방법 및 조성물은 본 발명의 방법 및 조성물과 병용될 수 있다고 생각된다. 요약하면, 이들 공보에 개시된 것들은 공개번호를 나타냄으로써 나타낸다. 이러한 공보의 예로는 미국공개번호 20040058982; 20050192212; 20050080005; 20050062522; 20050020503; 20040229818; 20040229817; 20040224900; 20040186125; 20040171626; 20040110747; 20040072788; 20040067901; 20030191067; 20030187018; 20030186895; 20030181363; 20020147160; 20040082574; 20050192212; 20050187192; 20050187165; 20050049220; 및 US20050222236이 열거된다.

<182> 약제의 다른 예로는 이것에 한정되는 것은 아니지만, Human Genome Sciences 제품의 ALBUFERON™(알부빈-인터페론 알파); PEG-INTRON®(페그인터페론 알파-2b, 미국 뉴저지주 케닐워스 소재의 Schering Corporation 제품); INTRON-A®, VIRAFERON®(인터페론 알파-2b, 미국 뉴저지주 케닐워스 소재의 Schering Corporation 제품); REBETROL®(미국 뉴저지주 케닐워스 소재의 Schering Corporation 제품); COPEGUS®(미국 뉴저지주 뉴틀레이 소재의 Hoffmann-La Roche); PEGASYS®(미국 뉴저지주 뉴틀레이 소재의 Hoffmann-La Roche 제품의 페그인터페론 알파-2b); ROFERON®(미국 뉴저지주 뉴틀레이 소재의 Hoffmann-La Roche 제품의 재조합 인터페론 알파-2b); BEREFOR®(미국 코네티컷주 릿지필드 소재의 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc. 제품의 인터페론 알파-2); SUMIFERON®(일본 스미토모 제품의 SUMIFERON과 같은 정제 천연 α -인터페론의 혼합물); WELLFERON®(영국 Glaxo Wellcom Ltd. 제품의 인터페론 알파 n1); ALFERON®(Interferon Sciences 및 미국 코네티컷주 소재의 Purdue Frederick Co. 제품의 천연 α -인터페론의 혼합물); α -인터페론; 천연 α -인터페론 2a; 천연 α -인터페론 2b; 폐길화 α -인터페론 2a 또는 2b; 컨센서스(consensus) α -인터페론(미국 캘리포니아주 뉴버리파크 소재의 Amgen, Inc. 제품); REBETRON®(Schering Plough, 인터페론- α 2B + 리바비린); 폐길화 인터페론 α (Reddy, K.R. 외, "Efficacy and Safety of Pegylated(40-kd) Interferon alpha-2a Compared with Interferon alpha-2a in Noncirrhotic patients with Chronic Hepatitis C(Hepatology, 33, pp.433-438(2001)); 컨센서스

인터페론(INFERGEN®)(Kao, J.H.외, "Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis", J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp.1418-1423(2000); 림프아구형 또는 "천연" 인터페론; 인터페론 타우(Clayette, P. 외, "IFN-tau, A New Interferon Type I with Antiretroviral Activity", Pathol. Biol. (Paris) 47, pp.553-559(1999)); 인터류킨-2(Davis, G.L. 외, "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp.103-112(1999)); 인터류킨-6(Davis 외, "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp.103-112(1999)); 인터류킨-12(Davis 외, "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp.103-112(1999)); 및 1형 헬퍼 T세포 반응의 개발을 증진시키는 화합물(Davis 외, "Future Options for the Management of Hepatitis C." Seminars in Liver Disease, 19, pp.103-112(1999))가 열거된다. 또한, 한정하지는 않지만, 단독으로 또는 토브라마이신과 병용되는, 2중쇄 RNA를 포함하는 세포내에서의 인터페론의 합성을 자극하는 화합물이 열거되고, 또한 이미퀴모드(3M Pharmaceuticals; Sauder, D.n. "Immunomodulatory and Pharmacologic properties of Imiquimod" J. Am. Acad. Dermatol., 43, pp.S6-11 (2000))는 여기에 기재된 방법으로 적합성을 테스트할 수 있다.

- <183> 각각의 약제는 별도의 제형으로 제제될 수 있다. 또는, 환자에게 투여되는 다수의 제형을 저감시키기 위해서는, 각각의 약제는 임의의 조합으로 처방될 수 있다. 예컨대, VX-950은 하나의 제형으로 처방될 수 있고, 또한 부가제는 함께 또는 다른 제형으로 처방될 수 있다. VX-950은, 예컨대 부가제의 투여 전, 후 또는 도중에 투여될 수 있다.
- <184> 또한, 본 발명에 따른 방법은 시트크롬 P450 모노옥시제나제(CYP) 저해제를 투여하는 단계를 포함해도 좋다. CYP 저해제는 간 농도를 증가시키고 및/또는 CYP에 의해 저해되는 화합물(예컨대, VX-950)의 혈중 농도를 증가시키는데 유용할 수 있다.
- <185> 본 분야에 있어서 약물(예컨대, CYP 저해제를 투여함으로써)의 약물동태 개선의 이점이 잘 받아들여진다. CYP 저해제를 투여함으로써, 본 발명은 프로테아제 저해제, VX-950의 대사의 저감을 제공한다. 그러므로 프로테아제의 약물동태가 개선된다. 본 분야에 있어서 약물의 약물동태 개선의 이점이 잘 받아들여진다. 이러한 개선에 의해서 프로테아제 저해제의 혈중 농도가 증가될 수 있다. HCV 치료에 대해서 더욱 중요한 것으로는, 상기 개선에 의해서 간에서의 프로테아제 저해제의 농도가 증가될 수 있다.
- <186> 본 발명의 방법에 있어서, CYP 저해제의 투여량은 CYP 저해제의 부제시의 이 프로테아제 저해제의 혈중 농도에 비해서 VX-950의 혈중 농도를 증가시키기에 충분한 양이다. 그러므로, 유리하게도 본 발명의 방법에 있어서는 프로테아제 저해제를 더욱 낮은 투여량(프로테아제 저해제를 단독 투여하는 것에 비해서)으로 사용해도 좋다.
- <187> 따라서, 본 발명의 다른 실시형태는 VX-950과 시트크롬 P450 모노옥시제나제 저해제의 치료적 유효량을 투여하는 환자에 비해서 VX-950을 투여하고 있는 환자의 VX-950의 혈중 농도를 증가시키거나 또는 간 농도를 증가시키는 방법을 제공한다.
- <188> 본 발명의 방법은 C형 간염이 감염된 환자를 치료하는 것 이외에, 환자, 예컨대 수혈을 받는 환자가 C형 간염에 감염되는 것을 방지하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 한 실시형태는 환자에게 a) VX-950 또는 본 발명에 따른 임의의 조성물의 제제; 및 필요에 따라 b) 시트크롬 P450 모노옥시제나제 억제제를 투여하는 것을 포함하는 환자의 C형 감염 감염방지 방법(예컨대, 예방치료)을 제공한다.
- <189> 당업자에 의해 실현되는 바와 같이, 본 발명의 방법이 환자를 예방적으로 치료하는데 사용되고 있고, 또한 환자가 C형 간염에 감염되면, 상기 방법은 그 감염을 치료한다. 그러므로, 본 발명의 한 실시형태는 VX-950 또는 본 발명에 따른 임의의 조성물, 및 필요에 따라서 시트크롬 P450 모노옥시제나제 저해제를 제공하고, 여기서, 병용하는 저해제는 환자의 C형 간염 감염을 치료 또는 방지하기 위한 치료적으로 유효량이다.
- <190> 본 발명의 실시형태가 CYP 저해제를 포함하는 경우에는, 본 발명의 방법에 있어서는 VX-950의 약물동태를 개선시키는 임의의 CYP 저해제를 사용해도 좋다. 이들 CYP 저해제로는 한정하지는 않지만, 리토나비르(국제출원 WO 94/14436), 케토코나졸, 트롤레안도미신, 4-메틸피라졸, 시클로스포린, 클로메티아졸, 시메티딘, 이타코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세르트랄린, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 사비나비르, 로피나비르, 델라비르딘, 에리트로미신, VX-944 및 VX-497이 열거된다. 바람직한 CYP 저해제로는 리토나비르, 케토코나졸, 트롤레안도미신, 4-메틸피라졸, 시클로스포린 및 클로메티아졸이 열거된다. 리토나비르의 바람직한 제형에 대해서는 미국특허 제6,037,157호, 및 미국특허 제5,484,801, 미국출원 제08/402,690호 및 국제출원 WO 95/07696 및 WO 95/09614에 인용된 문헌을 참조한다.

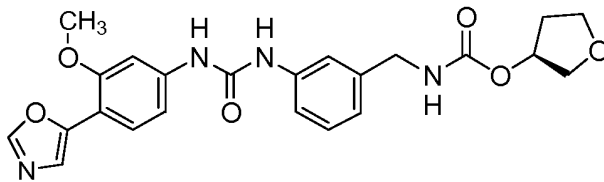
<191> VX-944의 구조는 다음과 같다:



<192>

<193> VX-497은 IMPDH 저해제이다. VX-497, 폐질환 인터페론-α (IFN-α) 및 리바비린의 병용은 HCV 치료를 위해서 임상 개발 중이다(W. Markland 외, (2000) Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy, 44, p.859; 미국특허 6,541, 496호).

<194> VX-497의 구조는 다음과 같다:



VX-497

<195>

<196> 시토크롬 P450 모노옥시제나제 활성을 저해하는 화합물의 능력을 측정하는 방법은 공지되어 있다(미국특허 제 6,037,157호, 및 Yun 외, (1993) Drug Metabolism & Disposition, vol.21, pp.403~407 참조).

<197> 본 발명에 채용된 CYP 저해제는 하나의 동질효소만의 또는 하나를 초과하는 동질효소의 저해제이어도 좋다. CYP 저해제가 하나를 초과하는 동질효소를 저해하는 경우라도, 상기 저해제는 다른 동질 효소 보다도 더욱 선택적으로 하나의 동질효소를 저해한다. 이러한 임의의 CYP 저해제를 본 발명의 방법에 사용해도 좋다.

<198> 본 발명의 방법에 있어서, CYP 저해제는 VX-950 또는 본 발명에 따른 임의의 조성물의 제제와 함께 동일 제형 또는 별도의 제형으로 투여되어도 좋다.

<199> 병용하는 CYP 저해제와 다른 성분을 별도의 제형으로 투여하는 경우, 각각의 저해제를 거의 동시에 투여해도 좋다. 또한, CYP 저해제는 상기 병용물의 투여 시점 근처의 임의의 시점에 투여해도 좋다. 즉, CYP 저해제는 각각의 병용 성분을 투여하기 전에 투여되거나, 함께 투여되거나, 또는 그후에 투여해도 좋다. 투여 시점은 CYP 저해제가 병용 성분, 바람직하게는 VX-950의 대사에 영향을 미치도록 해야 한다. 예컨대, VX-950이 먼저 투여된 경우, CYP 저해제는 VX-950이 실질적으로 대사 및/또는 배출되기 전(예컨대, VX-950의 반감기 이내)에 투여되어야 한다.

<200> 핵산 및 단백질 분석

<201> 여기에 기재된 시그니처 세트의 유전자(또는 그것의 인코딩된 폴리펩티드)는 HCV의 진단 및/또는 HCV 감염체의 치료 성과를 예측하는데 사용될 수 있다. 또한, 시그니처의 1개 이상(또는 전부) 유전자(또는 인코딩된 폴리펩티드)의 레벨을 치료 계획을 선택, 주어진 치료제의 투여량을 선택, 및/또는 치료 계획의 기간을 선택하는데 사용할 수 있다. 예컨대, 2개 이상의 시점(예컨대, 치료 이전 또는 치료 개시 1, 2, 3, 4 또는 5일 이내, 및 다른 시간, 예컨대 제1 시점 후 1, 2, 3, 4, 5일 이상 이후 또는 치료 개시 후 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 이후)에서의 ISG의 레벨은 주어진 치료(예컨대, VX-950)에 피험자의 응답을 예측하는데 사용될 수 있다. 또 다른 예로는, 복수개의 유전자(예컨대, ISG)의 발현 패턴 또는 레벨을 주어진 치료 계획 또는 성과 예측과 상관관계를 가질 수 있다.

<202> 유전자(예컨대, 여기에 기재된 시그니처 세트의 1개 이상의 유전자의 핵산 및/또는 인코딩된 단백질)(예컨대, ISG)의 발현을 검지하고, 발현 레벨을 검지하는 다수의 방법은 당업자에 의해 이용될 수 있다. 상기 방법은 핵산 검지를 위한 하이브리다이제이션 방법(예컨대, PCR 또는 노던 블롯) 및 단백질을 검지하는 항체 방법(예

컨대, 웨스턴 블롯, 방사면역측정(RIA) 또는 ELISA)을 포함한다.

- <203> 시그니처 세트의 유전자 발현 레벨은 당업계에 공지된 핵산 또는 하이브리다이제이션 또는 증폭법을 사용(예컨대, PCR 또는 노던 블롯을 사용)하여 측정할 수 있다. 샘플(예컨대, C형 간염자 유래)의 발현 레벨은 참조 또는 대조군의 레벨(예컨대, 건강인의 레벨)과 정량 또는 정성적으로 비교할 수 있다.
- <204> 어레이는 특히 샘플, 예컨대 피험자, 예컨대 C형 간염자의 샘플에 특징을 부여하기 위한 특히 유용한 분자 수단이다. 예컨대, 여기에 기재된 방법에서는 여기에 기재된 시그니처 세트 유전자용 프로브를 포함한, 동의 유전자(또는 다중 단백질)용 캡처 프로브를 갖는 어레이가 사용될 수 있다. 여기에 기재된 시그니처 세트의 핵산 및/또는 인코딩된 단백질의 변화된 발현은, 예컨대 피험자의 샘플을 평가, 예컨대 치료(예컨대 VX-950을 이용한 치료)에 대한 피험자의 응답을 예측하는데 사용될 수 있다.
- <205> 어레이는 다수의 어드레스, 예컨대 거쳐확인 가능한 부위를 기관 상에 가질 수 있다. 주요 어레이는 각종 포맷으로 구성될 수 있고, 후술하는 예에 한정되지 않는다. 상기 기관은 불투명, 반투명 또는 투명할 수 있다. 어드레스 1차원적으로, 예컨대 선형 어레이; 2차원적으로, 예컨대 평면 어레이; 또는 3차원적으로, 예컨대 3차원 어레이로 기관 상에 분포될 수 있다. 고체 기관은 임의의 편리한 형상 또는 형태, 예컨대 사각형, 직사각형, 난형 또는 원형 중 어느 것이어도 좋다.
- <206> 어레이는 각종의 방법, 예컨대 포토리소그래피법(예컨대, 미국특허 5,143,854호; 5,143,854호; 5,510,270호; 및 5,527,681호 참조), 기계적 방법(예컨대, 미국특허 5,384,261호에 기재된 바와 같은 배향 유동법), 핀에 기초한 방법(예컨대, 미국특허 5,288,514호에 기재됨), 비드에 기초한 방법(예컨대, PCT/US/93/04145에 기재됨)에 의해 작성될 수 있다.
- <207> 상기 캡처 프로브는 단쇄 핵산, 이중쇄 핵산(예컨대, 하이브리다이제이션 이전 또는 도중에 변성됨), 또는 단쇄부와 이중쇄부를 갖는 핵산이어도 좋다. 바람직하게는, 캡처 프로브는 단쇄이다. 캡처 프로브는 다양한 기준에 의해 선택될 수 있고, 바람직하게는 최적화 파라미터를 가진 컴퓨터 프로그램에 의해 설계된다. 캡처 프로브는 유전자 서열 풍부(예컨대, 비호모폴리머상) 영역을 혼성화하기 위해 선택될 수 있다. 캡처 프로브의 T_m 은 상보 영역과 길이의 선택을 신중히 함으로써 최적화될 수 있다. 이상적으로, 어레이 상의 모든 캡처 프로브의 T_m 은, 예컨대 20, 10, 5, 3 또는 2°C 이내에서 서로 동일하다.
- <208> 고립 핵산은 바람직하게는, 예컨대 DNase 처리하여 게놈 DNA를 제거하고 올리고-dT 결합된 고체 기관에 하이브리다이제이션하는 것(예컨대, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 뉴욕)을 포함하는 통상의 방법에 의해 고립될 수 있는 mRNA이다. 기관을 세척하여, mRNA를 용출한다.
- <209> 고립 mRNA는 rtPCR(예컨대, 미국특허 4,683,202호에 기재됨)에 의해 역전사되고, 필요에 따라 증폭될 수 있다. 핵산은, 예컨대 PCR(미국특허 4,683,196호 및 4,683,202), 롤링서클증폭("RCA", 미국특허 5,714,320호), 등온 RNA 증폭 또는 NASBA(미국특허 제5,130,238; 5,409,818; 및 5,554,517호), 및 채치환 증폭("SDA", 미국특허 제5,455,166호)에 의한 증폭 생성물일 수 있다. 핵산은 증폭시, 예컨대 라벨링된 뉴클레오타이드의 혼입에 의해 라벨링될 수 있다. 바람직한 라벨의 예로는 적색 형광염료 Cy5(Amersham) 또는 녹색 형광염료 Cy3(Amersham) 등의 형광 라벨, 및 미국특허 제4,277,437호에 기재된 바와 같은 화학발광 라벨이 열거된다. 또는, 핵산을 비오틴으로 라벨링하고, 스트렙타비딘-피코에리트린(Molecular Probes)와 같은 라벨링된 스트렙타비딘으로 하이브리다이제이션한 후에 검지할 수 있다.
- <210> 라벨링된 핵산은 어레이에 접촉될 수 있다. 또한, 대조 핵산 또는 기준 핵산을 동일한 어레이에 접촉시킬 수 있다. 대조 핵산 또는 기준 핵산은 샘플 핵산과는 다른 라벨, 예컨대 다른 발광극대를 가진 라벨로 라벨링될 수 있다. 라벨링된 핵산은 하이브리다이제이션 조건 하에서 어레이와 접촉될 수 있다. 어레이를 세척한 후 관찰하여 어레이의 각각의 어드레스에서의 형광성을 검지할 수 있다. 대조 및 샘플 핵산에서의 발현 레벨은 서로 또는 기준치와 비교될 수 있다.
- <211> 시그니처 세트의 유전자에 의해 인코딩된 폴리펩티드의 발현 레벨은 폴리펩티드에 특이적인 항체를 사용(예컨대, 웨스턴 블롯 또는 ELISA를 사용)하여 측정할 수 있다. 샘플(예컨대, C형 간염자 유래)에서의 폴리펩티드 레벨은 기준 또는 대조의 레벨(예컨대, 건강장에서의 레벨)과 정량적으로 또는 정성적으로 비교될 수 있다.
- <212> 또한, 여기에 제공된 시그니처 세트의 복수 유전자 전사와 같은 다중 단백질의 발현 레벨은 각각의 폴리펩티드에 대한 항체 캡처 프로브를 갖는 폴리펩티드 어레이를 사용하여 동시에 급속 측정될 수 있다. 폴리펩티드에 특

이적인 항체는 당업계에 일반적으로 공지된 바와 같이 생성될 수 있다. 여기에 제공된 유전자 전사물(예컨대 ISG)의 폴리펩티드 레벨은 피험자의 생체 샘플(예컨대, 혈액, 혈청 또는 혈장)에서 측정될 수 있다.

<213> 니트로셀룰로오스 막에 단백질이 스폿팅되어 있는 저농도(96웰 형식) 단백질 어레이가 개발되어 있다(Ge(2000) Nucleic Acids Res. 28, e3, I-VII). 항체 스크리닝에 사용되는 고농도 단백질 어레이(222×222mm 이내의 100,000 샘플)을 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 상에 단백질을 스폿팅함으로써 형성하였다(Lueking 외, (1999) Anal. Biochem. 270:103-111). 또한, 예컨대 Medoza 외, (1999) Biotechniques 27:778-788; MacBeath and Schreiber(2000) Science 289:1760-1963; 및 De Wildet 외, (2000) Nature Biotech. 18:989-994를 참조할 수 있다. 이들 종래 공지된 방법은 샘플 중의 다수의 폴리펩티드(예컨대, 시그니처 세트의 유전자 전사에 의해 인코딩됨)를 검지하기 위한 항체 어레이를 생성하는데 사용될 수 있다. 샘플을 스테파비딘이 결합된 형광 라벨을 사용하여 후검지를 위해서 라벨링화, 예컨대 바이오틴화할 수 있다. 그 다음, 어레이를 스캐닝하여 각각의 어드레스에서의 결합을 측정할 수 있다. 샘플 중의 결합량은 대조 또는 기준에서의 결합량과 비교될 수 있다.

<214> 본 발명의 핵산 및 폴리펩티드 어레이는 다양한 용도로 사용될 수 있다. 예컨대, 어레이는 피험자의 샘플(예컨대, 간생검으로부터의 말초혈 또는 조직)을 분석하는데 사용될 수 있다. 샘플은 사전에 얻어진 데이터, 예컨대 공지의 임상 재료, 그외 환자 샘플, 건강(비감염)한 대조군, 또는 피험자의 코호트로부터 얻어진 데이터와 비교된다. 또한, 어레이는 세포배양 샘플의 특성화, 예컨대 VX-950과 같은 항 HCV 요법을 환자에게 행하는 등의 파라미터를 변화시킨 후 세포내 상태를 측정하는데 사용될 수 있다.

<215> 발현 데이터는 데이터베이스, 예컨대 SQL 데이터 베이스와 같은 관계 데이터베이스(예컨대, 오라클 또는 시베이스 데이터베이스 환경)에 저장될 수 있다. 데이터베이스는 다중 표를 가질 수 있다. 예컨대, 원 발현 데이터는 하나의 표에 저장될 수 있고, 여기서 각각의 세로칸은 분석되는 유전자(예컨대, 시그니처의 유전자), 예컨대 어드레스 또는 어레이에 상응하고, 각각의 가로칸은 샘플에 해당한다. 별도의 표는 식별자 및 샘플 정보, 예컨대 사용된 어레이, 데이터, 그외 품질관리정보의 배치 번호를 저장할 수 있다.

<216> 어레이 상의 유전자 발현 분석으로부터 얻어진 발현 프로파일은 Golub 외, (1999) Science 286:531에 기재된 바와 같은 다양한 상태에서 샘플 및/또는 세포를 비교하는데 사용될 수 있다. 한 실시형태에 있어서, 여기에 제공된 유전자 전사에 대한 발현(예컨대, mRNA 발현 또는 단백질 발현) 정보는, 예컨대 기준치, 예컨대 건강자로부터의 대조치를 비교함으로써 평가된다. 또한, 피험자, 예컨대 나이와 성별이 매치된 피험자의 코호트, 예컨대 정상 피험자 또는 HCV, 특히 HCV 유전자형을 갖는 피험자, 또는 특히 HCV 치료를 받은 적인 있는 피험자에 대한 기준치를 제공하기 위해서 통계분석으로부터 기준치를 얻을 수 있다. 특정 기준(예컨대, 위험 연관 코호트) 또는 일반 코호트에 대한 통계적 유사성은 피험자, 예컨대 HCV 진단된 적이 있는 피험자를 평가하는데 사용될 수 있다.

<217> 또한, 치료에 적합한 피험자의 시그니처 세트의 유전자 전사의 발현 및/또는 활성에 대해 평가할 수 있다. 특정 유전자 전사에 대한 발현 및/또는 활성이 기준, 예컨대 기준치, 예컨대 정상인에 관련된 기준치에 비해서 높으면, 치료(예컨대, VX-950 투여)에 적합한 것으로서 피험자를 동정할 수 있다.

<218> 여기에 기재된 약제(예컨대, VX-950) 또는 다른 치료제를 투여하고 있는 피험자를 여기에 기재된 유전자의 발현 및/또는 화성에 대해 기술한 바와 같이 평가할 수 있다. 피험자는 수회, 예컨대 치료과정 도중, 치료 계획 도중 및/또는 상기 계획의 개시 이전에 평가될 수 있다. 피험자의 치료는 피험자가 치료에 얼마나 응답하는가에 따라 변형될 수 있다. 예컨대, 유전자의 발현 또는 활성의 변화(예컨대, 시그니처의 정상화)가 반응성의 지표일 수 있다.

<219> 약제에 의해 매개된 특정 효과는 통계적으로 유의한(예컨대, $P < 0.05$ 또는 0.02) 차이(예컨대, 치료하지 않은 피험자, 대조 피험자, 또는 그외 기준 대비)를 나타낸다. 통계적 유의성은 임의의 종래 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 통계적 검정의 예로는 스튜던트 T 검정, 맨-휘트니 U 비모수 검정(Mann-Whitney U non-parametric test), 및 윌콕슨 비모수 통계적 검정(Wilcoxon non-parametric statistical test)이 열거된다. 일부 통계적으로 유의한 관계는 P값이 0.05 또는 0.02 미만이다.

<220> 유전물질의 평가방법

<221> 유전물질을 평가하여 유전정보를 제공하는 방법은 많다. 이들 방법은 시그니처 세트의 유전자를 포함하는 유전자좌를 평가하는데 사용될 수 있다. 상기 방법은 1개 이상의 뉴클레오티드, 예컨대 조절영역에서의 유전자의 코딩 또는 비코딩 영역(예컨대, 프로모터, 비번역영역 또는 인트론을 인코딩하는 영역, 등)을 평가하는데 사용될 수 있다.

- <222> 핵산 샘플은 생물물리학적 방법(예컨대, 하이브리다이제이션, 전기영동법 등), 시퀀싱, 효소를 사용한 방법, 그 조합을 사용하여 분석할 수 있다. 예컨대, 마이크로어레이에 대한 샘플 핵산의 하이브리다이제이션은 mRNA 개체군에서의 서열을 평가하고, 유전적 다형을 측정하는데 사용될 수 있다. 다른 하이브리다이제이션에 기초한 기술로는 서열특이적 프라이머 결합(예컨대, PCR 또는 LCR); DNA의 서던 분석, 예컨대 게놈 DNA; RNA의 노던 분석, 예컨대 mRNA; 형광 프로브에 기초한 방법(예컨대, Beaudet 외, (2001) Genome Res. 11(4):600-608 참조); 및 대립 유전자 특이적 증폭법이 열거된다. 효소에 의한 방법으로는 효소소화; 시퀀싱; 및 단일 염기확장(single base extension; SBE)이 열거된다. 이들 및 그의 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.
- <223> 전기영동법으로는 캐필러리 전기영동법 및 단일쇄 DNA 고차구조 다형(SSCP) 검출(예컨대, Myers 외, (1995) Nature 313:495-8 및 Ganguly (2002) Hum Mutat. 19(4):334-42 참조)이 열거된다. 그의 생물물리학적 방법으로는 변성 고압 액체크로마토그래피(DHPLC)가 열거된다.
- <224> 한 실시형태에 있어서, 선택적 PCR 증폭에 의존하는 대립 유전자 특이적 증폭법을 유전자 정보를 얻는데 사용해도 좋다. 특이적 증폭법의 프라이머로서 사용되는 올리고뉴클레오티드는 분자(증폭은 하이브리다이제이션의 차이로 따라 다름)의 중심에서, 또는 미스매치를 방지할 수 있거나 폴리머라제 신장을 저감시킬 수 있는 하나의 프라이머의 3' 최말단에서 흥미있는 변이체를 운반해도 좋다(Prossner(1993). Tibtech 11:238). 또한, 절단에 기초한 검지를 하기 위해서 변이체의 영역에 제한효소 인식 부위를 도입할 수 있다(Gasparini 외, (1992) Mol. Cell Probes 6:1). 다른 실시형태에 있어서, 증폭은 증폭용 Taq 리가제를 사용하여 행할 수 있다(Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci USA 88:189). 이러한 경우에 있어서, 증폭의 유무를 찾음으로써 특정 부위의 공지된 변형체의 존재를 찾는 것을 가능하게 하는 서열 5'의 3' 말단에서 완전 일치에 있는 경우에만 리게이션(ligation)이 발생할 수 있다.
- <225> 서열을 검지하기 위한 효소법으로는 폴리머라아제 쇄반응(PCR; Saiki 외, (1985) Science 230:1350-1354 및 리가제 쇄반응(LCR; Wu 외, (1989) Genomics 4:560-569; Barringer 외, (1990), Gene 1989:117-122; F. Barany(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988:189-193)와 같은 증폭에 기초한 방법; RNA 폴리머라아제에 의한 RNA 합성을 이용하여 핵산을 증폭시키는 전사에 기초한 방법(미국특허 제6,066,457호, 제 6,132,997호 및 제 5,716,785호; Sarkar 외, (1989) Science 244:331-34; Stofler 외, (1988) Science 239:491); NASBA(미국특허 제5,130,238호, 제5,409,818호 및 제5,554,517호); 롤링서클 증폭법(RCA; 미국특허 제5,854,033호 및 제 6,143,495호); 및 쇄치환 증폭법(SDA; 미국특허 제5,455,166호 및 제5,624,825호)가 열거된다. 증폭법은 다른 방법과 병용할 수 있다.
- <226> 다른 효소법은 폴리머라아제, 예컨대 DNA 폴리머라아제를 사용한 시퀀싱, 및 단일염기 연장법과 같은 그 변형법이 열거된다. 예컨대, 미국특허 제6,294,336호, 제6,013,431호 및 제5,952,174호를 참조할 수 있다.
- <227> 또한, 형광에 기초한 검지는 핵산 다형을 검출하는데 사용될 수 있다. 예컨대, 상이한 터미네이터 ddNTP는 다른 형광 염료로 라벨링될 수 있다. 프라이머는 다형 형상에 가깝게 아닐링되거나 직접 인접할 수 있고, 다형성 부위의 뉴클레오티드는 혼입되는 형광 염료의 타입(예컨대, "컬러")에 의해 검출될 수 있다.
- <228> 또한, 마이크로어레이에 대한 하이브리다이제이션이 SNP를 포함한 다형 형상을 검출하는데 사용될 수 있다. 예컨대, 올리고뉴클레오티드를 가진 다양한 위치의 다형성 뉴클레오티드를 보유한 상이한 올리고뉴클레오티드 세트는 핵산 어레이에 위치될 수 있다. 위치관계로서의 하이브리다이제이션과 다른 대립유전자 특이 올리고뉴클레오티드의 하이브리다이제이션의 범위를 사용하여 특정 다형 형상이 존재하는지의 여부를 결정할 수 있다. 예컨대, 미국특허 제6,066,454호를 참조할 수 있다.
- <229> 한 실시형태에 있어서, 하이브리다이제이션 프로브는 1개 이상의 미스매치를 포함하여 이중쇄 형성을 불안정화 시키켜서 분석을 감작시킬 수 있다. 미스매치는 질문 위치에 직접 인접해도 좋고, 또는 질문 위치의 10, 7, 5, 4, 3 또는 뉴클레오티드 이내이어도 좋다. 또한, 하이브리다이제이션 프로브는 특정 T_m , 예컨대 45-60°C, 55-65°C 또는 60-75°C 이내를 갖도록 선택될 수 있다. 다중 분석에 있어서, T_m 은 서로 5, 3 또는 2°C 이내이도록 선택될 수 있다.
- <230> 또한, 특정 유전자좌(예컨대, 유전자 전사좌)의 핵산을 증폭과 시퀀싱, 또는 증폭, 클로닝 및 시퀀싱에 의해 직접 서열을 결정할 수 있다. 높은 스루풋 자동 시퀀싱 장치를 사용할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 흥미있는 단백질의 서열을 분석하여 그 유전자 서열을 추측한다. 단백질 서열을 분석하는 방법은 단백질 시퀀싱, 질량 스펙트로스코피, 서열/에피토프 특이 면역글로불린 및 프로테아제 소화가 열거된다.

- <231> **키트 및 시약**
- <232> 여기에 기재된 전사 시그니처의 하나 이상의 유전자 전사물을 키트의 성분 또는 시약, 예컨대 진단 키트 또는 진단시약으로서 사용할 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 하나 이상에 유전자(또는 여기에 기재된 하나 이상의 시그니처 세트)에 상응하는 핵산(또는 그 상보체)(예컨대 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 프로브)은 샘플(예컨대, HCV 감염을 평가하는 피험자 유래)을 하이브리다이제이션하여 유전자 발현을 측정하는 핵산 에레이의 구성원일 수 있다. 예컨대, 여기에 기재된 시그니처 세트는, 예컨대 프로토콜을 사용하여, 예컨대 384웰 플레이트 포맷에 사용되는 TAQMAN® 유전자 발현 분석(Biosystems 제품)(예컨대, custom TAQMAN® 분석)을 위한 어레이 상에 존재해도 좋다. 피험자 샘플(말초혈)의 진단평가를, 예컨대 진료소, 병원, 병원 검사실 또는 계약 연구소에서 행해질 수 있다.
- <233> 핵산은 전장 유전자 전사물(또는 그 상보체), 또는 선택된 하이브리다이제이션 조건 하에서 샘플 중의 핵산 상보체(또는 핵산)에 특이적으로 결합시키는 전사물(또는 그 상보체)의 단편을 함유해도 좋다. 그 다음, 대조치 또는 기준치와 그 레벨을 비교할 수 있다. 대조치 또는 기준치가 키트의 일부일 수 있고, 또는 키트는 참조 정보가 위치하는 월드 와이드 웹 어드레스를 포함할 수 있다. 또는, 여기에 기재된 하나 이상의 유전자에 상응하는 핵산(또는 그 상보체)을 여기에 기재된 유전자 전사물의 존재 및 레벨을 검출하는데 사용될 수 있는 시약(예컨대, 진단 시약)으로서 제공할 수 있다. 예컨대, 핵산(또는 그 상보체)은 검지가능한 라벨로 라벨링되고, 샘플 유래의 핵산으로 하이브리다이제이션될 수 있다. 시약은 기준치를 가질 수 있고, 또는 상기 시약은 참조 정보가 위치되어 있는 사이트에 대한 월드 와이드 웹 어드레스를 포함할 수 있다.
- <234> 마찬가지로, 여기에 기재된 유전자에 상응하는 폴리펩티드는 시약 또는 키트의 성분으로서 사용될 수 있다. 폴리펩티드는 단편이 유도되는 단백질에 특이적인 항체 또는 리간드(예컨대, 수용체 리간드 또는 그 결합 파트너 또는 단편)에 특이 결합시키거나 또는 그 반대로 단백질을 특이 동정시키는 전장 폴리펩티드 또는 그 단편일 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 유전자 전사물에 의해 인코딩된 1개 이상의 폴리펩티드에 특이적인 항체(IgA, IgG 타입(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgE, IgD, IgM(및 그 아류형)의 무손상 및/또는 전장 면역글로불린 및 항체 단편, 예컨대 단일쇄 항체, Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, Fv 단편 및 dAb 단편을 포함함)는 폴리펩티드 검출을 위한 시약 또는 키트의 성분일 수 있다. 예컨대, 샘플은 항체를 그 항원에 결합시키는 조건 하에서 항체와 결합시킨 다음, 결합의 유무 및/또는 양을 검출(예컨대, ELISA에 의해)한다. 임의의 키트는 필요에 따라서 그 사용 설명서(예컨대, 치료 성과를 예측하거나 또는 치료 계획 등을 선택하기 위해 시약을 어떻게 사용하는지 등에 대한 것)를 포함할 수 있고, 또는 사용 설명서가 제공되는 링크에 대한 월드 와이드 웹 어드레스를 포함할 수 있다. 또한, 시약은 그 사용 설명서(예컨대, 치료 성과를 예측하거나 또는 치료 계획 등을 선택하기 위해 시약을 어떻게 사용하는지 등에 대한 것) 또는 사용 설명서가 제공되는 월드 와이드 웹 어드레스와 함께 제공될 수 있다.
- <235> 예로서, 피험자의 샘플에 있어서 여기에 기재된 복수개의 유전자(예컨대, 시그니처 세트)의 발현 패턴을 참조, 예컨대 특수 치료(예컨대, VX-950 투여)에 대한 개선 응답자 또는 비개선 응답자, 또는 비감염자로부터 동일한 유전자의 발현 패턴과 비교할 수 있다. 상기 비교로부터, 예컨대 피험자의 샘플이 개선 응답자와 동일하거나 유사한 유전자 전사물의 발현 패턴을 갖는지를 예측할 수 있고, 피험자가 행해지는 치료에 대해서 잘 응답할 것인지를 예측할 수 있다. 종래의 지식에 기술에 기초하여 당업자에 의해 패턴 또는 발현이 동일하거나 또는 유사한지를 결정할 수 있고, 필요에 따라서 통계적 방법을 포함할 수 있다.
- <236> 키트 및 시약은, 예컨대 HCV를 진단하고, HCV 환자의 치료 성과를 예측하고(예컨대, 특정 치료를 행하는 경우), 치료 계획을 선택하고(예컨대, 단제치료 또는 병용 치료), 행해진 치료의 용량의 선택, 및/또는 치료 계획의 기간 선택하는데 사용될 수 있다.
- <237> **부가적 사용**
- <238> 한 방법에 있어서, E피험자의 유전자 발현 레벨에 대한 정보, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)을 평가한 결과를 제 3 당사자, 예컨대 병원, 진료소, 정부 사업체, 결제자, 또는 보험회사(예컨대, 생명보험회사)에게 제공(예컨대, 연락, 예컨대, 전자 통신)한다. 예컨대, 의료처치, 의료 처치에 대한 지불, 결제자에 의한 지불, 또는 서비스 또는 보험에 대한 비용의 선택은 상기 정보와 관계될 수 있다. 예컨대, 제 3 당사자는 상기 정보를 받고, 정보에 대한 적어도 일부에 기초하여 결정을 내리고, 필요에 따라 상기 정보를 전달하거나 또는 처치, 지불, 지불레벨, 보상 범위 등을 상기 정보에 기초하여 선택한다.
- <239> 한 실시형태에 있어서, 보험료(예컨대, 생명보험료 또는 의료보험료)는 하나이상의 유전자 발현 레벨에 대한 정

보, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트, 예컨대 HCV 감염의 시그니처 세트에 따라서 사정된다. 예컨대, 여기에 기재된 시그니처 세트의 유전자가 피보험자 후보(또는 보험금을 요구하는 후보)와 기준치(예컨대 HCV 비감염자) 사이에서 차등 발현되는 경우에는 보험료가 증가(예컨대, 소정 비율)할 수 있다. 다른 실시형태로서는, HCV 감염된 피보험자 후보 또는 HCV 감염된 보험료를 요구하는 후보에 있어서 바이러스 프로테아제 저해제(예컨대, VX-950)를 사용하여 치료한 후 ISG 레벨이 유지(여기에 기재됨)되었으면 보험료는 저감된다. 또한, 유전자 발현 레벨, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)를 평가한 결과에 따라서 보험료는 증가 또는 저감될 수 있다. 예컨대, 보험료는 유전자 발현 레벨, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)를 평가한 결과에 따라서 위험을 분배하도록 산정할 수 있다. 또 다른 예에서, 보험료는 개선 또는 비개선 응답자인 피험자로부터 얻어진 보험수리 데이터에 따라서 산정된다.

<240> 유전자 발현 레벨에 대한 정보, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)를 평가한 결과를, 예컨대 생명보험의 보험가입 과정에서 사용할 수 있다. 상기 정보는 피험자에 대한 프로파일에 추가된다. 프로파일 중의 기타 정보로는, 예컨대 생년월일, 성별, 결혼여부, 은행정보, 신용정보, 자녀 등이 포함될 수 있다. 프로파일 정보 중 하나 이상의 다른 항목과 함께, 유전자 발현 레벨에 대한 정보, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)를 평가한 결과에 따라서, 보험 약관이 추천될 수 있다. 또한, 보험료 또는 위험성 평가는 시그니처 세트 정보에 따라서 산정할 수 있다. 한 실시형태에 있어서, 개선 또는 비개선 응답인 것을 기준으로 포인트가 할당된다.

<241> 한 실시형태에 있어서, 유전자 발현 레벨에 대한 정보, 예컨대 여기에 기재된 시그니처 세트(예컨대, HCV 감염의 시그니처 세트)를 평가한 결과는 피험자에게 제공된 서비스 또는 치료에 대한 비용을 지불하기 위한 자금의 송금을 허가(또는 여기에 언급된 다른 결정)할지의 여부를 결정하는 기능에 의해 분석된다. 예컨대, 여기에 기재된 시그니처 세트를 분석한 결과가 피험자가 비개선 응답자인 것을 나타내면, 피험자가 장기간의 치료과정이 필요하므로, 피험자에게 제공되는 서비스 또는 치료(예컨대, 장기간의 항 HCV 치료, 예컨대 VX-950 치료)에 대한 비용 지불의 허가를 지시하거나 유도하는 성과를 유발한다. 사업체, 예컨대 병원, 케어기버(care-giver), 정부 사업체, 또는 의료비를 지불 또는 상환하는 보험회사, 또는 그의 사업체는 여기에 기재된 방법의 결과를 사용하여, 피험자 환자 이외의 자가 환자에게 제공된 서비스(예컨대, 특히 단제치료 또는 병용치료, 및/또는 소정의 치료 기간) 또는 치료에 대한 비용을 지불할 것인지를 결정할 수 있다. 예컨대, 제 1 사업체, 예컨대 보험회사는 여기에 기재된 방법의 결과를 사용하여, 환자에게 제공된 서비스 또는 치료에 대해 환자에게 금전상 지불을 할지 또는 환자를 대신하여 금전상 지불을 할지, 예컨대 제 3자, 예컨대 상품 또는 서비스 제공자, 병원, 의사, 또는 그의 케어 기버가 변제할 금전상 지불을 할지를 결정할 수 있다. 예컨대, 제 1 사업체, 예컨대 보험회사는 여기에 기재된 방법의 결과를 사용하여, 보험 플랜 또는 프로그램, 예컨대 건강보험 또는 생명보험 플랜 또는 프로그램에 개인을 지속, 중단, 가입할지를 결정할 수 있다.

<242> **실시예**

<243> 실험을 행하여 일부에 있어서 임상 샘플에서의 만성 HCV 감염과 관련된 유전자 전사물의 최소 세트를 동정하고, 유전자를 포함해도 좋은 말초혈 중의 베이스라인 유전자 발현 데이터 세트(예컨대, 시그니처 세트)를 모니터에 구축하고, 치료 성과와 상관짓고, VX-950의 항바이러스 활성이 혈장 중의 바이러스 배제와 동시에 말초혈 세포에서의 유전자 발현의 변화를 발생시키는지의 여부를 결정하였다.

<244> 건상인과 HCV 감염자로부터의 베이스라인 말초혈 샘플의 비교는 HCV 감염과 연관된 258 유전자의 강고한 통계적으로 유의한 세트(시그니처 세트)를 동정하였다(5% 오기각률). HCV 감염된 환자의 서브셋 발현 변화는 매우 큰 크기(2배~5배)였고, 숙주의 항바이러스 응답과 연관되는 것을 종래에 보여준 유전자 조절을 반영하였다. 14일간 VX-950을 투여한 후, 이들 유전자의 발현은 건상자에서 보여준 레벨로 정상화되는 경향이 있고, 이것은 VX-950은 시그니처 세트를 정상화하여 HCV 혈장 바이러스 로드(예컨대 VX-950 750mg을 투여한 피험자)에서 메디안 4.4-log 드롭으로 되었음을 나타낸다. VX-950 투여시 말초혈 중의 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 유지 레벨은 개선된 항바이러스 응답과 연관되었다.

<245> 이론에 의해 규정되지 않지만, VX-950에 의한 NS3/4A의 저해는 IFN 시그널링, 간세포 중의 블럭 바이러스 복제, 및 TRIF/CARDIF의 블럭 절단을 복구시킴으로써, 간세포 중의 IFN β 의 생성을 포함한, 내재성 항바이러스 방어를 활성화시키는 ISG의 IRF3 & RIG-1 시그널링 및 전사를 복구시킨다고 생각된다. 또한, HCV RNA의 혈장 배에 있어서, B세포, 단핵세포 및 수지상 세포는 HCV 입자를 취하고, 분해에 의해 말초혈 세포에서 유전자 발현을 활성화시키는 바이러스성 단백질 및 dsRNA를 방출하는 것을 알 수 있다. 혈장 HCV RNA의 배제 및 바이러스성 입자의 제거에 의해 유전자 발현 시그니처를 정상화시킬 수 있다. 반대로, 유전자 발현은 혈장 HCV RNA의 2-3log의 존

재시 지속된다(또는 정상화가 발생하지 않는다). 최종적으로, 혈장 HCV RNA가 제거된 피험자의 ISG의 유지 발현은 복원된 고유 항바이러스 방어 및 인터페론의 분비를 반영할 수 있다. ISG의 발현 유지는 잔류하는 HCV 감염된 간세포를 제거하기 위한 필수적인 유효한 면역 응답의 재출현의 징조일 수 있다. 따라서, 획득한 면역성과 연관된 ISG 및 그의 유전자의 발현을 모니터링하여 치료 성과와 잠재적으로 상관지을 수 있다.

<246> **실시예 1: 재료 및 방법**

<247> 여기에 나타난 연구는 플라시보, 450 q8h, 750 q8h, 또는 1250mg q12h VX-950을 5일간 투여하는 각각 6명의 건강인의 4개의 패널, HCV 투여 플라시보(6명), 450(10명) q8h, 750 VX-950(8명) q8h, 또는 1250mg(10명) q12h의 4개의 패널을 포함했다.

<248> **RNA 단리:** 전 말초혈(2.5mL)을 건강자로부터 투여전 및 5일째에 채혈하고, 또한 HCV 감염자로부터 투약전, 7일째, 14일째 및 추적치료시 채혈하였다. 전체 RNA를 PAXGENE BLOOD RNA™ 튜브 및 프로토콜(Qiagen)을 사용한 기준을 이용하여 단리하였다. GLOBINCLEAR™ 인간 글로빈 mRNA 제거 키트(Ambion)를 사용하여 글로빈 전사를 환원시켰다.

<249> **전사 해석:** 글로빈 환원 후 애피메트릭스(Affimetrix) U133 v2.0 유전자 어레이를 사용하여 전사 해석을 행하였다. RNA를 표준 프로토콜을 사용하여 제조하고 애피메트릭스 휴먼 게놈(Affimetrix Human Genome) U133 플러스 2.0 어레이로 혼성화되었다.

<250> **데이터 분석:** 데이터를 게놈 데이터의 분석 및 독해하기 위해 R 프로그래밍 언어를 일차적으로 기초하여 소프트웨어인 Bioconductor를 사용하여 처리하였다(Bioconductor.org). 이 데이터를 Bioconductor의 GCRMA 패키지를 사용하여 처리하고, RMA를 사용한 규격화시의 프로브의 GC 함량을 사용하여 프로브 레벨로 정상화시켰다.

<251> 통계적으로 유의하게 다르게 발현된 유전자를 SAM 알고리즘(Significance Analysis of Microarrays)를 사용하여 5% 오기각률로 동정하였다.

<252> **클러스터링:** 그 다음, 통계적으로 유의하게 다르게 발현된 유전자를 Bioconductor "히트맵(heatmap)" 기능을 사용하여 유전자와 대사 모두의 계층적(병합적) 클로스터 분석을 행하여 2개의 군 사이를 구분하는 최소 세트를 동정하였다.

<253> **실시예 2: HCV 감염자에 대한 인구통계학적 정보(demographics)**

<254> 만성 HCV 감염자의 연구는 플라시보를 투여한 6명, VX-950을 450mg q8h로 투여한 10명, VX-950을 750mg q8h로 투여한 8명, 및 VX-950을 1250mg q12h로 투여한 10명을 포함한다. 피험자의 인구통계학적 정보는 750mg을 투여한 군에는 여성이 더 남은 것을 제외하고는 이들 군 사이에서 동정도이었다. VX-950을 투여한 28명의 피험자 중 5명만이 HCV에 대한 사전 치료를 받지 않았다. 피험자의 인구통계학적 정보를 표 1에 나타낸다.

<255> [표 1] 피험자의 인구통계학적 정보(Subject Demographics):

	플라시보 (n=6)	450mg q8h (n=10)	750mg q8h (n=8)	1250mg q12h (n=10)
여성/남성	3/3	8/2	3/5	8/2
연령 중앙치	53	47	52	44
체중 중앙치(kg)	77.2	78.5	75.0	70.0
초치료	2	1	1	3
HCV RNA(log ₁₀)* 중앙치	6.38	6.45	6.13	6.48
HCV RNA(log ₁₀)* 평균치	6.28	6.54	6.18	6.46

<257> *: HCV RNA 레벨은 COBAS AmpliPrep/COBAS TAQMAN™ HCV 테스트(Roche Molecular Diagnostics)에 의해 측정하였음.

<258> **실시예 3: VX-950 치료에 의해 HCV 바이러스양 저감**

<259> HCV 감염자의 HCV 바이러스양을 실시예 2에 기재된 각각의 군에서 측정하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 플라시보 피험자의 바이러스양이 현저히 변화되지 않은 반면(개방원), VX-950을 투여한 모든 피험자의 바이러스량은 >2-log로 초기에 급강하하였다. 모든 투여군은 처음 2~3일에 RNA 레벨이 급격하게 저하하였다. 초기 급격한 저하후 3일 이후에, 750mg 투여군(다이아몬드)에서 RNA 저하속도가 느려지는 것이 관찰되었지만, HCV RNA 중앙치

는 14일 후반까지도 여전히 감소하였다. 이 분석에 있어서, 450mg(정사각형) 및 1250mg(삼각형) 투여군에 대해서는, RNA 레벨은 정도에 차이는 있지만 안정하였고, 다시 증가하는 경향도 나타났다.

<260> 실시예 4: HCV 감염의 시그니처 세트

<261> 계층적 클러스터 분석에 의해 만성 HCV 감염과 연관된 시그니처 세트를 나타내었다. 도포전 시점에서 건강한 피험자와 HCV 감염된 피험자 사이에서 차등 발현되는 유전자를 비교함으로써, HCV 감염의 시그니처 세트를 알 수 있었다. 이 시그니처 세트는 만성 HCV 감염(FDR<5%)과 관련된 258개의 유전자로 구성된다. 258개의 시그니처 세트를 베이스라인, 즉, VX-950 투여 개시 전에 동정하였다. 또한, 실시예 5에 기재된 바와 같이, VX-950의 투여에 의해 HCV 감염 환자의 발현 레벨을 건강한 레벨로 변화시켰다.

<262> 애피메트릭스 프로브세트 ID, 유전자 기호, 유전자 설명, GO(gene ontology) 생물학적 과정, GL 분자기능, 및 GL 세포성분을 포함한 258개의 유전자의 전체 리스트를 표 2에 제공한다.

<263> [표 2] HCV 시그니처 세트의 유전자

애피메트릭스 프로브세트 ID	유전자 기 호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성분
1557961-s-at	—	—	—	—	—
227353.at	—	—	—	—	—
228412.at	—	호모 사피언스(인 간)의 태아뇌의 전 장 cDNA 클론 Cs0Df004Yg 03	—	—	—
228549.at	—	—	—	—	—
228758.at	—	가상의 Loc389185	—	—	—
232253.at	—	Ak 128882에 의해 담지된 가상의 유 전자	—	—	—
238768.at	—	가상의 Loc388969	—	—	—
204567.s-at	ABCG1	APT-결합 카세트, 서브패밀리 G(화이 트), 멤버 1	지질 수송///콜레스테 롤 대사///호르몬 자극 검지///유기 물질에 응 답///콜레스테롤 항상 성///수송///지질 수송 ///수송	뉴클레오타이드 결합 ///ATP 결합///L-트 리토관 수송체 활성 ///푸린 뉴클레오티 드 수송체 활성/// 페르미아제 활성 ///ATP아제 활성 ///ATP아제 활성, 기질의 막관통 운동 과 연관됨///단백질 이량화 활성///ATP 결합///뉴클레오시 드-트리포스파타아 제 활성///ATP아제 활성, 기질의 막관 통 운동과 연관됨 ///ATP아제 활성, 기질의 막관통 운동 과 연관됨	막 단편///소 포체///골지 충관///막// /내재성 막 ///내재성 원 형질막
213017.at	ABHD3	Ab 히드롤라아제 도메인 포함 3	—	촉매 활성///히드롤 라아제 활성	—
202323.s-at	ACBD3	아실-코엔자임 A 결합 도메인 포함 3	스테로이드 생합성/// 세포내 단백질 수송/// 지질 생합성	아실-CoA 결합///단 백질 캐리어 활성	미토콘드리아 ///골지충관/ ///막

<265>

애피메트릭스프 로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성분
201786-s-at	ADAR	아데노신 데 아미나아제, RNA-특이성	mRNA 프로세싱 ///RNA 에디팅/// 항균 체액성 응답 반응(센수 척추동 물아문(Sensu vertebrata))/// 염기 변환 또는 치 환 에디팅///RNA 프로세싱	DNA 결합///2중쇄 RNA 결합///2중쇄 RNA 아데 노신 데아미나아제 활성 ///히드롤라아제 활성 ///금속 이온 결합///2 중쇄 RNA 아데노신 데아 미나아제 활성///RNA 결 합///이중쇄 RNA 아데노 신 텡데아미나아제 활성 ///아데노신 데아미나아 제 활성///아연 이온 결 합///2중쇄 RNA 아데노 신 데아미나아제 활성	세포핵/// 세포질/// 세포내/// 세포핵
239171-at	ADD3	애듀신(adduc in) 3 (감마)	-	세포골격의 구조적 성분 ///칼모둘린 결합	세포골격// /막///막
202912-at	ADM	아드레노메 둘린(adremed ulin)	Camp 생합성///프 로게스테론 생합성 ///시그널 변환/// 세포-세포 시그널 링///임신///배설/ //순환///상처 응 답	호르몬 활성///수용체 결합	세포외 공간 ///용해 성 분///세포외 영역
200849-s-at	AHCYL1	S-아데노실 호모시스테인 히드롤라아 제제 라이크 1	1개 탄소 화합물 대사	아데노실호모시스테인 나제 활성///히드롤라아 제 활성	---
225555-x-at	AKIP	오로라 키나 아제 A 결합 단백질 1	유사분열의 네가티 브 조절///단백질 분해의 포지티브 조절	단백질 결합	세포핵/// 세포핵

<266>

애피메트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성분
222715-s-at	AP1GBP1	Ap1 감마 서브유닛 결합 단백질 1	분자내 단백질 수 송///엔도사이토 시스///수송/// 단백질 수송	칼슘 이온 결합	골지충관// /막///Ap-1 어댑터 컴플 렉스///세 포질///골지 장치
209870-s-at	APBA2	아밀로이드 베타(A4) 전 구체 단백질 결합, 패밀 리 A, 멤버 2 (X11 라이크)	신경계 발달///단 백질 수송///수송	단백질 결합///단백 질 결합///단백질 결 합	---
228520-s-at	APLP2	아밀로이드 베타(A4) 전 구체 라이크 단백질 2	G-단백질 결합 수 용체 단백질 시그 널링 경로	DNA 결합///세린형 엔도펩티다아제 저지 인자 활성///결합	세포핵/// 내재성 막 ///세포핵// /내재성 막
221653-x-at	APOL2	아폴리포단백질 L, 2	지질 대사///지질 수송///급성기 응 답///발달///콜 레스테롤 대사/// 지단백질 대사/// 수송	수용체 결합///고농 도 지단백질 결합/// 지질 결합///지질 결 합	세포외 영역 ///세포내
225707-at	ARL6IP6	Adp-리보실화 유사 인자 6 결합 단백질 6	---	---	---

<267>

애플리케이션 프 로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성 분
209824-s-at	ARNTL	아릴히드로카본 수용체 세포핵 수 송체 라이크	전사 조절, DNA 의존///시그널 변 환///서카디언 리 듬///전사///전사 조절	전자 인자 활성///시 그널 변환물질 활성 ///DNA 결합///전사 조절 활성///수용체 활성	세포핵
208836-at	ATP1B3	ATP아제, Na ⁺ /K ⁺ 수송, 베타 3 폴 리펩티드	수송///칼륨 이온 수송///나트륨 이 온 수송	나트륨:칼륨 교환 ATP아제 활성///칼륨 이온 결합///나트륨 이온 결합///나트 륨:칼륨-교환 ATPase 활성	나트륨:칼 륨 교환 ATP아제 컴 플렉스/// 막///내재 성 막
214149-s-at	ATP6VOE	ATP아제, H ⁺ 수송, 리소소말 9Kda, VO 서브유 닛 E	이온 수송///프로 톤 수송 관련 ATP 합성 ///프로톤 수송///수송/// 프로톤 수송	수송체 활성///히드 롤라아제 활성///수 소 수송 ATP 신타제 활성, 회전 메카니즘 ///수소 수송 ATP아 제 활성, 회전 메카 니즘///수소 이온 수 송 활성///수소 수송 ATP아제 활성, 회전 메카니즘	막 단편/// 프로톤 수 송 2-섹터 ATP아제 컴 플렉스/// 내재성 막
236307-at	BACH2	Btb 및 Cnc 호모 로지 1, 염기성 류신 지퍼 전사 인자 2	전사///전사 조절, DNA 의존	DNA 결합/단백질 결 합	세포핵

<268>

애플리케이션 프 로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성 분
203140-at	BCL6	B-세포 C11/림파종 6(아 연 핑거 단백질 51)///B-세포 C11/림파종 6(아 연 핑거 단백질 51)	RNA 폴리머라아제 Ii 프 로모토로부터의 전사의 네가티브 조절///전사/// 전사 조절, DNA 의존/// 염증 응답///세포 증식의 포지티브 조절///전사 조 절, DNA 의존	전사인자 활성///단백 질 결합///아연 이온 결합///금속 이온 결 합///핵산 결합///DNA 결합///단백질 결합	메디에이 터 컴플렉 스///세 포핵/// 세포핵
228617-at	BIRC4BP	Xiap 연관 인자 -1	-	아연 이온 결합	---
243509-at	BTG1	B-세포 전좌 유전자 1, 항증식제	정자 세포 발달///세포 증식의 네가티브 조절/// 세포 이동///세포 성장의 네가티브 조절///아포토 시스의 조절///효소 활성 의 포지티브 조절///전사 의 조절///내피 세포 분 화의 포지티브 조절///근 아세포 분화의 포지티브 조절///혈관 형성의 포지 티브 조절	전사 공인자 활성/// 키나아제 결합///단백 질 결합///효소 결합	세포핵// /세포핵// /세포질
203944-x-at	BTN2A1	부티로필린, 서 브패밀리 2, 멤버 A1	지질 대사	---	내재성 막 /내재성 원형질막
205298-s-at	BTN2A2	부티로필린, 서 브패밀리 2, 멤 버 A2	---	---	내재성막
201457-x-at	BUB3	벤즈이미다졸 3 호모로그(이스 트)에 의해 저지 되지 않은 Bub 3 발아(budding)	유계분열///방추체 체크 포인트///세포증식///유 계 분열체크포인트	---	동원체// /세포핵

<269>

애피매트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성 분
222464.s-at	C10orf119	제10염색체 오픈 리딩 프레임 119	---	---	---
219471.at	C13orf18	제13염색체 오픈 리딩 프레임 18	---	단백질 포스파타아제 저지인자 활성화	---
222458.s-at	C1orf108	제1염색체 오픈 리딩 프레임 108	---	---	---
212003.at	C1orf144	제1염색체 오픈 리딩 프레임 144	---	---	---
217835.x-at	C20orf24	제20염색체 오픈 리딩 프레임 24	---	---	---
216032.s-at	C20orf47	제20염색체 오픈 리딩 프레임 47	---	---	내재성 막
223145.s-at	C6orf166	제6염색체 오픈 리딩 프레임 166	---	---	---
243271.at	C7orf6	무정자증 알파 모티프 도메인 포함 9 라이크	---	---	---
207181.s-at	CASP7	카스파제 7, 아포토시스 관련 시스테인 펩티 다아제	단백질 분해///아 포토시스의 프로 그램///아포토시스 스///아포토시스	단백질 결합///펩티 다아제 활성화///시스 테인형 펩티다아제 활성///카스파제 활 성///시스테인형 펩 티다아제 활성화///히 드롤라아제 활성화	세포질
				로돕신 유사 수용체 활성///수용체 활성 ///단백질 결합///C- C 케모카인 수용체 활성///시그널 변환 물질 활성화///G-단백 질 결합 수용체 활성 ///케모카인 수용체 활성	원형질막// /내재성 원 형질막/// 내재성막// /원형질막

<270>

애피매트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성 분
205098.at	CCR1	케모카인(C-C모티 프) 수용체 1	주화성///염증 응답///세포 접 착///환상 뉴클레오티드 제 2 메신저에 결합된 G-단백질 시 그널링///세포질 칼슘 이온 농 도의 상승///세포-세포 시그널 링///사이토카인 및 케모카인 매개성 시그널링 경로///시그 널 변환///G-단백질 결합 수용 체 단백질 시그널링 경로///주 화성///면역 응답/// 세포 표 면에 있는 수용체에 연결된 시 그널 변환///상처에 응답		
203547.at	CD4	Cd4 항원 (P55)///Cd4 항원 (P55)	면역 응답///세포 접착///막관 통 수용체 단백질 티로신 키나 아제 시그널링 경로///T세포 분화///인터류킨-2 생합성의 포지티브 조절///면역 응답/// 시그널 변환///세포 표면에 있 는 수용체 연결 시그널 변환/ 효소 연결 수용체 단백질 시그 널링 경로	막관통 수용체 경로///공수용체 활성///Mha 클 래스 li 단백질 결합///단백질 결합///아연 이 온 결합///수용 체 활성화///공수 용체 활성화///수 용체 활성화	원형질막/ //내재성 막///T셀 수용체 컴 플렉스// /원형질막 ///막

<271>

에피매트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성분
209287-s-at	CDC42EP3	Cdc42 이펙터 단백질(Rho Gtpase 결합)3	세포 형상의 조절	---	세포 골격
212501-at	CEBPB	Ccaat/인핸서 결합 단백질(C/Ebp), 베타	전사///전사 조절, DNA 의존///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터 전사///급성기 응답///염증 응답///면역 응답	전사 인자 활성화///DNA 결합///DNA 결합	세포핵///세포핵
205212-s-at	CENTB1	센타우린(centaurin), 베타 1	세포내 시그널링 캐스케이드///Gtpase 활성의 조절///시그널 변환	포스포리파아제 C 활성화///Gtpase 활성화 인자 활성화///금속 이온 결합///아연 이온 결합	---
205212-s-at	CENTB1	센타우린, 베타 1	세포내 시그널링 캐스케이드///Gtpase 활성의 조절///시그널 변환	포스포리파아제 C 활성화///Gtpase 활성화 인자 활성화///금속 이온 결합///아연 이온 결합	---
234562-x-at	CKLFSF8	케모카인 유사 인자 슈퍼패밀리 8	주화성///지각	사이토카인 활성화	세포외 공간///막///내재성막
206207-at	CLC	샤르코-라이덴 결정 단백질///샤르코 라이덴 결정 단백질	인지질 대사///발달///지질 이화///항균성 체액성 응답(센수 척추동물 아문)	리소포스포리파아제 활성화/세린 에스테라아제 활성화///당 결합///히드롤라아제 활성화	---

<272>

에피매트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자 기능	GO 세포성분
202160-at	CREBBP	Creb 결합 단백질(루빈스테인-테이비 증후군)	저산소증에 응답///전사 조절, DNA 의존///단백질 컴플렉스 어셈블리///시그널 변환///항상성///전사///전사 조절, DNA 의존///전사 조절///시그널 변환///전사 조절	전사 인자 활성화///전사 보조 활성화 인자 활성화///히스톤 아세틸트랜스퍼라아제 활성화///시그널 변환물질 활성화///단백질 결합///아연 결합///트랜스페라아제 활성화///금속 이온 결합///단백질 결합///전사 공인자 활성화///전사 보조 활성화 인자 활성화///단백질 결합///전사 보조 활성화 인자 활성화	세포핵///세포핵///세포핵

212180.at	CRKL	V-Crk 육종 바이러스 Ct10 암유전자 호모로그(조류) 라이크	단백질 아미노산 인산화반응///세포 운동성///세포 내 시그널링 캐스케이드///Ras 단백질 시그널 변환///세포내 시그널링 캐스케이드	단백질-티로신 키나아제 활성화///Sh3/Sh2 어댑터 활성화///단백질 결합///시그널 변환물질 활성화	---
214743.at	CUTL1	컷 라이크 1, Ccaat 변위 단백질(초파리)	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터의 네가티브 조절///전사///발달///전사 조절, DNA 의존///발달///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사 조절	전사 인자 활성화///RNA 폴리머라아제 Ii 전사 인자 활성화///DNA 결합	세포핵

<273>

에피매트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	G0 생물학적 과정	G0 분자 기능	G0 세포성분
214743.at	CUTL1	컷 라이크 1, Ccaat 변위 단백질(초파리)	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 네가티브 조절///전사///발달///전사 조절, DNA 의존///발달///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 조절	전사 인자 활성화///RNA 폴리머라아제 Ii 전사 인자 활성화///DNA 결합	세포핵
209164.s.at	CYB561	시토크롬 B-561	전자 수송///수송///전구체 대사산물 및 에너지의 생성	시토크롬-B5 리덕타제 활성화///철이온 결합///금속이온 결합	내재성 원형질막///내재성막
221903.s.at	CYLD	원주세포종증(터번 종양 증후군)	유비퀴틴 의존성 단백질 이화///유비퀴틴 주기///세포 주기///세포 주기를 통한 진행의 네가티브 조절///유비퀴틴 의존성 단백질 이화	시스테인형 엔도펩티다아제 활성화///유비퀴틴 티올 에스테라아제 활성화///유비퀴틴 티올 에스테라아제 활성화///펩티다아제 활성화///시스테인 T형 펩티다아제 활성화///히드롤라아제 활성화	세포골격
200794.x.at	DAZAP2	Daz 연관 단백질 2	---	---	---
209782.s.at	DBP	알부민 프로모터의 D부위 (알부민 D-박스) 결합 단백질	전사///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 조절///유효적 진행///전사 조절, DNA 의존	DNA 결합///RNA 폴리머라아제 Ii 전사 인자 활성화	세포핵

<274>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
224009_x_at	DHRS9	데히드로게나아제/리덕타제 (Sdr 패밀리) 멤버 9	안드로젠 대사 /// 프로게스테론 대사 /// 9-시스-레틴산 생합성 /// 대사 /// 상피세포 분화 /// 레티놀 대사 /// 안드로젠 대사 /// 상피세포 분화 /// 레티놀 대사 /// 9-시스-레틴산 생합성	알콜 데히드로게나아제 활성 /// 레티놀 데히드로게나아제 활성 /// 3-알파(17-베타)-히드록시스테로이드 데히드로게나아제(Nad+) 활성 /// 옥시도리덕타제 활성 /// 라세마제 및 에피머라제 활성 /// 알콜 데히드로게나아제 활성 /// 레티놀 데히드로게나아제 활성 /// 3-알파(17-베타)-히드록시스테로이드 데히드로게나아제(Nad+) 활성	마이크로솜 // / 내재성 소포체막 /// 막 /// 마이크로솜 /// 내재성 소포체막
208810_at	DNAJB6	DNAj (Hsp40) 호모로그, 서브패밀리 B, 멤버 6	단백질 폴딩 /// 언폴딩 단백질에 응답	열충격단백질 결합 /// 언폴딩 단백질 결합	---
209188_x_at	DR1	전사 1의 다운-조절인자, Tbp 결합(네가티브 공인자)	RNA 폴리메라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 네가티브 조절 /// 전사 /// 전사조절, DNA 의존	DNA 결합 /// 전사 코리프레서 활성 /// 전사 인자 결합 /// DNA 결합	세포핵
225415_at	DTX3L	텔렉스 3-라이크(초파리)	단백질 유비퀴틴화	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성 /// 아연 이온 결합 /// 금속 이온 결합	유비퀴틴 리가아제 콤플렉스
208891_at	DUSP6	이중 특이성 포스파타아제 6	세포주기를 통한 진행의 조절 /// Mapk 활성의 불활성화 /// 단백질 아미노산 탈인산화 /// 단백질 아미노산 탈인산화	단백질 세린/트레오닌 포스파타아제 활성 /// 단백질 티로신 포스파타아제 활성 /// 히드롤라아제 활성 /// Map 키나아제 포스파타아제 활성 /// 인단백질 포스파타아제 활성 /// 단백질 티로신/세린/트레오닌 포스파타아제 활성	용해 단백질 /// 세포질
212830_at	EGFL5	Egf-라이크-도메인, 멀티플 5	---	구조적 분자 활성 /// 칼슘 이온 결합	내재성 막

<275>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
221497_x_at	EGLN1	Egl 나인 호모로그 1(씨. 엘레간스)	단백질 대사	철 이온 결합 /// 옥시도리덕타제 활성 /// 산소분자의 투입, 2원자 산소의 투입에 따른 단일 도너에 대해 작용하는 옥시도리덕타제 활성 /// 산소분자, 하나의 도너로서의 옥소글루타레이트의 투입 또는 환원, 및 각 산소의 하나의 원자의 양도너로의 투입에 따른 한쌍의 도너에 작용하는 옥시도리덕타제 활성 /// L-아스코르브산 결합 /// 금속 이온 결합 /// 아연이노 결합	시토졸
214805_at	EIF4A1	진핵생물번역개시인자 4A, 이소폼 1	단백질 생합성	뉴클레오타이드 결합 /// DNA 결합 /// RNA 결합 /// 번역개시인자활성 /// 단백질 결합 /// ATP 결합 /// ATP 의존성 헬리카제 활성 /// 히드롤라아제 활성 /// 핵산 결합 /// 헬리카제 활성	---

213579_s_at	EP300	E1A 결합 단백질 P300	저산소증에 응답 ///전사조절, DNA 의존///아포 토시스///세포 주기///시그널 변환///신경계 발달///항상성// /전사조절///전 사///전사조절	전사인자활성///전사 보조 활성화 인자 활성///히스톤 아세틸트랜스퍼라아제 활성 ///단백질 C-말단 결합/// 아연 이온 결합///트랜스퍼 라아제 활성///금속 이온 결합///단백질 결합///전사 인자 결합///DNA 결합///전 사 공인자 활성///전사보조 활성화 인자 활성///단백질 결합///전사보조활성화 인 자 활성	세포핵///세포핵
229966_at	EWSR1	유잉육종 절단 점 영역 1	전사///전사조 절, DNA 의존	뉴클레오티드 결합///RNA 결합///칼모둘린 결합///아 연 이온 결합///금속 이온 결합///핵산 결합///RNA 결 합///DNA 결합///전사인자 활성	세포핵

애플리케이션 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
215206_at	EXT1	외골종증 (다발성) 1	골격발달///글 리코사미노글리 칸 생합성///세 포주기///시그 널변환///헵파 란술페이트 프 로테오글리칸 생합성///세포 주기를 통한 진 행의 네가티브 조절	글리코실기를 전이시키는 트랜스퍼라아제 활성///글 루쿠로노실-N-아세틸글루 코사미닐-프로테오글리칸 4-알파-N-아세틸글루코사 미닐 트랜스퍼라아제 활성 ///N-아세틸글루코사미닐- 프로테오글리칸 4-베타-글 루쿠로노실 트랜스퍼라아제 활성///트랜스퍼라아제 활 성///N-아세틸글루코사미닐 -프로테오글리칸 4-베타-글 루쿠로노실 트랜스퍼라아제 활성	소포체막///골 지층판///막/// 내재성 막///내 재성 소포체막 ///소포체///내 재성 막///소포 체///골지체장치
224840_at	FKBP5	Fk506 결합 단백질 5	단백질 폴딩/// 단백질 폴딩	펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 활성///Fk506 결합///이소머라제 활성/// 언폴딩 단백질 결합///단백 질 결합///결합	세포핵
218999_at	FLJ11000	가상의 단백질 Flj11000	---	---	---
218035_s_at	FLJ20273	RNA-결합 단백 질	---	뉴클레오티드 결합///핵산 결합///RNA 결합	---
219717_at	FLJ20280	가상의 단백질 Flj20280	---	---	---
222751_at	FLJ22313	가상의 단백질 Flj22313	단백질 수식	---	---
219359_at	FLJ22635	가상의 단백질 Flj22635	---	---	---
230012_at	FLJ34790	가상의 단백질 Flj34790	---	---	---
211074_at	FOLR1	플로레이트 수 용체 1(성 인)///엽산 수 용체 1(성인)	수용체 매개성 엔도시토시스// /엽산 수송	수용체 활성///엽산 결합 ///수용체 활성///엽산 결 합	막 단편///내재 성 원형질막

<276>

<277>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
209189_at	FOS	V-포스 Fbj 마우스 골육종 바이러스 암유전자 호모로그	DNA 메틸화 ///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사조절///염증반응///전사조절, DNA 의존	DNA 결합///특이적 RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성	세포핵///세포핵
228188_at	FOSL2	포스-라이크 항원 2	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사조절///세포사/전사조절, DNA 의존	전사인자 활성///DNA 결합	세포핵///세포핵
200959_at	FUS	융합(악성 지방육종 내의 T(12;16)에 속함)	면역응답	뉴클레오타이드 결합///DNA 결합///RNA 결합///단백질 결합/// 아연 이온 결합///금속 이온 결합///핵산 결합///RNA 결합///종양괴사인자 수용체 결합	세포핵///세포핵 ///막
205483_s_at	G1P2	인터페론, 알파-유도성 단백질(클론 Ifi-15K)	단백질 수식///면역응답///세포-세포 시그널링	단백질 결합	세포외 공간///세포질
204415_at	G1P3	인터페론, 알파-유도성 단백질(클론 Ifi-6-16)	면역응답///페스트, 병원체 또는 기생충에 응답///면역응답	---	내재성 막
212804_s_at	GAPVD1	Gtpase 활성화 단백질 및 Vps9 도메인 1	---	---	---
209604_s_at	GATA3	가타 결합 단백질 3	전사///전사조절, DNA-의존 ///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사///방어응답///소리 자극///형태형성	전사인자 활성///금속 이온 결합///DNA 결합///전사인자 활성///아연 이온 결합///DNA 결합	세포핵
235574_at	GBP4	구아닐레이트 결합 단백질 4	면역응답	Gtpase 활성화///Gtp 결합///뉴클레오타이드 결합	---

<278>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
203925_at	GCLM	글루타메이트-시스테인 리가아제, 수식인자 서브유닛	시스테인 대사 ///글루타티온 생합성	글루타메이트-시스테인 리가아제 활성///옥시도리덕타제 활성///리가아제 활성	---

202615_at	GNAQ	구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G-단백질), Q 폴리펩티드	단백질 아미노산 Adp-리보실화///시그널 변환///G-단백질 결합 수용체 단백질///시그널링 경로///포스포리파아제 C 활성화///혈액응고	뉴클레오티드 결합///Gtpase 활성화///시그널 변환물질 활성화///Gtp 결합///구아닐 뉴클레오티드 결합	세포질///헤테로삼량체 G 단백질 복합체///원형질막
220404_at	GPR97	G 단백질 결합 수용체 97	시그널 변환///뉴트로펩티드 시그널링 경로///G-단백질 결합 수용체 단백질 시그널링 경로	수용체 활성화///G-단백질 결합 수용체 활성화///시그널 변환물질 활성화	막///내재성 막///내재성 막
211630_s_at	GSS	글루타티온 신데타아제///글루타티온 신데타아제	아미노산 대사///글루타티온 생합성///산화 스트레스에 응답///신경계 발달	뉴클레오티드 결합///글루타티온 신타제 활성화///ATP 결합///리가아제 활성화///글루타티온 신타제 활성화	---
204805_s_at	H1FX	H1 히스톤 패밀리, 멤버 X	뉴클레오솜 어셈블리///염색체 구성 및 생합성(센수 진핵생물)///뉴클레오솜 어셈블리	DNA 결합///DNA 결합	뉴클레오솜///세포핵///염색체///뉴클레오솜
214500_s_at	H2AFY	H2A 히스톤 패밀리, 멤버 Y	뉴클레오솜 어셈블리///염색체 구성 및 생합성(센수 진핵생물)///유전자량 보정///뉴클레오솜 어셈블리	DNA 결합///DNA 결합	뉴클레오솜///세포핵///염색체///바소체///뉴클레오솜

<279>

에피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
201007_at	HADHB	히드록시아실-코엔자임 A 데히드로게나아제/3-케토아실-코엔자임 A 티올라제/에노일-코엔자임 A 히드라타제(3관능성 단백질), 베타 서브유닛	지질 대사///지방산 대사///지방산 베타-산화///지방산 생합성	3-히드록시아실-CoA-데히드로게나아제 활성화///아세틸 CoA C-아실트랜스퍼라아제 활성화///에노일-CoA 히드라타제 활성화///아실트랜스퍼라아제 활성화///아세틸 CoA C-아실트랜스퍼라아제 활성화///촉매활성	미토콘드리아막///미토콘드리아
217937_s_at	HDAC7A	히스톤 데아세틸라제 7A	세포주기를 통한 진행의 조절///전사///전사조절, DNA-의존///염증반응///신경계 발달///크로마틴 수식///B 세포 분화///횡문근 발달의 네가티브 조절///크로마틴 수식///B 세포 활성화	히스톤 데아세틸라제 활성화///전사인자 결합///특이적 전사 리프레서 활성화///히드롤라아제 활성화///단백질 결합	히스톤 데아세틸라제 복합체///세포핵///세포질///세포핵

219863_at	HERC5	헥트(Hect) 도 메인 및 R1d 5	사이클린 의존 성 단백질 키나 아제 활성의 조 절///유비퀴틴 주기///단백질 수식	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성 ///리가아제 활성	세포내
-----------	-------	--------------------------	---	-----------------------------------	-----

<280>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
202814_s_at	HEXIM1	헥사메틸렌 비 스-아세트아미 드 유도 1	RNA 폴리머라아 제 Ii 프로모터 로부터의 전사 의 네가티브 조 절///사이클린 의존성 단백질 키나아제 활성 의 네가티브 조 절	단백질 결합///사이클린 의 존성 단백질 키나아제 저지 인자 활성///전이 리프레서 활성///snRNA 결합	세포핵///세포질
204689_at	HHEX	조혈작용시 발 현되는 호메오 박스	전사조절, DNA 의존///발달// /항균 체액성응 답반응(센수 척 추동물아문)// /발달/////전 사조절	전사인자 활성///DNA 결합 ///전사인자 활성///DNA 결 합	세포핵///세포핵
1558561_at	HM13	조직 적합성 (마이너) 13	---	단백질 결합///펩티다아제 활성///D-알라닌-D-알라닌 엔도펩티다아제 활성///히 드롤라아제 활성	소포체///내재성 막
200014_s_at	HNRPC	불균질핵 리보 핵단백질 C(C1/C2)///불 균질핵 리보핵 단백질 C(C1/C2)	RNA 스플라이싱	뉴클레오티드 결합///RNA 결합///핵산 결합///RNA 결 합	불균질핵 리보핵 단백질 컴플렉스 ///세포핵///리 보핵단백질 컴플 렉스///세포핵
214918_at	HNRPM	불균질핵 리보 핵단백질 M	---	뉴클레오티드 결합///RNA 결합///막관통 수용체 활성 ///핵산 결합///수용체 결 합	막 단편///세포 핵///원형질막// /내재성 원형질 막///리보핵단 백질 컴플렉스

<281>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
231271_x-at	HSCARG	HSCARG 단백질	질소이용 조절	전사 리프레서 활성	---
202581_at	HSPA1B	열충격 70Kda 단백질 1B	mRNA 이화///단 백질 폴딩///엔 폴딩 단백질에 응답///단백질 생합성///번역 연장///엔폴딩 단백질에 응답	뉴클레오티드 결합///ATP 결합///엔폴딩 단백질 결합 ///단백질 결합///번역연장 인자 활성///Gtp 결합	세포핵///세포질 ///세포질
212493_s_at	HYPB	헌팅틴(hunting tin) 결합 단백 질 B	---	---	
202439_s_at	IDS	인두로네이트 2-술포타제(헌 터 증후군)	대사///글리코 사미노글리리칸 대사	이두로네이트-2-술포타제 활성///황산에스테르 히드 롤라아제 활성///히드롤라 아제 활성///이두로네이트- 2-술포타제 활성	리소솜///리소솜
218611_at	IER5	전조기 응답 5	---	---	

202411_at	IFI27	인터페론, 알파-유도 단백질 27	면역응답///페스트, 병원체 또는 기생충에 응답	---	내재성 막///내재성 막
204439_at	IFI44L	인터페론 유도 단백질 44-라이크	---	---	---
203153_at	IFIT1	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 1///테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 1	면역응답	결합	세포질
217502_at	IFIT2	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 2	면역응답	결합	---
229450_at	IFIT3	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 3	면역응답	결합	---

<282>

애플리케이션 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
203595_s_at	IFIT5	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 5	면역응답	결합	---
201642_at	IFNGR2	인터페론 감마 수용체 2(인터페론 감마 전달 물질 1)	세포표면에 있는 수용체와 연결된 시그널 변환///바이러스에 응답///병원균에 응답	수용체 활성화///조혈구 생성 촉진 인자/인터페론 클래스(D-200-도메인) 사이토카인 수용체 활성화///인터페론-감마 수용체 활성화	내재성 원형질막///막///내재성 막
203126_at	IMPA2	이노시토(미오)-1(또는 4)-모노포스파타아제 2	포스페이트 대사///시그널 변환	마그네슘 이온 결합///이노시톨-1(또는 4)-모노포스파타아제 활성화///히드롤라아제 활성화///이노시톨 또는 포스파티딜이노시톨 포스파타아제 활성화///이노시톨-1(또는 4)-모노포스파타아제 활성화///금속 이온 결합	---
203275_at	IRF2	인터페론 조절 인자 2	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 네가티브 조절///전사조절, DNA-의존///면역응답///세포 증식	전사인자 활성화///RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성화///DNA 결합	세포핵

<283>

애플리케이션 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
208436_s_at	IRF7	인터페론 조절인자 7	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사의 네가티브 조절 ///전사///전사조절, DNA-의존///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사 개시 ///염증응답///DNA 손상 자극에 응답///바이러스에 응답///호스트 면역응답의 능동 바이러스 유도///호스트 면역응답의 바이러스 유도///바이러스에 대한 응답///전사의 네가티브 조절	전사인자 활성화///특이적 RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성화///DNA 결합 ///RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성화///DNA 결합///전사 리프레싱	세포핵///세포질 ///세포핵///세포핵
203882_at	ISGF3G	인터페론 자극 전사인자 3, 감마 48Kda	전사///전사조절, DNA-의존///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사///면역응답///세포표면에 있는 수용체와 연결된 시그널 변환///바이러스에 응답///단백질 유비퀴틴화	전사인자 활성화///유비퀴틴 단백질 리가아제 활성///아연 이온 결합///금속 이온 결합///DNA 결합///전사인자 활성화	유비퀴틴 리가아제 복합체///세포핵///세포질 ///세포핵
1553530_a_at	ITGB1	인테그린, 베타 1(피브로넥틴 수용체, Mdf2, Msk12를 포함한 베타 폴리펩티드 항원 Cd29	세포방어응답///세포 접착///동종친화성 세포접착///세포기질 접착///인테그린 매개성 시그널링 경로///발달	수용체 활성화///단백질 결합///단백질 결합///단백질 헤테로이량체 활성///단백질 자가 결합	인테그린 복합체///인테그린 복합체///내재성 막
209907_s_at	ITSN	인테렉틴 2	엔도시토시스	Sh3/Sh2 어댑터 활성화///칼슘 이온 결합///단백질 결합	---

<284>

애플리케이션 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
223412_at	KBTBD7	켈크 반복배열 (Kelch Repeat) 및 Btb(Poz) 도메인 포함 7	---	단백질 결합	---
227647_at	KCNE3	칼슘 전압 의존성 채널, Isk 연관된 패밀리, 멤버 3	이온수송///칼슘 이온수송//수송	전압 의존성 칼슘 채널 활성///칼슘 이온 결합///이온 채널 활성///전압 의존성 이온 채널활성	전압 의존성 칼슘 채널 복합체///막///내재성 막
200617_at	KIAA0152	Kiaa0152	---	---	내재성 막
226808_at	KIAA0543	마우스 스코-스폰딘(Sco-Spondin)의 유사 오르소로그	전사조절, DNA 의존///세포접착	핵산 결합///단백질 이량체 활성화	세포내
229001_at	KIAA1443	Kiaa1443	전사조절, DNA 의존	전사인자 활성화	세포핵
233893_s_at	KIAA1530	Kiaa1530 단백질	---	---	---
231956_at	KIAA1618	Kiaa1618	---	촉매활성	---
226720_at	KIAA1935	Kiaa1935 단백질	---	메틸트랜스퍼라아제 활성///트랜스퍼라아제 활성	---

219371_s_at	KLF2	크루펠 라이크 인자(Kruppel-like factor) 2(패)	전사///전사조절, DNA 의존	전사인자 활성화///아연 이온 결합///전사 활성화인자 활성화///금속 이온 결합///핵산 결합///DNA 결합	세포핵///세포핵
155832_s_at	KLF6	크로펠 라이크 인자 6	전사///전사조절, DNA 의존///B 세포 분화///전사조절, DNA 의존///세포 성장	DAN 결합///아연 이온 결합///전사활성화 인자 활성화///금속 이온 결합///핵산 결합	세포핵///세포핵
210313_at	LILRA4	백혈구 면역글로불린-라이크 수용체, 서브패밀리 A(Tm 도메인을 가짐), 멤버 5	면역응답	수용체 활성화	내재성 막
215838_at	LILRA5	백혈구 면역글로불린-라이크 수용체, 서브패밀리 A(Tm 도메인을 가짐), 멤버 5	---	---	---

<285>

애플리케이션 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
200704_at	LITAF	리포폴리사카라이드 유도 Tnf 인자	전사///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사 조절///I-Kappab 키나아제/Nf-Kappab 캐스케이드의 포지티브 조절///전자 조절, DNA 의존	RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성화///시그널 변환물질 활성화	세포핵
220036_s_at	LMBR1L	림브(limb) 영역 1 호모로그(마우스)-라이크	---	수용체 활성화	---
226375_at	LMTK2	여우 원숭이 티로신 키나아제 2	단백질 아미노산 인산화///단백질 아미노산 자기 인산화///단백질 아미노산 인산화///단백질 아미노산 인산화///단백질 아미노산 자기 인산화	단백질 세린/트레오닌 키나아제 활성화///단백질 포스파타아제 저지인자 활성화///단백질 결합///ATP 결합///뉴클레오타이드 결합///단백질 키나아제 활성화///단백질-티로신 키나아제 활성화///ATP 결합///키나아제 활성화///트랜스퍼라아제 활성화///단백질 결합///단백질 세린/트레오닌 키나아제 활성화///단백질 포스파타아제 저지인자 활성화///ATP 결합	내재성 막///내재성 막
226702_at	LOC129607	가상의 단백질 Loc129607	Dtdp 생합성///Dtdp 생합성	티미딜레이트 키나아제 활성화///ATP 결합///키나아제 활성화	---
224990_at	LOC201895	가상의 단백질 Loc201895	---	단백질 결합	---
226640_at	LOC221955	Kccr13L	지질 대사	트리아실글리세롤 리파아제 활성화	---
225794_s_at	LOC91689	A1449243에 담긴 가상의 유전자	---	---	---
228320_x_at	LOC92558	가상의 단백질 Loc92558	---	---	---

<286>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
204692_at	LRCH4	류신 풍부 반복 배열 및 칼포닌 호모로지(Ch) 도메인 포함 4	신경계 발달	---	---
223552_at	LRRC4	류신 풍부 반복 배열 포함 4	---	---	내재성 막
205859_at	LY86	림프구 항원 86	아포토시스///염증 응 답///액성면역응답/// 시그널 변환///세포 증 식///면역 응답	시그널 변환물질 활 성	원형질막
226748_at	LYSMD2	Lysm, 추정 펩 티도글리칸 결 합, 도메인 포 함 2	세포벽 이화	---	---
207922_s_at	MAEA	마크로파지 적 아세포 어태처	아포토시스///세포접착 ///발달	---	막 단편///내재 성 원형질막
204970_s_at	MAFG	V-Maf 근건막 선유육 종 암유전자 호 모로그 G(조류)	전사///전사조절, DNA 의존///RNA 폴리머라아 제 Ii 프로모터로부터 의 전사	전사 인자 활성 ///DNA 결합	크로마틴///세 포핵
228582_x_at	MALAT1	전이연관 페션 압 전사물 1(논 코딩 RNA)	---	---	---
232333_at	MAML2	마스터마인드- 라이크(masterm ind-Like) 2(조 파리)	전사///전사조절, DNA 의존///노치 시그널링 경로///RNA 폴리머라아 제 Ii 프로모터로부터 의 전사의 포지티브 조 절///노치 시그널링 경 로	전사보조 활성화 인 자 활성///촉매 활성 ///단백질 결합 ///cAMP 응답엘리먼 트 결합 단백질 결합	세포핵///세포핵

<287>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
232726_at	MAML3	마스터마인드 -라이크 3(조 파리)	전사///전사조 절, DNA 의존/// 노치 시그널링 경로///RNA 폴리 머라아제 Ii 프 로모터로부터의 전사의 포지티브 조절	전사보조활성화 인자 활성	세포핵
208785_s_at	MAP1LC3B	미소관 연관 단백질 1 경쇄 3 베타	유비퀴틴 주기 ///자식작용	단백질 결합	미소관///막// /자기탐식공포/ //오르가넬막// /액포
203837_at	MAP3K5	미토겐 활성화 단백질 키나아 제 키나아제 키나아제 5	Mapkkk 캐스케이 드///단백질 아 미노산 인산화 ///아포토시스// /스트레스에 응 답///Jnk 활성의 활성화///세포의 신호에 의한 아 포토시스의 유도	뉴클레오티드 결합///마그 네슘 이온 결합//단백질 세 린/트레오닌 키나아제 활성 ///Map 키나아제 키나아제 키나아제 활성///단백질-티 로신 키나아제 활성///ATP 결합///트랜스퍼라아제 활 성///단백질 자가 결합/// 단백질 결합///단백질 키나 아제 활성///키나아제 활성 ///금속 이온 결합	---

1552264_a_at	MAPK1	미토겐 활성화 단백질 키나아제 1	단백질 아미노산 인산화///아포토시스의 유도///주화성///스트레스에 응답///세포주기///시그널 변환///시냅스 전달	뉴클레오티드 결합/// 단백질 세린/트레오닌 키나아제 활성화///Map 키나아제 활성화///단백질-티로신 키나아제 활성화///ATP 결합///트랜스퍼라아제 활성화///단백질 키나아제 활성화///Map 키나아제 활성화///키나아제 활성화	---
211574_s_at	MCP	막 공인자 단백질(Cd46, 영양아층-림프구 교차반응성 항원)	면역 응답///보체 활성화, 고전 경로///선천성 면역 응답///보체 활성화	수용체 활성화	원형질막///내재성 원형질///내재성 막

<288>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
225742_at	MDM4	Mdm4, 형질전환 3T3 세포 이중 미소체 4, P53 결합 단백질(마우스)	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사 억제///단백질 결합///아포토시스///세포 증식///세포 증식의 네가티브 조절///단백질 유비퀴틴화///단백질 이화의 네가티브 조절///G0에서 G1으로의 전이///단백질 안정화	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///단백질 결합///아연 이온 결합///아연 이온 결합	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스///세포핵///세포핵
223264_at	MESDC1	중배엽 발달 후보 1	---	---	---
206522_at	MGAM	말타아제-글루코아밀라아제 (알파-글루코시다아제)	카르보히드레이트 대사///전분 이화	글루칸 1,4-알파-글루코시다아제 활성화///0-글리코실화합물을 분해하는 히드롤라아제 활성화///알파-글루코시다아제 활성화///축매 활성화///히드롤라아제 활성화, 글리코실 결합에 대한 활성화///축매 활성화	내재성 막
225568_at	MGC14141	가상의 단백질 Mgc14141	---	---	---
221756_at	MGC17330	Hgf1 유전자 ///Hgf1 유전자	---	---	---
244716_x_at	MGC23244	가상의 유전자 Mgc23244	---	---	---

<289>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
225995_x_at	MGC52000	Cxyorf1 관련 단백질	---	---	---

201298_s_at	MOGK1B	MoB1, Mps 1 바인더 키나아제 활성화 인자 라이크 1B (이스트)	---	금속 이온 결합///아연 이온 결합	---
222555_s_at	MRPL44	미토콘드리아 리보솜 단백질 L44	RNA 프로세싱	이중쇄 RNA 결합///리보솜의 구조적 성분///엔도뉴클레아제 활성화///리보뉴클레아제 Iii 활성화///히드롤라아제 활성화///RNA 뉴클레아제 활성화	미토콘드리아//리보핵단백질 컴플렉스///세포내
232724_at	MS4A6A	막관통 4-도메인, 서브패밀리 A, 멤버 6A	시그널 변환	수용체 활성화	내재성 막
218773_s_at	MSRB2	메티오닌 술폰 시드 리덕타아제 B2	단백질 복구	단백질 메티오닌-R-옥시도리덕타아제 활성화///전사인자 활성화///아연 이온 결합///옥시도리덕타아제 활성화	미토콘드리아
216336_x_at	MT1K	메탈로티오네인 1M	---	구리 이온 결합///카드뮴 이온 결합///금속 이온 결합	---
202086_at	MX1	믹소바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 1, 인터페론-유도 단백질 P78(마우스)/ //믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 1, 인터페론 유도 단백질 P78(마우스)	아포토시스의 유도///면역 응답///시그널 변환///바이러스에 응답///방어 응답	뉴클레오티드 결합///Gtpase 활성화///Gtp 결합///Gtp 결합///Gtpase 활성화	세포질

<290>

애플리케이션 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
204994_at_	MX2	믹소바이러스 (인플루엔자 바이러스) 내성 2(마우스)	면역 응답///바이러스에 응답///방어 응답	뉴클레오티드 결합///Gtpase 활성화///Gtp 결합///Gtpase 활성화	세포핵///세포질
203360_s_at	MYCBP	C-Myc 결합 단백질	전사///전사조절, DNA 의존	전사보조활성화 인자 활성화///단백질 결합	세포핵///미토콘드리아///세포질///세포핵// 세포질
220319_s_at	MYLIP	미오신 조절 경쇄 결합단백질	세포운동///신경계 발달///단백질 유비퀴틴화///유비퀴틴 주기///단백질 유비퀴틴화	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///세포골격단백질 결합///아연 이온 결합///리가아제 활성화///금속 이온 결합///단백질 결합///유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///결합///세포골격 단백질 결합	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스///세포질///세포골격///막///세포내
1567013_at	NFE2L2	핵인자(적혈구 유래 2)-라이크 2	전사///전사조절, DNA 의존///RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사	전사인자 활성화///DNA 결합///세린형 엔도펩티다아제 저지인자 활성화	세포핵

203574_at	NFIL3	핵인자, 조절성 인터류킨 3	전사조절, DNA 의존//RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전사//면역응답	DNA 결합//DNA 결합//전사인자 활성화//전사 코리프레서(corepressor) 활성화	세포핵//세포핵
217830_s_at	NSFL1C	Nsf11(P97) 공인자(P47)	---	지질 결합	세포핵//골지층판
222424_s_at	NUCKS1	핵인자 카제인 키나아제 및 사이클린 의존성 키나아제 기질 1	---	키나아제 활성화	세포핵

<291>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
211973_at	NUDT3	Nudix(뉴클레오시드 디포스페이트 연결된 부위 X)-형 Motif 3	세포내 시그널링 캐스케이드//세포-세포 시그널링//디아데노신 폴리포스페이트 이화//칼슘 매개성 시그널링//환상 뉴클레오티드 매개성 시그널링//세포핵으로부터의 RNA 전출의 조절//세포내 수송	마그네슘 이온 결합//디포스포이노시톨-폴리포스페이트 디포스파타아제 활성화//히드롤라아제 활성화//디포스포이노시톨-폴리포스페이트 디포스파타아제 활성화//금속 이온 결합//디포스포이노시톨-폴리포스페이트 디포스파타아제 활성화	세포내
204972_at	OAS2	2',5'-올리고아데닐레이트 신테타아제 2, 69/71Kda	핵산염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 핵산 대사//면역응답	RAN 결합//ATP 결합//트랜스퍼라아제 활성화//뉴클레오티드트랜스퍼라아제 활성화//핵산 결합	마이크로솜//막
218400_at	OAS3	2',5'-올리고아데닐레이트 신테타아제 3, 100Kda	핵산염기, 뉴클레오시드, 뉴클레오티드 및 핵산 대사//면역응답	RAN 결합//ATP 결합//트랜스퍼라아제 활성화//뉴클레오티드트랜스퍼라아제 활성화//핵산 결합	마이크로솜
205660_at	OASL	2',5'-올리고아데닐레이트 신테타아제 라이크	단백질 수식//면역응답	DNA 결합//이중쇄 RNA 결합//ATP 결합//트랜스퍼라아제 활성화//티로이드 호르몬 수용체 결합//핵산 결합//RNA 결합	세포핵//세포질
201599_at	OAT	오르니틴 아미노트랜스퍼라아제(우극상 위축)	아미노산 대사//오르니틴 대사//시각인지	오르니틴-옥소-산 트랜스아미나아제 활성화//트랜스퍼라아제 활성화//페리독살 포스페이트 결합//오르니틴-옥소-산 트랜스아미나아제 활성화//트랜스아미나아제 활성화	미토콘드리아 기질//미토콘드리아//미토콘드리아

<292>

에피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
205760_s_at	OGG1	8-옥소구아닌 DNA 글리코실라 아제	카르보히드레이 트 대사///염기 제거 복구 ///DNA 복구 ///염기제거 복구 ///DNA 손상 자 극에 응답 ///DNA 복구	손상된 DNA 결함///엔도뉴 클레아제 활성///푸린 특이 적 산화된 염기손상 DNA N- 글리코실라아제 활성///히 드롤라아제 활성, 글리코실 결함에 대한 활성///리아제 활성///DNA 결함///축매 활 성///DNA-(탈퓨린 부위 또 는 탈피리미딘 부위) 리아 제 활성///푸린 특이적 산 화된 염기손상 DNA N-글리 코실라아제 활성///히드롤 라아제 활성///푸린 특이적 산화된 염기손상 DNA N-글 리코실라아제 활성	핵질///세포질// /세포핵
207091_at	P2RX7	푸린 수용체 P2X, 리간드 의 존성 이온 채널, 7	이온 수송///시 그널 변환///수 송///수송	수용체 활성///ATP 의존성 양이온 채널 활성///이온 채널 활성///ATP 결합///수 용체 활성	내재성 원형질막 ///막///내재성 막
218809_at	PANK2	판토테네이트 키나아제 3(할 러보든-스파츠 증후군)	코엔자임 A 생 합성	뉴클레오티드 결합///판토테 네이트 키나아제 활성 ///ATP 결합///트랜스퍼라 아제 활성///키나아제 활성	---
223220_s_at	PARP9	폴리(Adp 리보 스) 폴리머라아 제 패밀리, 멤 버 9	단백질 아미노 산 Adp 리보실 화///세포이동	Nad+adp- 리보실트랜스퍼라아제 활성	세포핵///세포핵

<293>

에피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
203708_at	PDE4B	포스포디에스테 라아제 4B, cAMP 특이적(포 스포디에스테라 아제 E4 열등 (dunce) 호모로 그, 초파리)	시그널 변환	cAMP 특이적 포스포디에스 테라아제 활성///히드롤라 아제 활성///축매 활성 ///3',5'-환상 뉴클레오티 드 포스포디에스테라아제 활성	용해 단편///불 용해 단편
207668_x_at	PDIA6	단백질 디설피드 이소머라아 제 패밀리 A, 멤버 6	전자수송///단 백질 폴딩	단백질 디설피드 이소머라 아제 활성///전자수송 활성 ///이소머라아제 활성///단 백질 디설피드 이소머라아 제 활성	소포체
202464_s_at	PFKFB3	6-포스포프룩토 -2-키나아제/ 프룩토스- 2,6-비스포파 타아제 3	프룩토스 2,6비 스포스페이트 대사///프룩토 스 2,6-비스포 스페이트 대사 ///대사	뉴클레오티드 결합///축매 활성///6-포스포프룩토- 2-키나아제 활성///프룩토 스-2,6-비스포스페이트 2- 포스파타아제 활성///ATP 결합 키나아제 활성///트랜 스퍼라아제 활성///히드롤 라아제 활성///6-포스포프 룩토-2 키나아제 활성	---
218517_at	PHF17	Phd 핑거 단백 질 17	전자조절, DNA 의존///아포토 시스///스트레 스에 응답///세 포 성장의 네가 티브 조절///아 포토시스//스 트레스에 응답 ///세포성장의 네가티브 조절	단백질 결합///아연 이온 결합///단백질 결합///단백 질 결합	세포핵///세포질 ///세포핵///세 포질

203278_s_at	PHF21A	Phd 핑거 단백질 21A	전사조절, DNA 의존///전사	단백질 결합///아연 이온 결합///DNA 결합///헬리카제 활성///금속 이온 결합	---
-------------	--------	----------------	-------------------	---	-----

<294>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
203691_at	PI3	펩티다아제 저지인자 3, 피부 유래(두피)///펩티다아제 저지인자 3, 피부 유래(두피)	접합	세린형 엔도펩티다아제 저지인자 활성///단백질 결합///엔도펩티다아제 저지인자 활성///세린형 엔도펩티다아제 저지인자 활성///엔도펩티다아제 저지인자 활성	세포의 기질(센수 후생동물아계)///세포의 영역
210845_s_at	PLAUR	플라스미노겐 활성화 인자, 유로키나아제 수용체	세포운동///주화성///세포 표면에 있는 수용체와 연결된 시그널 변환///혈액응고///단백질 분해의 조절///시그널 변환///혈액응고	단백질 결합///U-플라스미노겐 활성화 인자 수용체 활성///수용체 활성///U-플라스미노겐 활성화 인자 활성///수용체 활성///수용체 활성///키나아제 활성	원형질막///세포 표면///내재성 막///외재성 막///막
202430_s_at	PLSCR1	인지질 스캐램블라아제 1	바이러스에 응답///인지질 스캐램블링///혈소판 활성화	칼슘 이온 결합///인지질 스캐램블라아제 활성///칼슘 이온 결합	원형질막///내재성 막

<295>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
200695_at	PPP2R1A	단백질 포스파타아제 2(구 2A), 조절 서브유닛 A(Pr65), 알파 이소폼	세포주기를 통한 진행의 조절///Mapk 활성의 불활성화///DNA 복제의 조절///전사 조절///단백질 복합체 어셈블리///단백질 아미노산 탈인산화///세라마이드 대사///아포토시스의 유도///RNA 스플라이싱///유기질에 응답///제 2 메신저 매개성 시그널링에 응답///Wnt 수용체 시그널링 경로의 조절///세포접착의 조절///세포 성장의 네가티브 조절///성장의 조절///Stat3 단백질의 티로신 인산화의 네가티브 조절///전사 조절///세포 분화의 조절	항원 결합///인단백질 포스파타아제 활성///단백질 결합///단백질 포스파타아제형 2A 조절인자 활성///히드롤라아제 활성///단백질 헤테로이량체 활성///결합	단백질 포스파타아제형 2A 복합체///용해 단편///세포핵///미토콘드리아///시토솔///미소관 세포 골격///막
201859_at	PRG1	프로테오글리칸 1, 분필과립	---	---	---
201762_s_at	PSME2	프로테아솜(프로솜(prosome), 매크로페인(macropain)) 활성화 인자 서브유닛 2(Pa28 베타)	면역 응답	프로테아솜 활성화 인자 활성	프로테아솜 복합체(센수 진핵생물)///프로테아솜 활성화 인자 복합체///시토솔///단백질 복합체

<296>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
2014433_s_at	PTDSS1	포스포타이딜세린 신타아제 1	포스포타이딜세린 생합성///인지 질 생합성	트랜스퍼라아제 활성	내재성 막
200730_s_at	PTP4A1	단백질 티로신 포스파타아제형 Iva, 멤버 1	단백질 아미노 산 탈인산화/// 세포 주기///발 달	단백질 티로신 포스파타아 제 활성///히드롤라아제 활 성///인단백질 포스파타아 제 활성	소포체///막
208616_s_at	PTP4A2	단백질 티로신 포스파타아제형 Iva, 멤버 2	단백질 아미노 산 탈인산화	프레닐화된 단백질 티로신 포스파타아제 활성///히드 롤라아제 활성///인단백질 포스파타아제 활성///단백 질 티로신 포스파타아제 활 성	막
205174_s_at	QPCT	글루타미닐-펩 티드 시클로트 랜스퍼라아제 (글루타미닐 시 클라아제)	단백질 수식/// 단백질 분해	펩티다아제 활성///아실트 랜스퍼라아제 활성///글루 타미닐-펩티드 시클로트랜 스퍼라아제 활성///트랜스 퍼라아제 활성	---
209514_s_at	RAB27A	Rab27A, 멤버 라스 암유전자 패밀리	세포내 단백질 수송///소 Gtpase 매개성 신호 변환/// 단백질 수송	뉴클레오티드 결합 ///Gtpase 활성///Gtp 결합	---
221808_at	RAB9A	Rab9A, 멤버라 스 암유전자 패 밀리	세포내 단백질 수송///소 Gtpase 매개성 신호 변환/// 수송///단백질 수송	뉴클레오티드 결합 ///Gtpase 활성///Gtp 결합	골지체///리 소체///후기 엔 도솜
202100_at	RALB	V-Ral 시미안 루케미아 바이 러스(simian leukemia virus) 암유전 자 호모로그 B (라스 연관; Gtp 결합 단백 질	세포내 단백질 수송///신호 변환///소 Gtpase 매개성 신호 변환	뉴클레오티드 결합///Gtp 결합///Gtp 결합	---

<297>

애플리케이션 프로젝트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
244674_at	RBM6	RNA 결합 수식 단백질 6	RNA 프로세싱	뉴클레오티드 결합 ///DNA 결합///RNA 결합 ///핵산 결합///RNA 결 합	세포핵///세포내 ///세포핵
217775_s_at	RDH11	레티놀 데히드 로게나아제 11 (모든 트랜스 및 9-시스)	대사///레티놀 대 사///광수용체의 유지///시각인지	레티놀 데히드로게나아 제 활성///옥시도리덕타 제 활성	세포내///소포체 ///내재성 막
229285_at	RNASEL	리보뉴클레아제 L(2',5'-올리 고이소아데닐레 이트 신테아아 제 의존성)	mRNA 프로세싱/// 단백질 아미노산 인산화///단백질 아미노산 인산화	RNA 결합///단백질 세린 /트레오닌 키나아제 활 성///ATP 결합///히드롤 라아제 활성///5'-포스 포모노에스테르를 생성 하는 엔도리보뉴클레아 제 활성 ///금속 이온 결합///뉴클레오티드 결 합///단백질 키나아제 활성///키나아제 활성 ///트랜스퍼라아제 활성	---

225414_at	RNF149	링핑거(ring finger) 단백질 149	단백질 분해///단백질 유비퀴틴화	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성///펩티다아제 활성///아연 이온 결합	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스
224947_at	RNF26	링핑거 단백질 26	단백질 유비퀴틴화	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성///아연 이온 결합///금속 이온 결합///아연 이온 결합	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스///세포핵
219035_s_at	RNF34	링핑거 단백질 34	아포토시스///단백질 유비퀴틴화///유비퀴틴 주기	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성///아연 이온 결합///금속 이온 결합	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스///세포핵///막
211976_at	RPL35	리보솜 단백질 L35	단백질 생화합///단백질 생합성	mRAN 결합///리보솜의 구조적 성분///리보솜의 구조적 성분	세포핵///리보솜///세포질성 대형 리보솜의 서브유닛(센수 진핵생물)///세포내///리보핵단백질 컴플렉스

<298>

에피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
213797_at	RSAD2	라디칼 S-아데노실 메티오닌 도메인 포함 2	---	촉매 활성///철 이온 결합	---
210968_s_at	RTN4	레티쿨론(retic ulon) 4	항아포토시스의 네가티브 조절///축색신장의 네가티브 조절///아포토시스의 조절///아포토시스	단백질 결합	핵막///소포체//내재성 막///내재성 소포체막///소포체
222986_s_at	SCOTIN	스코틴(scotin)	I-Kappab 키나아제/Nf-Kappab 캐스캐이드의 포지티브 조절	단일 전달물질 활성	세포핵
202228_s_at	SDFR1	간질세포 유래 인자 수용체 1	---	수용체 활성	막
209206_at	SEC22L1	Sec22 소포수송 단백질-라이크 1(S. 세레비시에)	Er에서 골지로 수송///단백질 수송///소포 매개성 수송///수송///Er에서 골지로 수송	---	소포체막///골지충판///내재성 막///소포체
201582_at	SEC23B	Sec23 호모로그 B(S. 세레비시에)	세포내 단백질 수송///Er에서 골지로 수송///소포 매개성 수송///수송///단백질 수송	단백질 결합	소포체///골지충판///막///Copp i 피복 소포

<299>

에피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
212268_at	SERPINB1	세르핀(serpin) 펩티다아제 저지인자, 클라드(Clade) B(오발부민)	---	세린형 엔도펩티다아제저지인자 활성///엔도펩티다아제 저지인자 활성///세린형 엔도펩티다아제 저지인자 활성	세포질

208313_s_at	SF1	스플라이싱 인자 1	스플라이세오솜 어셈블리///전사///전사조절, DNA 의존///스플라이세오솜을 통한 핵 mRNA 스플라이싱///mRNA 프로세싱	RNA 폴리머라아제 Ii 전사 인자 활성화///전사 코리프레서 활성화///RNA 결합///금속 이온 결합///핵산 결합///RNA 결합///아연 이온 결합///핵산 결합///금속 이온 결합	스플라이세오솜 컴플렉스///리보솜///세포핵//세포핵
225056_at	SIPA1L2	단일 유도 증식 연관 1 라이크 2	---	Gtpase 활성화 인자 활성화///단백질 결합	---
203761_at	SLA	Src-라이크-어댑터///Src-라이크-어댑터	분자내 시그널링 캐스캐이드	Sh3/Sh2 어댑터 활성화	---
205896_at	SLC22A4	용질 캐리어 패밀리 22(유기 양이온 수송체), 멤버 4	이온수송///나트륨 이온 수송///채액분필//유기 양이온 수송///수송	뉴클레오티드 결합///ATP 결합///유기 양이온 수송체 활성화///이온 수송체 활성화///공수송체 활성화///나트륨 이온 결합///뉴클레오티드 결합///수송체 활성화	원형질막///내재성 원형질막///막///내재성 원형질막
218749_s_at	SLC24A6	용질 캐리어 패밀리 24(나트륨/칼륨/칼슘 교환체), 멤버 6	---	---	내재성 막

<300>

에피메트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분	
202497_x_at	SLC2A3	용질 캐리어 패밀리 2(촉진된 글루코스 수송체) 멤버 3	카르보히드레이트 대사///카르보히드레이트 수송///글루코스 수송///수송///발달//정자형성///세포 분화	수송체 활성화///당 수송체 활성화///글루코스 수송체 활성화///글루코스 수송체 활성화	막 단편///막///내재성 막///내재성 막	
235013_at	SLC31A1	용질 캐리어 패밀리 31(구리 수송체) 멤버 1	이온 수송///구리 이온 수송///구리 이온 수송///수송	구리 이온 수송체 활성화///구리 이온 수송체 활성화///구리 이온 결합	내재성 원형질막///내재성 막	
225175_s_at	SLC44A2	용질 캐리어 패밀리 44, 멤버 2	수송///I-Kappab 키나아제/Nf-Kappab 캐스캐이드의 포지티브 조절	시그널 변환물질 활성화	내재성 막	
209131_s_at	SNAP23	시나프토솜 연관 단백질, 23Kda	수송///단백질 수송///후-골지 수송///소포 타겟팅///막융합	T-스네어(snare) 활성화	막///시나프토솜//원형질막	
208821_at	SNRNPB	소핵 리보핵단백질 폴리펩티드 B 및 B1	mRNA 프로세싱///RNA 스플라이싱///스플라이세오솜을 통한 핵 mRNA 스플라이싱	RNA 결합///단백질 결합	스플라이세오솜 컴플렉스///소핵의 리보핵단백질 컴플렉스///소핵의 리보핵단백질 컴플렉스///세포핵///리보핵단백질 컴플렉스///소핵의 리보핵단백질 컴플렉스	
221561_at	SOAT1	스테롤 O-아실트랜스퍼라아제(아실-코엔자임 A: 콜레스테롤 아실트랜스퍼라아제) 1	지질 대사///순환///스테로이드 대사///콜레스테롤 대사///콜레스테롤 대사	스테롤 O-아실트랜스퍼라아제 활성화///아실트랜스퍼라아제 활성화///아실트랜스퍼라아제 활성화///트랜스퍼라아제 활성화	소포체///막///내재성 막///소포체	

208012_x_at	SP110	Sp110 핵체 단백질	전사///전사조절, DNA 의존///전자수송	DNA 결합///적혈구 생성 촉진 인자/인터페론 클래스(D-200-도메인) 사이토카인 수용체 시그널 변환물질 활성///단백질 결합///아연 이온 결합///금속 이온 결합///DNA 결합///전자 수송체 활성	세포핵//세포핵
-------------	-------	--------------	--------------------------	---	----------

<301>

애피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
221769_at	SPSB3	스플라(spla)/리아노딘 수용체 도메인 및 SOCS 박스 포함 3	세포내 시그널링 캐스캐이드	---	---
217995_at	SQRDL	술피드 퀴논 리덕타아제-라이크(이스트)	---	옥시도리덕타아제 활성	미토콘드리아
201247_at	SREBF2	스테롤 조절 엘리먼트 결합 전사 인자 2	RNA 폴리머라아제 Ii 프로모터로부터의 전자 조절///지질 대사///스테로이드 대사///콜레스테롤 대사///전사///전사조절, DNA 의존///지질 대사///전사조절	DNA 결합///RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성///단백질 결합///전사 조절인자 활성	세포핵///소포체///골지충관///내재성 막
208921_s_at	SRI	소르신(sorcin)	활동전위의 조절///철 이온의 세포내 격리///형문근 수축의 조절/근육 발달///심장수축물의 조절	수용체 결합///칼슘 채널 조절인자 활성///칼슘 이온 결합	세포질
210190_at	STX11	신택신 11	세포내 단백질 수송///막융합//수송///단백질 수송	스냅 수용체 활성///단백질 수송체 활성	골지충관///막

<302>

애피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
208831_x_at	SUPT6H	Ty 6 호모로그의 억제유전자(S. 세레비시에)	핵산염기, 뉴클레오타이드, 뉴클레오타이드 및 핵산 대사///크로마틴 리모델링///전사 조절, DNA 의존///세포내 시그널링 캐스캐이드///전사///전자 조절, DNA 의존	전사인자 활성///RNA 결합///에스테르 결합에 작용하는 히드롤라아제 활성	세포핵///세포핵
229723_at	TAGAP	T-세포 활성화 Gtpase 단백질	---	구아닐-뉴클레오타이드 교환 인자 활성	---

202307_s_at	TAP1	수송체 1, ATP-결합 카세트, 서브패밀리 B(Mdr/Tap)	전사///올리고 펩티드 수송///면역 응답///단백질 수송///펩티드 수송	뉴클레오타이드 결합///수송체 활성화///ATP 결합///올리고 펩티드 수송체 활성화///ATPase 활성화///물질의 막간 이동에 연관된ATPase 활성화///단백질 헤테로이량체 활성화///뉴클레오타이드 트리포스파타아제 활성화	소포체///내재성 막///내재성 막
-------------	------	-------------------------------------	---	---	---------------------

<303>

애피메트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
201174_s_at	TERF21P	텔로메어 반복 결합 인자 2, 결합 단백질	텔로머라아제 의존성 텔로메어 유지///전사 조절///텔로메어 유지///전사///전사조절, DNA 의존	텔로메어 DNA 결합///DNA 결합///수용체 활성화	세포핵 염색체///염색체, 텔로메어 영역///세포핵///염색체
205016_at	TGFA	형질전환 성장 인자, 알파	세포 주기를 통한 진행의 조절///세포-세포 시그널링///세포 증식///세포 증식	단백질-티로신 키나아제 활성///시그널 변환물질 활성화///표피성장 인자 수용체 활성화 리간드 활성화///단백질 결합///성장인자 활성화	세포외 공간///용해 단편///원형질막///내재성 원형질막///내재성 막
230651_at	THOC2	Tho 콤플렉스 2	스플라이세오솜을 통한 핵 mRNA 스플라이싱///세포핵으로부터 mRNA 전출///수송///mRNA 프로세싱	RNA 결합	세포핵
242617_at	TMED8	막관통 Emp24 단백질 수송 도메인 포함 8	세포내 단백질 수송	단백질 캐리어 활성화	막
217795_s_at	TMEM43	막관통 단백질 43	---	---	내재성 막
200620_at	TMEM59	막관통 단백질 59	---	---	내재성 막
203839_s_at	TNK2	티로신 키나아제, 비수용체 2	단백질 아미노산 인산화///세포골격 조직 및 행함성///소 Gtpase 매개성 시그널 변환	뉴클레오타이드 결합///단백질 세린/트레오닌 키나아제 활성화///비 막관통 단백질 티로신 키나아제 활성화///GTPase 저지인자 활성화///단백질 결합///ATP 결합///트랜퍼라아제 활성화///단백질 키나아제 활성화///단백질-티로신 키나아제 활성화///키나아제 활성화	세포질

<304>

애피메트릭스 프로브세트 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
221507_at	TNPO2	트랜스포틴(transportin) 2(임포틴(importin) 3, 카리오페린(karyopherin) 베타 2B)	핵으로의 단백질 전입, 독킹///단백질 수송///수송	결합///핵편재 서열 결합///단백질 수송체 활성화	세포핵///세포핵 포어///세포질///세포핵///세포질
237895_at	TNRC6B	트리뉴클레오타이드 반복배열 포함 6B	세포내 단백질 수송///소 GTPase 매개성 시그널 변환///단백질 수송	뉴클레오타이드 결합///Gtp 결합	---

217914_at	TPCN1	2개의 포어 세그먼트(pore segment) 채널 1	수송///이온 수송///양이온 수송	이온 채널 활성화///양이온 채널 활성화///칼슘 이온 결합	막///내재성 막
221571_at	TRAF3	Tnf 수용체 연관 인자 3	아포토시스의 유도///시그널 변환///단백질 유비퀴틴화///아포토시스의 조절///아포토시스///시그널 변환	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///시그널 변환물질 활성화///단백질 결합///아연 이온 결합///금속 이온 결합///수용체 활성화	유비퀴틴 리가아제 컴플렉스
216749_at	TRERF1	전사 조절 인자 1	스테로이드 생합성///콜레스테롤 이화///발달///항상성//전사 조절///전사의 포지티브 조절, DNA 의존///호르몬 생합성의 조절	전사인자 활성화///전사인자 결합///아연 이온 결합///DNA 벤딩 활성화///RNA 폴리머라아제 Ii 전사 매개성 활성화///리간드 의존성 핵수용체 전사보조 활성화인자 활성화///금속 이온 결합///핵산 결합///DNA 결합	세포핵///세포핵
203148_s_at	TRIM14	3부(tripartite) 수식 포함 14	구획 특이화	단백질 결합///아연 이온 결합///금속 이온 결합	세포질///세포내
210705_s_at	TRIM5	3부 수식 포함 5	단백질 유비퀴틴화///유비퀴틴 주기	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///아연 이온 결합///리가아제 활성화///금속 이온 결합	유비퀴틴 라가아제 컴플렉스///세포내

<305>

애플리케이션 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
220558_x_at	TSPAN32	테트라스판닌(Tetraspanin) 32	세포-세포 시그널링	---	내재성 막///내재성 막
1557073_s_at	TTBK2	타우 튜블린(Tau Tubulin) 키나아제 2	단백질 아미노산 인산화	뉴클레오티드 결합///단백질 키나아제 활성화///ATP 결합///키나아제 활성화///트랜스퍼라아제 활성화///구조적 분자 활성화	중간 필라멘트
202335_s_at	UBE2B	유비퀴틴 공역 엔자임 E2B(Rad6 호모로그)	DNA 복구///유비퀴틴 주기///단백질 수식///DNA 손상 자극에 응답	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///유비퀴틴-라이크 활성화 엔자임 활성화///리가아제 활성화	세포핵///막
200668_s_at	UBE2D3	유비퀴틴 공역 엔자임 E2D3(Ubc4/5 호모로그, 이스트)	유비퀴틴 주기///단백질 수식	유비퀴틴-단백질 리가아제 활성화///단백질 결합///유비퀴틴-라이크 활성화 엔자임 활성화///리가아제 활성화	---
215737_x_at	USF2	상류 전사 인자 2, C-Fos 상호작용	전사 조절, DNA 의존///전사//전사 조절	전사인자 활성화///RNA 폴리머라아제 Ii 전사인자 활성화///DNA 결합///전사 조절인자 활성화	세포핵
201557_at	VAMP2	소포 연관 막단백질 2(시나프토프레빈(Synaptobrevin) 2)	소포 매개성 수송	---	내재성 막///시나프토프레빈///시나프스

<306>

애피메트릭스 프로브셋 ID	유전자 기호	유전자 설명	GO 생물학적 과정	GO 분자기능	GO 세포성분
204254_s_at	VDR	비타민 D(1,25- 디하이드록시비타 민 D3) 수용체	전사///전사 조 절, DNA 의존 ///시그널 변환 ///전사의 네가 티브 조절	전사인자 활성///스테로이 드 호르몬 수용체 활성/// 단백질 결합///비타민 D3 수용체 활성///금속 이온 결합///DNA 결합///단백질 결합///DNA 결합///수용체 활성///리간드 의존성 핵수 용체 활성///아연 이온 결 합///DNA 결합	세포핵
217234_s_at	VIL2	빌린(villin) 2(에즈린(Ezri n))	세포골격 고정 ///세포 형상 조절	구조적 분자 활성///세포골 격 단백질 결합///단백질 결합///결합	세포질///세포 골격///미용모// /막///액틴 필라 멘트///피질 세 포골격
1562955_at	WDFY1	Wd 반복배열 및 Fyve 도메인 포 함 1	---	포스포파티딜리노시톨 결합 ///아연 이온 결합///금속 이온 결합///아연 이온 결 합	세포핵///초기 엔도솜///시토솔
208743_s_at	YWHAB	티로신 3-모노 옥시게나아제P /트리토판 5-모 노옥시게나아제 활성 단백질, 베타 폴리펩티 드	---	모노옥시게나아제 활성/// 단백질 도메인 특이 결합 ///단백질 결합///단백질 결합	---
217741_s_at	ZA20D2	아연 핑거, A20 도메인 포함 2	---	DNA 결합///아연 이온 결 합///금속 이온 결합	---
222357_at	ZBTB20	아연 핑거 및 Btb 도메인 포 함 20	전사///전사 조 절, DNA 의존	DNA 결합///단백질 결합 ///아연 이온 결합///금속 이온 결합	세포핵
219062_s_at	ZCCHC2	아연 핑거, Cchc 도메인 포 함 2	---	핵산 결합///금속 이온 결 합///아연 이온 결합	---

<307>

바이러스 응답, 세포 방어 및 면역 응답 유전자와 연관된 다수의 유전자를 동정하였다. 시그니처 세트의 유전자의 대표 리스트를 표 3에 나타낸다.

<308>

표 3: 만성 HCV 감염의 시그니처 세트의 대표 유전자

<309>

프로브 세트 ID	유전자 기호	유전자 명칭	GO 생물학적 과정
201642.at	IFNGR2	인터페론 감마 수용체 2	바이러스에 응답
202086.at	MX1	믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 1	바이러스에 응답
202430.s.at	PLSCR1	인지질 스캐램블라제 1	바이러스에 응답
203882.at	ISGF3G	인터페론 자극 전사 인자 3, 감마 48Kda	바이러스에 응답
204994.at	MX1	믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 2	바이러스에 응답
208436.s.at	IRF7	인터페론 조절 인자 7	호스트 면역 응답의 바이러스 유도, 바이러스에 응답
1553530.a.at	ITGB1	인테그린, 베타 1(피브로넥틴 수용체, 베타 폴리펩티드, 항원 Cd 29는 Mdf2, Msk12를 포함한다.)	세포 방어 응답
프로브 세트 ID	유전자 기호	유전자 명칭	GO 생물학적 과정
1553530.a.at	ITGB1	인테그린, 베타 1(피브로넥틴 수 용체, 베타 폴리펩티드, 항원 Cd 29는 Mdf2, Msk12를 포함한다.)	세포 방어 응답

1555832-s-at	KLF6	크루펠 라이크(Kruppel-Like) 인자 6	B세포 분화, 전사의 조절, DNA-의존
200959-at	FUS	융합(악성 지방육종의 T(12;16)에 포함)	면역 응답
201762-s-at	PSME2	프로테아솜(프로솜, 마크로페인)활성화 인자 서브유닛 2(Pa28 베타)	면역 응답
201786-s-at	ADAR	아데노신 데아미나제, Rna-특이	항균 체액성 응답(센수 척추 동물아문)
202086-at	MX1	믹소바이러스(인플루엔자 바이러스)내성 1, 인터페론 유도성 단백질 P78(마우스)///믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 1, 인터페론 유도성 단백질 P78(마우스)	면역 응답, 바이러스에 응답

<310> GO = 유전자 온톨로지

<311> **실시예 5: 14일간의 치료 기간에 걸친 VX-950에 의한 시그니처 세트의 정상화**

<312> VX-950을 투여시 유전자 발현 레벨이 건강한 피험자 레벨로 정상화하는 경향을 관찰할 수 있었다. 델타 발현 레벨을 \log_{10} 스케일로 나타낸 각 환자의 인터페론(IFN) 감수성 유전자(ISG) 발현 레벨의 평균비율로서 산출하였다(14일째 vs 0일째). 델타 바이러스량을 \log_{10} 스케일로 나타낸 각 환자의 바이러스량의 비율로서 산출하였다(0일째 vs 14일째). 건강한 피험자 레벨과의 상관관계를 VX-950 투여한지 5일 후에 건강한 피험자, 및 VX-950을 투여하기 이전, 7일, 14일 및 28일 후에 HCV 감염 환자에 대해서 측정하였다. 그 결과를 도 2에 나타낸다.

<313> **실시예 6: 호스트 항바이러스 유전자 카테고리의 유전자에 대한 인터페론의 농축**

<314> 유전자 발현 분석의 결과, HCV 감염 피험자에 있어서 바이러스 감염에 대한 호스트 응답에 관련된 유전자 온톨로지(GO) 카테고리의 발현량이 현저히 초과하는 것을 나타냈다. 또한, 공지의 인터페론 감수성 유전자(ISG)($p < 10^{-6}$)(p값은 기능 카테고리의 유전자의 농축이 랜덤할 가능성을 나타냄)에 대한 현저한 농축이 관찰되었다.

<315> **표 4: 호스트 항바이러스 GO카테고리에 풍부한 시그니처 세트:**

<316>

유전자 온톨로지 카테고리	p값	변화된 유전자 #	유전자집합의 유전자 #
면역 응답	3.4×10^{-7}	30	566
생물 자극에 응답	4.1×10^{-8}	36	705
자극에 응답	7.7×10^{-8}	50	1230
방어 응답	7.5×10^{-7}	31	620
페스트, 병원체 또는 기생충에 응답	1.3×10^{-4}	19	378
스트레스에 응답	1.0×10^{-5}	31	701
바이러스에 응답	4.5×10^{-4}	6	51

<317> 시그니처 세트의 그외 유전자는 호스트 면역 응답 기능에 맵되었고, 다른 열쇄 생물학적 기능은 항바이러스 방어 메커니즘의 호스트와 관련되었다. 예컨대, 기능에 맵된 유전자는 생리적 과정; 면역 응답; 방어 응답; 생물 자극에 대한 응답; 외부 자극에 의한 응답; 자극에 대한 응답; 외부 생물 자극에 대한 응답; 스트레스에 대한 응답; 페스트, 병원체 또는 기생충에 대한 응답; 바이러스에 대한 응답에 관한 것이었다.

<318> **실시예 7: 혈장 HCV RNA 레벨의 저감과의 투여전 IFN 감수성 유전자의 발현 레벨의 상관관계**

<319> 표 5는 VX-950 투여 이전에 개선 응답자 및 비개선 응답자 사이의 IFN 감수성 유전자(ISG) 발현 레벨의 비율(비개선 응답자의 발현 레벨에 대한 개선 응답자의 발현 레벨의 비율)을 나타낸다. 투여전 이들 유전자의 발현 레

벨은 혈장 HCV RNA 감소와 상관관계를 갖는다.

표 5: 개선 응답자와 기타 사이의 ISG 레벨의 비율:

에피매트릭스 프로브셋 ID	유전자 명칭	유전자 기호	GO 생물학적 과정 설명	비율
203153-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 1	IFIT1	면역 응답	8.57
204439-at	인터페론 유도 단백질 44 라이크	IFI44L	---	4.17
213797-at	라디칼 S-아데노실 메티오닌 도메인 포함 2	RSAD2	---	4.11
226757-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 2	IFIT2	면역 응답	3.48
204747-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 3	IFIT3	면역 응답	2.91
206332-s-at	인터페론, 감마 유도성 단백질 16	IFI16	면역 응답, DNA-의존 성 전사 조절	2.79
208966-x-at	인터페론, 감마 유도성 단백질 16	IFI16	면역 응답, DNA-의존 성 전사 조절	2.75
214453-s-at	인터페론 유도 단백질 44	IFI44	면역 응답	2.73
217502-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 2	IFIT2	면역 응답	2.73
203595-s-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 5	IFIT5	면역 응답	2.68
229450-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 3	IFIT3	면역 응답	2.46
208965-s-at	인터페론, 감마 유도성 단백질 16	IFI16	면역 응답, DNA-의존 성 전사 조절	2.45
203596-s-at	테트라트리코펩티드 반복배열을 가진 인터페론 유도 단백질 5	IFIT5	면역 응답	1.69
202446-s-at	인지질 스크램블라제 1	PLSCR1	바이러스에 응답, 인지 질 스크램블링	1.42
202086-at	믹소바이러스(인플루엔자 바이러스) 내성 1	MX1	면역 응답, 시그널 변 환	1.39
202411-at	인터페론, 알파 유도성 단백질 27	IFI27	면역 응답	1.16
209417-s-at	인터페론 유도 단백질 35	IFI35	면역 응답	1.11
201601-x-at	인터페론 유도 막관통 단백질 1(9-27)	IFITM1	면역 응답, 세포증식의 네가티브 조절	1.01
212203-x-at	인터페론 유도 막관통 단백질 3(1-8U)	IFITM3	면역 응답	1.01
201422-at	인터페론, 감마 유도성 단백질 30	IFI30	면역 응답	0.93
214022-s-at	인터페론 유도 막관통 단백질 1(9-27)	IFITM1	면역 응답, 세포증식의 네가티브 조절	0.93
201315-x-at	인터페론 유도 막관통 단백질 2(1-8D)	IFITM2	면역 응답	0.82

실시예 8: 혈장 HCV RNA 레벨의 저감과 유진된 인터페론 감수성 유전자의 레벨과의 상관관계

HCV 감염된 개선 응답자 및 비개선 응답자에 있어서 VX-950 투여전 및 투여한 후 14일째에 선택한 인터페론 감수성 유전자(ISG)의 발현 레벨을 측정하였다. ISG 발현 레벨의 평균 비율(투여 14일째(d14) vs 투여 전(d0))을 도 3a에 나타낸다. 2개의 군 사이의 유지된 ISG의 발현 레벨에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, 여기서 개선 응답자는 유지된 ISG 발현 레벨을 가졌다. 각 군 내에서 이상적인 유전자를 열거한다. 이렇게 하여, 빠르면 14일 후에, 14일째의 ISG의 발현 레벨에 대해 베이스라인을 비교함으로써 VX-950 투여 성과를 잠재적으로 예측할 수 있다.

도 3b는 5명의 개선 응답자(최좌측 바) 및 16명의 비개선 응답자에 있어서, 0일째와 14일째까지의 발현 레벨의 변화 및 HCV 바이러스량의 변화를 비교하였다. 상기 5명의 개선 응답자는 14일째에는 검지불가능한 HCV RNA를 갖고, 그 발현 레벨이 극소 변화에 나타난 바와 같이 유지된 레벨의 IFN 감수성 유전자(ISG)를 가졌다.

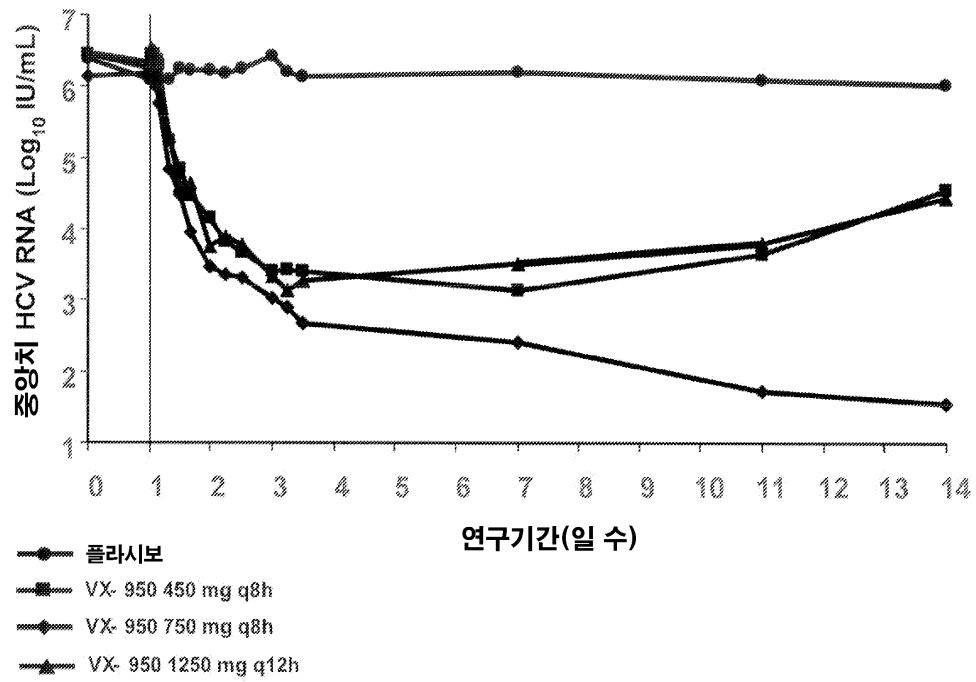
- <325> 도 3c는 애피메트릭스 유전자칩의 정량적 실시간 PCR 확인 결과를 나타낸다. 도 3b에서는 각각의 군에 대한 특이 ISG의 유전자 발현 조절을 나타낸다(좌상단 패널은 개선 응답자에 대한 결과를 나타내고, 우상단 및 하단 패널은 비개선 응답자에 대한 결과이다). 전체적 경향은 유전자칩 프로파일링 데이터로부터 확인된다. 또한, 개선 응답자와 비개선 응답자 사이에는 개개의 유전자 레벨의 발현 차이(예컨대, GIP2, PLSCR)가 있다.
- <326> 이들 결과로부터, VX-950을 투여 도중에 말초혈 중에서 인터페론 유도 유전자의 레벨이 유지된 것은 최상의 항바이러스 응답과 연관되었음을 알 수 있다.
- <327> **실시예 9: 특이 HCV 하위군의 시그니처 세트**
- <328> 표 2에 나타난 시그니처 세트는 언슈퍼바이즈드 클러스터링(unsupervised Clustering) 방법을 이용하여 선형적 편견없이 만성 HCV 감염된 피험자의 개체군으로부터 얻었다. 선택된 군의 시그니처 세트를 상술한 방법에 기초하여 제조하였다. 예컨대, 시그니처 세트를 HCV 감염 피험자의 소정의 하위군, 예컨대 남성, 여성, HCV 유전자형 1, 2 또는 3, 특히 연령층, 인종, 이전의 치료에 대한 반응이 좋았거나 또는 나빴던 피험자, 이전에 특수 치료를 받았던 피험자, HCV 감염에 대한 치료를 아직까지 받아본 적이 없는 피험자, 다른 바이러스(예컨대, B형 간염 및/또는 HIV)와 공감염되어있는 것으로 진단된 적이 있는 피험자 등에 대해 생성할 수 있다.
- <329> 이러한 분석으로부터 얻어진 정보를 여기에 기재된 바와 같이 활용할 수 있다.
- <330> 본 발명의 다수의 실시형태에 대해서 설명하였다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않는 범위에서 각종의 변형이 행해질 수 있는 것은 물론이다. 따라서, 하기 청구항의 범위 내에서 다른 실시형태가 있다.

도면의 간단한 설명

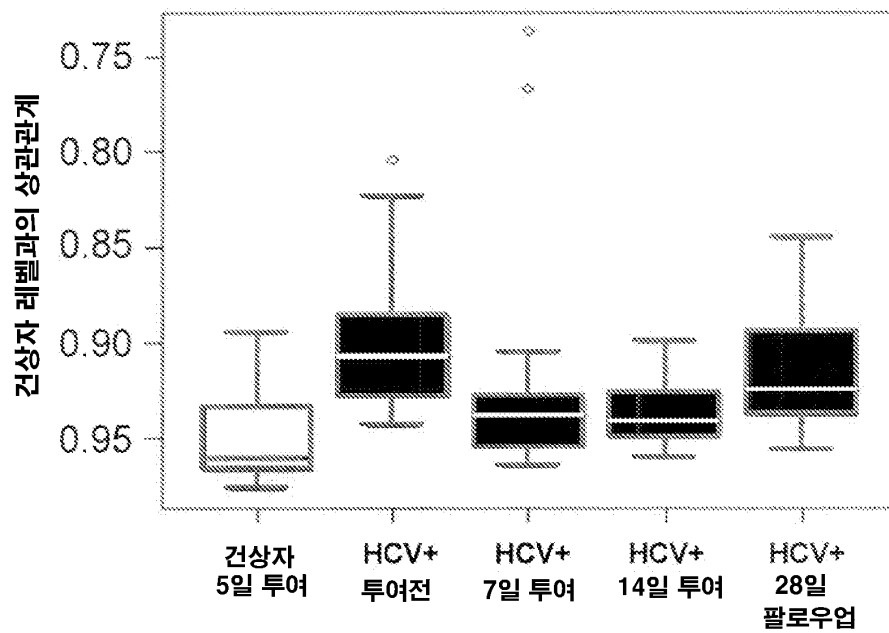
- <137> 도 1은 HCV 감염된 환자의 VX-950 또는 플라세보 대조군으로 치료후 시간(x축)에 대한 중앙치 HCV RAN 레벨(y축)을 나타내는 선그래프이다.
- <138> 도 2는 건강한 피험자의 유전자 발현 레벨과 시간에 따른 VX-950을 투여한 환자의 상관관계를 도시하는 그래프이다.
- <139> 도 3a, 3b 및 3c는 IFN 감수성 유전자(ISG) 레벨의 유지와 혈장 HCV RAN 레벨 사이의 상관관계를 나타낸다. 도 3a는 IFN 유도 유전자 발현 레벨의 평균비율(14일 vs. 투여전)을 나타낸다. ISG의 유지 발현 레벨에서는 통계적으로 현저한 차이가 있다. 도 3b는 14일에 HCV RNA를 검출할 수 없는 5명의 개선 응답자의 유지된 ISG 레벨을 나타낸다. 도 3c는 애피메트릭스(Affymetrix) 유전자칩 결과물의 정량적 실시간 PCR 확인을 나타낸다. 도 3b에 3개의 군의 각각에 대한 특정 ISG의 유전자 발현 조절을 나타낸다(좌측 상단 패널은 개선 응답자에 대한 결과를 나타내고, 우측 상단 및 하단 패널은 비개선 응답자에 대한 결과를 나타냄).

도면

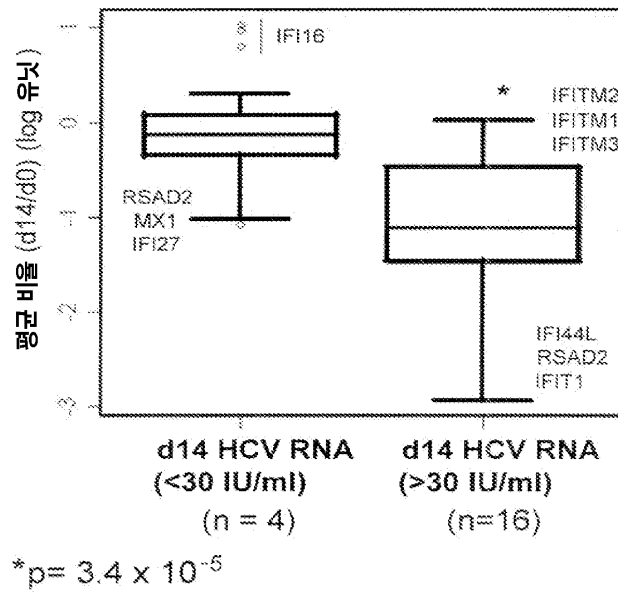
도면1



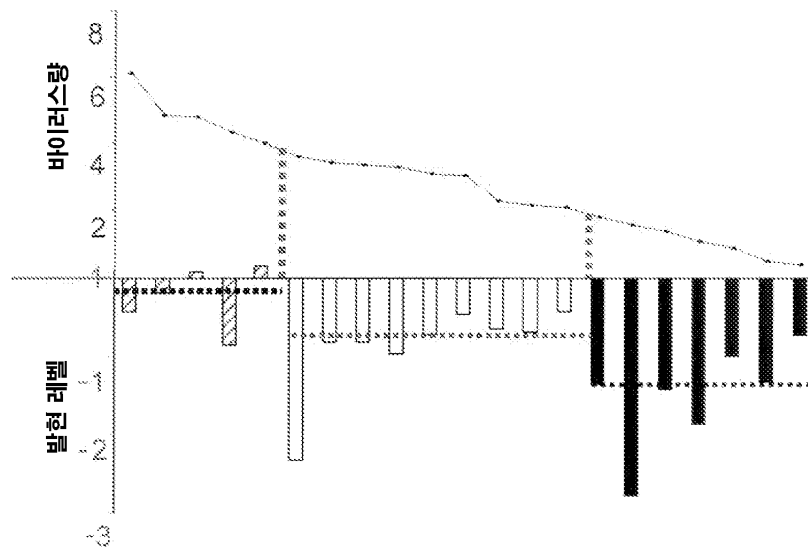
도면2



도면3a



도면3b



도면3c

