



(51) МПК

C12Q 1/68 (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)*C07K 16/24* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009125616/10, 06.12.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.12.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.12.2006 US 60/873,008;

16.04.2007 US 60/907,762;

16.04.2007 US 60/907,767;

03.05.2007 US 60/924,219;

03.05.2007 US 60/924,220;

21.05.2007 US 60/924,584;

19.09.2007 US 60/960,187;

05.11.2007 US 60/996,176;

05.11.2007 US 60/996,174;

06.11.2007 US 60/996,219;

(см. прод.)

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2011 Бюл. № 21

(45) Опубликовано: 27.08.2014 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US20060177814 A1, 10.08.2006. WO2006020899 A1, 23.02.2006. RU 2223115 C2, 10.02.2004

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 06.07.2009

(86) Заявка РСТ:
US 2007/024947 (06.12.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/070137 (12.06.2008)Адрес для переписки:
105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

Ихон ЯО (US),

Бахиджа ДЖАЛЛАЛ (US),

Рикардо ЧИБОТТИ (US),

Антони КОЙЛ (US),

Питер КИНЕР (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕДИММУН, ЛЛК (US)

(54) ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА

(57) Реферат:

Изобретение относится к иммунологии. Предложены варианты применения вариантов набора генов (фармакодинамических (ФД) маркеров) с повышенной регуляцией экспрессии или действия, индуцируемых интерфероном альфа

(ИФН α). Описаны варианты способа идентификации пациентов для получения MEDI-545 по обнаружению таких профилей экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров. Использование изобретения обеспечивает

распознавание тех пациентов, для которых лечение нейтрализующим антителом MEDI-545 может быть действительно эффективным, что

может найти применение в медицине. 7 н. и 3 з.п. ф.-лы, 90 ил., 33 табл., 22 пр.

(30) (продолжение):

06.12.2007 60/996,820 US;

06.12.2007 PCT/US2007/024941 US

R U 2 5 2 7 0 6 8 C 2

R U 2 5 2 7 0 6 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C12Q 1/68 (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)*C07K 16/24* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009125616/10, 06.12.2007**(24) Effective date for property rights:
06.12.2007

Priority:

(30) Convention priority:

06.12.2006 US 60/873,008;**16.04.2007 US 60/907,762;****16.04.2007 US 60/907,767;****03.05.2007 US 60/924,219;****03.05.2007 US 60/924,220;****21.05.2007 US 60/924,584;****19.09.2007 US 60/960,187;****05.11.2007 US 60/996,176;****05.11.2007 US 60/996,174;****06.11.2007 US 60/996,219;**

(to be continued)

(43) Application published: **27.07.2011 Bull. № 21**(45) Date of publication: **27.08.2014 Bull. № 24**(85) Commencement of national phase: **06.07.2009**(86) PCT application:
US 2007/024947 (06.12.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/070137 (12.06.2008)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"**

(72) Inventor(s):

Ikhon JaO (US),**Bakhidzha DZhALLAL (US),****Rikardo ChIBOTTI (US),****Antoni KOJL (US),****Piter KINER (US)**

(73) Proprietor(s):

MEDIMMUN, LLK (US)**(54) PHARMACODYNAMIC MARKERS, INDUCED BY ALPHA INTERFERON**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to immunology.

Claimed are versions of applying versions of sets of genes (pharmacodynamic (PD) markers) with increased regulation of expression or action, induced by alpha interferon (α IFN). Described are versions of method of identifying patients for obtaining MEDI-545 by

identification of such profiles of expression of α IFN-induced FD markers.

EFFECT: application of invention ensures identification of patients, for which treatment with neutralising antibody MEDI-545 can be really effective, which can be applied in medicine.

10 cl, 90 dwg, 33 tbl, 22 ex

(30) Convention priority:

06.12.2007 60/996,820 US;

R U 2 5 2 7 0 6 8 C 2

R U 2 5 2 7 0 6 8 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к фармакодинамическим (ФД) маркерам, индуцируемым интерфероном альфа (ИФНа), зондам и наборам, которые выявляют ФД маркеры, а также к способам их применения.

5 Предпосылки создания изобретения

Настоящее изобретение включает ФД маркеры, индуцируемые ИФНа. ФД маркеры могут применяться в способах лечения пациентов терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФНа, способах идентификации пациентов в качестве кандидатов для применения терапевтического агента, который связывает и модулирует действие ИФНа, способах диагностирования у пациента расстройства, связанного с повышенными уровнями ИФНа, способах мониторинга прогрессирования заболевания у пациента, получающего лечение терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФНа, и способах идентификации перспективных лекарственных средств для лечения ИФНа-опосредованных расстройств.

15 Краткое описание изобретения

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения описан способ идентификации пациента в качестве кандидата для лечения терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФНа. В образце, взятом у пациента, выявляют наличие или отсутствие профиля экспрессии ИФНа-индуцируемых ФД маркеров.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описан способ лечения пациента с заболеванием или расстройством, опосредованным ИФН первого типа (ИФН I типа) или ИФНа. Агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФНа, вводят пациенту. Агент нейтрализует у пациента профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа.

В еще одном из вариантов осуществления настоящего изобретения описан способ лечения аутоиммунного заболевания пациента, у которого проявляется умеренный или выраженный ИФН I типа или ИФНа ФД маркерный профиль. Агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФНа, вводят пациенту. Агент нейтрализует у пациента профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу нейтрализации у пациента, нуждающегося в этом, профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа. Агент, который при введении пациенту связывает и нейтрализует действие ИФН I типа или ИФНа, вводят пациенту. Агент нейтрализует у пациента профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения описан способ диагностики у пациента расстройства, связанного с повышенными уровнями ИФНа. Наличие или отсутствие профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, устанавливают в образце, взятом у пациента.

В еще одном из вариантов осуществления настоящего изобретения описан способ мониторинга прогрессирования заболевания у пациента, которого лечат терапевтическим агентом, связывающим и модулирующим действие ИФНа. Первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, получают в первом образце, взятом у пациента. Терапевтический агент, который связывает и модулирует действие ИФНа, вводят пациенту. Второй профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, получают во втором образце, взятом у пациента. Сравнивают первый и второй профили экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа.

В еще одном из вариантов осуществления настоящего изобретения описан способ

идентификации перспективного терапевтического средства для лечения ИФН α -опосредованных расстройств. Клетки, включающие профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , приводят в соприкосновение с агентом. Выявляют в клетках наличие или отсутствие изменения в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α .

Другой вариант осуществления настоящего изобретения включает набор зондов.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения включает набор, содержащий зонды.

В еще одном из вариантов осуществления настоящего изобретения описан способ выявления действия ИФН в образце. Клетки, включающие полинуклеотидную последовательность, представляющую репортерный ген под контролем ИФН-стимулирующего ответ элемента, инкубируют с образцом. Выявляют экспрессию репортерного гена.

Краткое описание фигур

Фиг.1. Анализ методом количественной ПЦР TaqMan экспрессии гена IFI44 в цельной крови здоровых доноров, простимулированной ИФН α .

Фиг.2. Анализ методом количественной ПЦР TaqMan экспрессии гена IRF2 в цельной крови здоровых доноров, простимулированной ИФН α .

Фиг.3. Анализ методом количественной ПЦР TaqMan экспрессии гена RSAD2 в цельной крови здоровых доноров, простимулированной ИФН α .

Фиг.4. Анализ методом количественной ПЦР TaqMan экспрессии гена G1P3 в цельной крови здоровых доноров, простимулированной ИФН α .

Фиг.5. Анализ методом количественной ПЦР TaqMan экспрессии гена HERC5 в цельной крови здоровых доноров, простимулированной ИФН α .

Фиг.6. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена RAB8B, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.7. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена IRF7, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.8. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена MARCKS, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.9. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена IL6ST, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.10. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена LybE, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.11. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена IFIT3, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.12. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена IFIT1, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.13. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена HERC5, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.14. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена OAS1, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.15. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена OAS3, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.16. Нейтрализация продуктом MEDI-545 экспрессии гена RSAD2, индуцированной ИФН- α , в цельной крови здоровых доноров.

Фиг.17. Стимуляция ex vivo цельной крови идентифицирует гены, индуцируемые ИФН типа I.

Фиг.18. Нейтрализация продуктом MEDI-545 25 генов, наиболее индуцируемых ИФН I типа, в цельной крови отдельных пациентов с волчанкой.

Фиг.19. Heatmap целевой модуляции и схема анализа главных компонентов (АГК) с применением индуцируемых ИФН I типа зондов, обладающих самой повышенной регуляцией в цельной крови пациента 1541 до и после лечения антителом MEDI-545.

Фиг.20. Heatmap целевой модуляции и схема анализа главных компонентов (АГК), основанные на 25 генах, индуцируемых ИФН I типа, с наиболее повышенной регуляцией в цельной крови пациента 1449 до и после применения антитела MEDI-545.

Фиг.21. Heatmap целевой модуляции по расчетам 165 генов, индуцируемых ИФН I типа, с повышенной регуляцией в цельной крови пациента, обработанного 0,3 мг/кг антитела MEDI-545.

Фиг.22. Анализ главных компонентов (АГК) с применением 169 зондов устанавливает, что 24/35 больных с СКВ, индуцируемой ИФН I типа, обладают статистически значимой формой колебаний ИФН I типа в цельной крови.

Фиг.23. Антитело MEDI-545 нейтрализует 25 индуцируемых ИФН I типа зондов с наиболее повышенной регуляцией у пациентов с волчанкой. Целевую нейтрализацию 25 ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа, с самой повышенной регуляцией генов измеряют на 1, 4, 7, 14 и 28 сутки для каждого пациента. Дозы находятся в диапазоне от 0 (плацебо) до 3 мг/кг MEDI-545.

Фиг.24. Антитело MEDI-545 нейтрализует 25 индуцируемых ИФН I типа зондов с самой повышенной регуляцией у пациентов с волчанкой. Целевую нейтрализацию топовых 25 ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа, с самой повышенной регуляцией генов измеряют на 1, 4, 7, 14 и 28 сутки для каждого пациента. Дозы находятся в диапазоне от 0 (плацебо) до 30 мг/кг MEDI-545.

Фиг.25а и б. Heatmap (а) и АГК (б), показывающие нейтрализацию топовых 25 зондов, индуцируемых ИФН I типа, в цельной крови пациента с СКВ, которому вводили 30 мг/кг MEDI-545 на 0, 1, 4, 7 и 14 сутки после дозирования.

Фиг.26а и б. АГК график пациентов с волчанкой до (а) и после (б) дозирования контроля плацебо показывают, что нет тенденции к изменению генной кривой, индуцируемой ИФН I типа. 25 наборов генных зондов, индуцируемых ИФН I типа, с самой повышенной регуляцией используют для проведения анализа АГК.

Фиг.27. Повышена регуляция подтипов ИФН α I типа в цельной крови отдельных пациентов с волчанкой.

Фиг.28. Распределение стандартного кратного изменения топовых 25 зондов, индуцируемых ИФН I типа, в цельной крови отдельных пациентов с волчанкой.

Фиг.29а-в. В тесте попарного ранжирования кратности изменения установили, что антитело MEDI-545 нейтрализует гены ИФН I типа в клиническом исследовании. Самые нейтрализованные гены показаны для (а) пациентов СКВ с характеристикой гена ИФН I типа на 14 сутки после применения антитела MEDI-545; (б) пациенты с СКВ, не имеющие признака гена ИФН I типа через 14 суток после применения антитела MEDI-545; и (в) пациенты с СКВ на 14 сутки после применения плацебо. Отмеченные желтым цветом признаки генов ИФН I типа определены в качестве имеющих.

Фиг.30. Иерархическое кластерирование 1384 зондов показывает, что они по-разному регулируются ИФН α подтипами, ИФН β , ИФН γ и ФНО α в простимулированной *ex vivo* цельной крови. Каждая линия соответствует одному набору зондов, а каждая колонка соответствует отдельному образцу. Длины разветвлений показывают корреляцию, с которой наборы зондов/образцы соединены, причем более длинные ветки показывают более слабую корреляцию. Цвет означает уровень относительной

экспрессии отдельных наборов генов по сравнению со стандартной экспрессией контролей, не подвергавшихся воздействию. Красный цвет означает повышенную регуляцию по сравнению с контролем; зеленый цвет означает пониженную регуляцию по сравнению с контролем; черный цвет означает отсутствие изменений.

5 Фиг.31а-31б. (а). Иерархическое кластерирование относительной экспрессии 25 наборов индуцируемых ИФН I типа генов, которые сверхэкспрессируются в цельной крови *ex vivo* при исследовании различных ИФН α подтипов, ИФН β , ИФН γ и ФНО α . (б). Heatmap относительной экспрессии тех же 25 наборов генов по сравнению с контролем без обработки в кератиноцитах *ex vivo* при исследовании ИФН α 2а, ИФН β ,
10 ИФН γ и ФНО α . Красный цвет означает повышенную регуляцию генной экспрессии относительно контроля, не подвергнувшегося обработке, зеленый цвет означает пониженную регуляцию генной экспрессии относительно контроля, не подвергнувшегося обработке, черный цвет означает отсутствие существенного изменения в генной экспрессии испытуемых образцов относительно контроля.

15 Фиг.32а-32в. Сверхэкспрессия распределения стандартного (а) и среднего (б) кратного изменения 25 индуцируемых ИФН I типа зондов установлена в 26 парах образцов поврежденной кожи, сравниваемых с образцами неповрежденной кожи. (в) в результате усреднения стандартного и среднего кратного изменения для 25 индуцируемых ИФН I типа зондов установлена сверхэкспрессия в 26 парах образцов поврежденной кожи и
20 неповрежденной кожи.

Фиг.33а-33г. Относительная экспрессия отдельных индуцируемых ИФН I типа генов ((а) HPSE, (б) OASL и (в) HERC6) и генов, не индуцируемых ИФН ((г) SERPINB4), на поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей и неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей у больных псориазом на основании данных по
25 микроматрицам. Кратное изменение этих генов в поврежденной коже сравнивают с генами парного образца неповрежденной кожи, хотя неповрежденную кожу сравнивают со стандартом 21 контроля нормальной кожи. Величина j_9 для HPSE, OASL, HERC6 и SERPINB4 представляет сравнение между нормальной кожей и неповрежденной кожей, между поврежденной кожей и нормальной кожей (представлены парами): 0,468, <0,00001;
30 0,376, <0,00001; 0,03, <0,00001; 0,0002, <0,00001.

Фиг.34а-34б. (а) Иерархическое кластерирование всех профилированных от больных псориазом (21 нормальный (синий линии) 26 парных образцов неповрежденной кожи (черные линии) и поврежденной кожи (красные линии) от 24 больных псориазом и 3 образцов поврежденной кожи (красные линии) от 3 больных псориазом, у которых
35 парные образцы неповрежденной кожи не дают достаточного количества кРНК для гибридизации или сканируемого выравнивания, имеют коэффициенты масштабирования, которые более чем в три раза превышают стандарт), используя 164 индуцируемых ИФН I типа наборов генов с повышенной регуляцией в поврежденной коже по сравнению с данными у большей части неповрежденной кожи. Каждая линия соответствует одному набору зондов, причем каждая колонка соответствует одному образцу. Длины разветвлений показывают степень корреляции, с которой образцы соединены, причем более длинные ответвления показывают более слабую корреляцию. Цвет означает уровень относительной экспрессии отдельных наборов генов по сравнению со стандартной экспрессией 21 нормального образца. Красный цвет означает повышенную регуляцию по сравнению с контролем; зеленый цвет означает пониженную регуляцию по сравнению с контролем, (б) АГК всех образцов больных псориазом
40 профилированных по 164 повышенной регуляции ИФН I типа-индуцируемых зондов, установленных в поврежденной коже по сравнению с данными у большинства парных

образцов неповрежденной кожи. (АГК подсчитывают и данные визуализируют в продукте компании Spotfire). Каждый кружок представляет один образец (синие кружки= нормальная кожа; черные кружки=кожа без повреждений; красные кружки= поврежденная кожа).

5 Фиг.35. Сверхэкспрессия выбранных индуцируемых ИФН I типа генов в 18 парах поврежденной и неповрежденной кожи от 18 больных псориазом, основанная на анализе taqMan кРВ-ПЦР, используя BioMark™ 48.48 динамическую систему фирмы Fluidigm.

10 Фиг.36а-36б. Корреляция коэффициента распределения сверхэкспрессированных генов в кожных повреждениях пациентов с псориазом между результатами taqMan и результатами выравнивания. Гены группируют, основываясь на коэффициенте корреляции между результатом количественной РВ-ПЦР TaqMan и измерений по микроматрицам, (а) корреляция коэффициента распределения всех 40 генов с повышенной регуляцией в кожных повреждениях, которые подтверждаются с помощью 15 количественной РВ-ПЦР TaqMan; (б) корреляция коэффициента распределения 29 индуцируемых ИФН-генов.

Фиг.37а-37г. Сравнение taqMan кРВ-ПЦР анализа, используя BioMark™ 48.48 динамическую систему и результаты генного чипа Affymetrix® для выбранных генов ISG15 и MX1, индуцируемых ИФН I типа.

20 Фиг.38. Подтверждение с помощью TaqMan кРВ-ПЦР результатов сверхэкспрессии генов IFI27 и CXCL10, индуцируемых ИФН I типа, полученных с помощью генного чипа Affymetrix®.

Фиг.39а-39е. Стимулирование ex vivo нормальных кератиноцитов лейкоцитарным ИФН и ИФН α 2а и доза-зависимая нейтрализация индуцируемых ИФН I типа генов с 25 помощью ИФН α антитела, (а) нейтрализация сверхэкспрессии гена ISG15 в ответ на 350 МЕд/мл ИФН α 2а, (б) нейтрализация сверхэкспрессии гена ISG15 в ответ на 150 МЕд/мл лейкоцитарного ИФН, (в) нейтрализация сверхэкспрессии гена USP18 в ответ на 350 МЕд/мл ИФН α 2а, (г) нейтрализация сверхэкспрессии гена USP18 в ответ на 150 МЕд/мл лейкоцитарного ИФН, (д) нейтрализация сверхэкспрессии гена IFIT2 в ответ 30 на 350 МЕд/мл ИФН α 2а, и (е) нейтрализация сверхэкспрессии гена IFIT2 в ответ на 150 МЕд/мл лейкоцитарного ИФН. Кривую титрования каждой дозы получают по результатам трех повторов. Сверхэкспрессию отдельных генов без ИФН α антитела нормализуют до 1.

Фиг.40а-40в. Относительная экспрессия и РНК и средние кратные изменения ИФН 35 I типа α подтипов (фиг.40а), других представителей интерферонов типа I (фиг.40б), и ИФН α рецепторов (фиг.40в) в кожных повреждениях (КП) или в коже без повреждений (КБП) по сравнению с кожей здорового нормального контрольного субъекта (ЗНК). Стандартные и относительные уровни иРНК указанных цитокинов и их рецепторов в 40 нормальной коже двух здоровых доноров были масштабированы до 1, основываясь на исследованиях taqMan кРВ-ПЦР, используя матричные карты TaqMan низкой плотности (TaqMan low density - TLDA) от фирмы Applied Biosciences. Красный цвет: относительное кратное изменение иРНК в неповрежденной коже по сравнению с 45 нормальной кожей; синий цвет: относительное кратное изменение иРНК в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Величины р для сверхэкспрессии указанных отдельных генов в неповрежденной коже или в поврежденной коже по сравнению со здоровой нормальной кожей (перечислены попарно) следующие: ИФН α 1, 0,303, <0,001; ИФН α 2, 0,389, 0,072; ИФН α 5, <0,001, 0,002; ИФН α 6, 0,664, 0,093; ИФН α 7, 0,586, 0,077; ИФН α 8, 0,430, 0,049; ИФН α 14, 0,224, 0,049;

ИФН α 17, 0,552, 0,0203; ИФН α 21, 0,113, 0,003; ИФН β , 0,255, 0,022; ИФН κ , 0,03, <0,001; ИФН ω , 0,516, 0,049; ИФНAR1, 0,192, <0,001; ИФНAR2, <0,001, <0,001, соответственно.

5 Фиг.41. Относительная экспрессия иРНК и средние кратные изменения рецепторов ИФН γ , ФНО α и ИФН γ в поврежденной коже (ПК) или неповрежденной коже (НК) по сравнению с кожей от здоровых нормальных контролей (ЗНК). Средние величины относительных уровней иРНК цитокинов и их рецепторов в нормальной коже двух здоровых доноров были масштабированы до 1, основываясь на исследованиях taqMan кВР-ПЦР, используя TLDA от фирмы Applied Biosciences. Черный цвет: относительное кратное изменение иРНК в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей; 10 красный цвет: относительное кратное изменение иРНК в поврежденной коже по сравнению с нормальной кожей. Величины p по экспрессии отдельных генов в неповрежденной коже или в поврежденной коже по сравнению с нормальной здоровой кожей (представлены попарно) следующие: ИФН γ , 0,02, <0,001; ИФНGR1, <0,001, <0,001; ИФНGR2, <0,001, <0,001; ФНО α , <0,001, <0,001, соответственно.

15 Фиг.42. Диаграмма Венна, иллюстрирующая и число наборов зондов, которые изменены под действием ИФН I типа, ИФН γ и ФНО α во время стимуляции *ex vivo*, и наборы зондов, которые изменены в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Красные номера: наборы зондов, которые показывают повышенную экспрессию при обработке цитокином, или сравнения с исходным уровнем 20 неповрежденной кожи; зеленые номера: наборы зондов, которые показывают пониженную экспрессию при обработке цитокином или сравнении с исходным уровнем неповрежденной кожи. Пресекающиеся области представляют наборы зондов, которые являются общими для обоих сравнений.

Фиг.43а и 43б. Совместная экспрессия генов, индуцируемых ИФН I типа, тип-II ИФН 25 и ФНО, в поврежденной/неповрежденной коже пациентов с псориазом, основанная на результатах генного чипа Affymetrix genechip®. ИФН I типа, тип-II ИФН и ФНО α индуцируемые гены были отобраны, основываясь на экспериментах по стимулированию *ex vivo* (примеры 10 и 16). Набор зондов по меньшей мере с двухкратным изменением в поврежденной коже относительно неповрежденной расценивается в качестве 30 сверхэкспрессируемого. (а) число ИФН I типа, ИФН α и ФНО α индуцируемых генов с повышенной регуляцией в поврежденной коже показывает строгую корреляцию. (б) число ИФН I типа, ИФН α и ФНО α индуцируемых генов в поврежденной коже существенно отличается при попарных сопоставлениях.

Фиг.44. Иммуногистохимический анализ образцов биопсии из кожи больных 35 псориазом, неповрежденной кожи и кожи здоровых доноров. VDCA2 является специфическим маркером для клеточных инфильтратов pDC, которые содержатся в большем количестве в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей и полностью отсутствуют в нормальной коже. CD83 является маркером для mDC, CD4 присутствует на Т-клетках и дендритных клетках. Окрашивание белка STAT1 наблюдают 40 в эпидермисе поврежденной кожи (и в ядре, и в цитоплазме) и в кожных одноядерных воспалительных клетках, но не в коже без повреждений и не в здоровой коже. Повышение белка ISG15 наблюдают в коже при псориазе и в меньшей степени в коже без повреждений, но не выявляют в здоровой коже.

Фиг.45. Диаграмма Венна, иллюстрирующая число наборов зондов, которые 45 показывают измененную экспрессию на уровне иРНК в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей или в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей у больных псориазом. Величины, заштрихованные красным, означают число наборов зондов с существенно повышенной регуляцией, хотя такие

величины, заштрихованные зеленым цветом, означают число наборов зондов с существенно пониженной регуляцией. Перекрывающаяся область представляет наборы зондов, общие для обоих сопоставлений.

5 Фиг.46. Графическое представление сигнального метаболического пути ИФН, который активируется в поврежденной коже больных псориазом. Визуализацию метаболического пути получают с помощью интегрального программного обеспечения GeneGo's MetaCore. Отдельные символы означают хорошо описанные белки или белковые комплексы. Стрелки, связывающие белки, представляют стимулирующее, ингибирующее или взаимодействующее действие белка на белок-мишень. Термометры, 10 находящиеся рядом с отдельными символами, представляют относительные уровни экспрессии (красный цвет означает сверхэкспрессию, зеленый цвет означает пониженную экспрессию) транскриптов, которые включают белок (или белковый комплекс) в определенном метаболическом пути.

Фиг.47а и 47б. Таблица представляет кратное изменение (fold change - fc; log₂ преобразование) и величину q (рассчитанную по FDR) топовых 100 наборов генов с 15 повышенной регуляцией в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей при псориазе. Также перечисленными являются log₂ трансформированные кратные изменения и величины q этих генов при сравнении неповрежденной кожи со здоровой нормальной кожей контролей. ИФН I типа индуцированные гены выделены жирным 20 шрифтом.

Фиг.48. Специфическое отделение поврежденной кожи от неповрежденной кожи и нормальной кожи - иерархическое кластерирование всех образцов, используя профили транскрипции всех генов на матрице целого генома (Affymetrix целый геном U133 plus v2.0 матрица).

25 Фиг.49. Набор зондов, идентифицированных в качестве индуцируемых ИФНа, по перекрыванию на фиг.42.

Фиг.50. Набор зондов, идентифицированных в качестве индуцируемых ИФНа, по перекрыванию на фиг.42.

30 Фиг.51. Набор зондов, идентифицированных в качестве индуцируемых ИФН I типа, по перекрыванию на фиг.42.

Фиг.52. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ, обработанных плацебо, для обнаружения pDC, mDC и Т-клеточных инфильтратов.

35 Фиг.53. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ, обработанных плацебо, для обнаружения HERC5, ISG15 и IP10 белков, белков, экспрессированных с индуцированными ИФН I типа генов.

Фиг.54. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений у пациентов с СКВ, обработанных 10 мг/кг MEDI-545, для выявления pDC, mDC и Т-клеточных инфильтратов.

40 Фиг.55. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ, обработанных продуктом MEDI-545 в количестве 10 мг/кг, для обнаружения HERC5, ISG15 и белков IP10, белков, экспрессированных с индуцируемых ИФН I типа генов.

45 Фиг.56. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ, обработанных антителом MEDI-545 в количестве 10 мг/кг, для обнаружения pDC, mDC и Т-клеточных инфильтратов.

Фиг.57. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ, обработанных продуктом MEDI-545 в количестве 10

мг/кг, для обнаружения HERC5, ISG15 и белков IP10, белков, экспрессированных с типа индуцируемых ИФН I типа генов.

Фиг.58а и 58б. Heatmap (а) и АГК (б), показывающие нейтрализацию топовых 25 ИФН I типа индуцируемых генов в биопсийном образце кожи пациента с СКВ, обработанного MEDI-545 в количестве 10 мг/кг на 0 сутки и 7 сутки после дозирования.

Фиг.59а-г. Выявление активности ИФН I и II типа в биоисследовании ИФН.

Фиг.60а и 60б. Выявление MEDI-545 (а) и MEDI-546 (б)-опосредованной нейтрализации действия ИФН α в биоисследовании ИФН.

Фиг.61. Выявление анти-ИФН α -опосредованной нейтрализации действия ИФН α в биоисследовании ИФН.

Фиг.62. Выявление анти-ИФН α -опосредованной нейтрализации действия ИФН α в биоисследовании ИФН.

Фиг.63. Выявление анти-ИФН α -опосредованной нейтрализации действия ИФН α в биоисследовании ИФН.

Фиг.64. Heatmap модуляции генной экспрессии в цельной крови здоровых доноров, простимулированных *ex vivo* ИФН α , ФНО α или ИФН α/β . Отрицательный контроль (ОК).

Фиг.65. Индуцируемые ИФН I типа гены содержатся среди генов с наиболее повышенной регуляцией в цельной крови пациентов с СКВ.

Фиг.66. Регуляция молекул иРНК ИФН γ , ИФН ω , ИФНAR1 и ИФНAR2 повышена в цельной крови пациентов с волчанкой.

Фиг.67. Heatmap показывает модулирование экспрессии гена в МКПК здорового донора *ex vivo*, простимулированную сывороткой пациентов с волчанкой.

Фиг.68а и 68б. (а) График АГК показывает пациентов с волчанкой, у которых имеется сильный/умеренный индуцируемый ИФН I типа показатель (примерно 66% в данной выборке) собрана вместе. (б) Таблица показывает 25 генов, использованных для анализа АГК.

Фиг.69. Подтверждение сверхэкспрессии отдельных индуцируемых ИФН I типа генов у пациентов с волчанкой, основанное на исследованиях *taqMan* КРВ-ПЦР (количественная реальное времени полимеразная цепная реакция), используя BioMark™ 48.48 динамический массив фирмы Fluidigm (массив с переменными границами).

Фиг.70а и 70б. (а) Способность четырех разных образцов сыворотки пациентов с СКВ индуцировать действие ИФН I типа в исследовании репортерного гена. (б) Число транскриптов, индуцированных по меньшей мере трехкратно в МКПК здорового человека каждым из четырех разных образцов сыворотки пациентов с СКВ после совместного инкубирования на протяжении 4 ч.

Фиг.71а и 71б. Большинство генов, нейтрализованных воздействием анти-ИФН α антителом через 4 ч после совместного инкубирования сыворотки пациента с СКВ и МКПК здорового человека, является ИФН I типа генами, хотя большинство генов, нейтрализованных анти-ИФН α антителом через 18 ч после совместного инкубирования сыворотки пациента с СКВ и МКПК здорового человека, не является ИФН I типа генами, что было показано (а) анализом heatmap и представлено (б) в виде гистограмм.

Фиг.72а и 71б. Представлены (а) ИФН I типа гены и (б) гены, не относящиеся к ИФН I типа генам, регуляция которых была повышена и нейтрализована анти-ИФН α антителом 18 ч после совместного инкубирования сыворотки пациента с СКВ и МКПК здорового человека, но регуляция которых не была повышена после 4 ч совместного инкубирования сыворотки пациента с СКВ и МКПК здорового человека.

Фиг.73. Представлены метаболические пути и клеточные процессы, нейтрализованные

анти-ИФН α антителом 18 ч после совместного инкубирования сыворотки пациента с СКВ и МКПК здорового человека.

Фиг.74а и 74б. Выявление (а) повышенных и (б) пониженных уровней специфических белков в сыворотке пациентов с волчанкой.

5 Фиг.75. Анализ QuantiGenePlex 1.0 ИФН-индуцируемых генов подписей в цельной крови 5 здоровых доноров, простимулированных 20 Ед/мл ИФН α 2b.

Фиг.76. Доза-зависимые изменения в геной экспрессии в крови одного здорового донора, после обработки множественными концентрациями ИФН α 2b.

10 Фиг.77. Выявление ИФН-индуцируемых транскриптов в образцах цельной крови субъектов с СКВ, сохраняемых в пробирках PAXgene, с выявляемой и не выявляемой активностью ИФН α в сыворотке.

Фиг.78. Корреляция между QuantiGenePlex и Fluidigm технологиями в образцах цельной крови субъектов с СКВ, сохраняемых в пробирках PAXgene.

15 Фиг.79. Продольное тестирование образцов СКВ после введения анти-ИФН α моноклонального антитела: сравнение QuantiGenePlex 2.0 и Fluidigm технологий.

Фиг.80. Типичный вариант heatmap, визуализирующий (в убывающем порядке) показатель сверхэкспрессии генов ИФН I типа; показатель сверхэкспрессии гранулоцитов; показатель пониженной экспрессии Т-клеток, показатель пониженной экспрессии НК-клеток и показатель пониженной экспрессии В-клеток в цельной крови 20 46 больных СКВ (показано красной линией около heatmap) по сравнению с цельной кровью от 24 здоровых доноров (показано синей линией около heatmap) ИФН = интерферон; СКВ = системная красная волчанка.

Фиг.81а-81в. Гены, индуцируемые ИФН I типа, в цельной крови пациентов с СКВ могут применяться для разделения пациентов с СКВ с признаком генов ИФН I типа и 25 здоровых нормальных контролей. (а) Трехмерная диаграмма АГК цельной крови 46 образцов от пациентов с СКВ, используя 114 индуцируемых ИФН I типа зондов, показывает повышенную регуляцию в цельной крови пациентов с СКВ по сравнению с соответствующим показателем от 24 здоровых доноров. (б) Диаграмма АГК цельной крови от 54 пациентов с СКВ в предстоящем исследовании, используя набор 114 30 индуцируемых ИФН I типа генов с повышенной регуляцией, подтверждает сверхэкспрессию генов ИФН I типа у пациентов с СКВ. (в) График АГК цельной крови от 100 образцов СКВ в настоящем и последующих исследованиях с применением панели из 21 индуцируемого ИФН I типа гена с повышенной регуляцией у пациентов с СКВ по сравнению с 24 здоровыми донорами. Каждая точка представляет один образец 35 (синие точки - здоровые субъекты; красные точки - пациенты с СКВ). ИФН = интерферон; АГК = анализ главных компонент; СКВ = системная красная волчанка.

Фиг.82. Относительная экспрессия молекул иРНК и средние кратные изменения (горизонтальные гистограммы) рецепторов ФНО- α , ИФН- γ и ИФН- γ -рецепторов в 40 цельной крови пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми контрольными субъектами ($P < 0,05$ для всех). Средние величины относительных уровней иРНК указанных цитокинов и их рецепторов в цельной крови 24 здоровых доноров были масштабированы до 1, основываясь на исследованиях taqMan кРВ-ПЦР. ИФН = интерферон; КРВ-ПЦР = количественная реальное времени транскриптазная полимеразная цепная реакция; СКВ = системная красная волчанка; ФНО = фактор некроза опухоли.

45 Фиг.83а-83в. TaqMan кРВ-ПЦР подтверждает сверхэкспрессию ИФН I типа - индуцируемых генов в цельной крови пациентов с СКВ. (а) Относительные кратные изменения 15 индуцируемых ИФН I типа генов (в общем обозначаемых 1-15) у пациентов с СКВ сравнивают со здоровыми донорами ($p < 0,05$ для всех). Средние значения

относительных уровней иРНК генов в объединенной РНК от 24 здоровых доноров были масштабированы до 1, основываясь на исследованиях taqMan кВР-ПЦР.

Горизонтальные линии представляют среднее кратное изменение. (б и в) Оценка TaqMan кРВ-ПЦР сверхэкспрессии панели из 21 гена индуцированных ИФН I типа генов в 5 цельной крови пациентов с СКВ методом определения, применимым для выравнивания целого генома. Относительная сверхэкспрессия 21 гена, индуцируемого ИФН I типа, у двух пациентов с СКВ, показана с помощью методов с применением микрочипа (слева) и TaqMan (справа). Коэффициенты корреляции между TaqMan QRT-PCR и микрочипом 10 составляют 0,9861 и 0,9888 для пациентов X и Y, соответственно. ИФН = интерферон; КРВ-ПЦР = количественная реальная обратная транскриптаза полимеразная цепная реакция; СКВ = системная красная волчанка.

Фиг.84. Величина сверхэкспрессии генов ИФН I типа в цельной крови пациентов с СКВ по измерениям средней кратности изменения 25 наиболее сверхэкспрессируемых индуцируемых ИФН I типа генов или по оценке генов ИФН I типа у отдельных 15 пациентов с СКВ. Горизонтальные линии представляют средние величины. Пациентов, у которых оценка показателя генов ИФН I типа ≥ 10 , оценивают в качестве обладающих сильными показателями генов ИФН I типа; пациентов, у которых оценка показателя генов ИФН I составляет 4-10, оценивают в качестве обладающих умеренными 20 показателями генов ИФН I типа; пациентов, у которых оценка показателей генов ИФН I типа ≤ 4 , оценивают в качестве обладающих слабыми показателями ИФН I типа. ИФН = интерферон; СКВ = системная красная волчанка.

Фиг.85а-85в. Разделение 35 пациентов с СКВ на группы с низким (а; зеленый цвет), умеренным (б; серый цвет) и высоким (в; красный цвет) показателем гена ИФН I типа основано на средней кратности изменения по панели из 21 гена индуцируемых ИФН I 25 типа генов. Плотности для каждого пациента с СКВ подсчитывают и изображают графически, используя кратное изменение для каждого из 21 гена от каждого пациента с СКВ по \log_2 шкале для представления распределения величин кратного изменения 21 гена. Вертикальные пунктирные линии разделяют 3 класса оценок генных подписей: 7 30 пациентов со слабым проявлением генов ИФН I типа = среднее кратное изменение $< 1,91$ (0,93 по \log_2 шкале), 8 пациентов с умеренным проявлением генов ИФН I типа = среднее кратное изменение 1,91-5,53 и 20 пациентов с сильным проявлением генов ИФН I = среднее кратное изменение $> 5,53$ (2,47 по \log_2 шкале). ИФН = интерферон; СКВ = системная красная волчанка.

Фиг.86. Доза-зависимая нейтрализация с помощью антитела MEDI-545 21 индуцируемого ИФН- α/β гена с повышенной регуляцией у пациентов с СКВ.

Фиг.87а и 87б. Heatmap (а) и АГК (б), показывающие нейтрализацию 21 индуцируемого ИФН- α/β гена с повышенной регуляцией в цельной крови пациентов с СКВ, 40 обработанной MEDI-545 в количестве 30 мг/кг (0, 1, 4, 7 и 14 сутки после дозировки).

Фиг.88а и 88б. Диаграммы АГК, полученные с применением 21 индуцируемого ИФН- α/β зонда с повышенной регуляцией, не показывают нейтрализации ИФН подписи у 45 пациентов, обработанных плацебо.

Фиг.89. Нейтрализация 21 индуцируемого ИФН- α/β гена с повышенной регуляцией установлена у пациентов после лечения антителом MEDI-545 в количестве 0,3, 1,0, 3,0, 10,0 и 30,0 мг/кг.

Фиг.90. Методология подсчета нейтрализации мишени для фиг.89.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение охватывает способы идентификации, диагностики, лечения

и мониторинга прогрессирования заболевания у пациентов. К пациентам относятся какие-либо животные с ИФН I типа или ИФН α -индуцируемым заболеванием, расстройством или состоянием. Пациент может иметь заболевание, расстройство или состояние в качестве результата экспериментального исследования, например, это может быть экспериментальная модель, разработанная для заболевания, расстройства или состояния. В другом варианте у пациента может быть заболевание, расстройство или состояние в отсутствие экспериментальной манипуляции. К пациентам относятся люди, мыши, крысы, лошади, свиньи, кошки, собаки и какие-либо другие животные, используемые для исследования.

Пациент может иметь профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α . Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может быть сильным профилем, умеренным профилем или слабым профилем. Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может быть легко определен в качестве сильного, умеренного или слабого путем выяснения кратности нарушения регуляции профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента (например, кратного увеличения у пациента экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , регуляция которых повышена), относительно контрольного образца (образцов) или контрольного пациента (пациентов) и сравнения кратности регуляции у пациента по сравнению с другими пациентами, имеющими профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α . Кратность нарушения регуляции может быть подсчитана известными в данной области способами. См., например, пример 8.

Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может включать повышение регуляции какой-либо группы генов или группы генов, выявленных зондами, указанными в табл.19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28 или 30. Группа генов или группа генов, выявляемых зондами, идентифицированными в табл.19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28 или 30, может включать какие-либо по меньшей мере 2, какие-либо по меньшей мере 3, какие-либо по меньшей мере 4, какие-либо по меньшей мере 5, какие-либо по меньшей мере 6, какие-либо по меньшей мере 7, какие-либо по меньшей мере 8, какие-либо по меньшей мере 9, какие-либо по меньшей мере 10, какие-либо по меньшей мере 11, какие-либо по меньшей мере 12, какие-либо по меньшей мере 13, какие-либо по меньшей мере 14, какие-либо по меньшей мере 15, какие-либо по меньшей мере 16, какие-либо по меньшей мере 17, какие-либо по меньшей мере 18, какие-либо по меньшей мере 19, какие-либо по меньшей мере 20, какие-либо по меньшей мере 21, какие-либо по меньшей мере 22, какие-либо по меньшей мере 23, какие-либо по меньшей мере 24, какие-либо по меньшей мере 25, какие-либо по меньшей мере 26, какие-либо по меньшей мере 27, какие-либо по меньшей мере 28, какие-либо по меньшей мере 29, какие-либо по меньшей мере 30, какие-либо по меньшей мере 40 или какие-либо по меньшей мере 50 генов, или генов, выявленных зондами, идентифицированных в указанных таблицах.

Группой генов, которые могут быть включены в профиль экспрессии пациента ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , могут быть гены MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RASD2 и IFI44. К гену или генам, выявленным зондами, могут относиться гены IFI44, IFI27, IFI44L, DNAPTP6, LAMP3, LY6E, RSAD2, HERC5, IFI6, ISG15, OAS3, SIGLEC1, OAS2, USP18, RTP4, IFIT1, MX1, OAS1, EPSTI1, PLSCR1 и IFRG28.

К генам могут относиться какие-либо по меньшей мере 2, какие-либо по меньшей мере 3, какие-либо по меньшей мере 4, какие-либо по меньшей мере 5, какие-либо по меньшей мере 6, какие-либо по меньшей мере 7, какие-либо по меньшей мере 8, какие-

либо по меньшей мере 9, какие-либо по меньшей мере 10, или какие-либо по меньшей мере 11, или какие-либо по меньшей мере 12, или какие-либо по меньшей мере 13, или какие-либо по меньшей мере 14, или какие-либо по меньшей мере 15, или какие-либо по меньшей мере 16, или какие-либо по меньшей мере 17, или какие-либо по меньшей мере 18, или какие-либо по меньшей мере 19, или по меньшей мере, 20, или какие-либо по меньшей мере 21, или какие-либо по меньшей мере 22, или какие-либо по меньшей мере 23, или какие-либо по меньшей мере 24, или какие-либо по меньшей мере 25, или какие-либо по меньшей мере 26, или какие-либо по меньшей мере 27, или какие-либо по меньшей мере 28, или какие-либо по меньшей мере 29, или какие-либо по меньшей мере 30 из генов LAMP3, DNAPT6, FLJ31033, HERC6, SERPING1, EPSTI1, RTP4, OASL, FBXO6, IFIT2, IFI44, OAS3, BATF2, ISG15, IRF7, RSAD2, IFI35, OAS1, LAP3, IFIT1, IFIT5, PLSCR1, IFI44L, MS4A4A, GALM, UBE2L6, TOR1B, SAMD9L, HERC5, TDRD7, TREX1, PARP12 и AXUD1.

Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может включать повышенную регуляцию целой группы генов или группы генов, выявляемых зондами, представленными в одной из таблиц (табл.19, или табл.20, или табл.21, или табл.22, или табл.23, или табл.24, или табл.26, или табл.28, или табл.30), или одного или нескольких генов, представленных на фиг.72, ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α . Профиль экспрессии ФД маркера может включать повышенную регуляцию всех генов, представленных в табл.24. Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может включать повышенную регуляцию генов, идентифицированных на фиг.72а или фиг.72б, или фиг.72а и фиг.72б.

Пациент, у которого имеется профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может дополнительно иметь ФД маркер (маркеры) с пониженной регуляцией ИФН I типа или ИФН α . ФД маркеры с пониженной регуляцией могут включать какой-нибудь один, каких-нибудь два, каких-нибудь три, каких-нибудь четыре, каких-нибудь пять, каких-нибудь шесть, каких-нибудь семь, каких-нибудь восемь, каких-нибудь девять, каких-нибудь десять, каких-нибудь 15, каких-нибудь 20, каких-нибудь 25, каких-нибудь 30, каких-нибудь 35, каких-нибудь 40, каких-нибудь 45 или каких-нибудь 50 генов из табл.31 или какой-нибудь ген из CYP1B1, TGST1, RRAGD, IRS2, MGST1, TGFBR3 и RGS2.

Пациент, у которого имеется профиль экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α может дополнительно иметь повышенную регуляцию экспрессии какого-нибудь числа ИФН α или ИФН I типа подтипов. ИФН α или ИФН I типа подтипы могут включать какие-либо более чем один, более чем два, более чем три, более чем четыре, более чем пять, более чем шесть, более чем семь, более чем восемь, более чем девять или более чем десять ИФН α или ИФН I типа подтипов. Эти подтипы могут включать ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 6, ИФН α 7, ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 14, ИФН α 17, ИФН α 21, ИФН β или ИФН ω . У пациента может быть повышенная регуляция экспрессии ИФН подтипов ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 8 и ИФН α 14.

В другом варианте пациент, подвергнутый лечению способами, указанными в настоящем изобретении, может быть легко выявлен в качестве пациента, имеющего профиль генной экспрессии с повышенной регуляцией экспрессии какого-либо числа ИФН α или ИФН I типа подтипов. ИФН α или ИФН I типа подтипы могут включать какие-либо более чем один, более чем два, более чем три, более чем четыре, более чем пять, более чем шесть, более чем семь, более чем восемь, более чем девять или более чем десять ИФН α или ИФН I типа подтипов. К таким подтипам могут относиться ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 6, ИФН α 7, ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 14,

ИФН α 17, ИФН α 21, ИФН β или ИФН ω . К таким подтипам могут относиться ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 8 и ИФН α 14.

Пациент, имеющий профиль экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа - или ИФН α , может также иметь повышенную регуляцию экспрессии ИФН α рецепторов, или ИФНAR1, или ИФНAR2, или обоих, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов (или ИФНGR1, ИФНGR2, или и ИФНGR1, и ИФНGR2). Пациент может быть легко идентифицирован в качестве пациента, у которого наблюдается повышение экспрессии ИФН α рецепторов, или ИФНAR1, или ИФНAR2, или обоих, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов (или ИФНGR1, ИФНGR2, или и ИФНGR1, и ИФНGR2).

Повышенная регуляция или пониженная регуляция профиля экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа - или ИФН α , пациента может быть выражена в какой-либо степени относительно аналогичного показателя в образце от контроля (которым может быть образец, который не является больной тканью пациента (например, кожа без повреждений от субъекта с псориазом) или от здорового субъекта, не имеющего заболевания или расстройства). Степень повышения регуляции или понижения регуляции может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или по меньшей мере 200%, или по меньшей мере 300%, или по меньшей мере 400%, или по меньшей мере 500% от степени повышения регуляции или понижения регуляции контроля или контрольного образца.

Кроме того, у пациента может происходить сверхэкспрессия или они могут иметь ткань, которая сверхэкспрессирует ИФН I типа подтип в количестве, составляющем по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или по меньшей мере 200%, или по меньшей мере 300%, или по меньшей мере 400%, или по меньшей мере 500% от количества в контроле. Подтип ИФН I типа может быть каким-либо из следующих: ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 6, ИФН α 7, ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 14, ИФН α 17, ИФН α 21, ИФН β или ИФН ω . К подтипам ИФН I типа могут относиться все из числа ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 8 и ИФН α 14.

Пациенты также могут включать или в другом варианте включают изменения уровней белков в сыворотке. Пациент может иметь повышенные уровни в плазме белков, например, адипонектина, альфа-фетопротейна, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, ракового антигена 125, ракового антигена 19-9, эоксатина, FАВР, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, МСР-1, ММР-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора, TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1 или vWF. Пациент может иметь повышенные уровни в сыворотке каких-либо из белков 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 или 26.

Повышенный уровень может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или по меньшей мере 200%, или по меньшей мере 300%, или по меньшей мере 400%, или по меньшей мере 500% от уровня контроля, например, здорового субъекта. Изменением может быть снижение в сыворотке белков,

например, BDNK, комплемента 3, CD40 лиганда, EGF, ENA-78, EN-RAGE, IGF-1, MDC, миелопероксидазы, RANTES или тромбopoэтина. Пациент может иметь пониженные уровни в сыворотке какого-либо из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 из указанных белков. Пониженный уровень может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 100%, от уровня контроля, например, здорового субъекта. Профиль ФД маркера может включать один или несколько из указанных повышенных или пониженных уровней белков в сыворотке.

Пациент может дополнительно включать ауто-антитела, которые связываются с каким-либо из следующих ауто-антигенов: (а) интерферон - индуцируемым белком р78 миксовирусной (вируса гриппа) устойчивости 1; (б) surfeit 5, транскриптным вариантом с; (в) протеасомой (посомой, мультикаталитической протеазой) активаторной субъединицей 3 (РА28 гамма; Ki) trans с; (г) альфа рецептором ретиноевой кислоты; (д) белком теплового шока 10 кДа 1 (шаперонин 10); (е) тропомиозином 3; (ж) доменом, родственным гомологу плекстрина, семейство А, представитель 1; (з) цитоскелет-ассоциированным белком 1; (и) антигеном А2 синдрома Шегрена (60 кДа, рибонуклеопротеиновый ауто-антиген SS-A/Ro); (к) NADH дегидрогеназой (убихинон) 1, альфа/бета субкомплекс 1, 8 кДа; (л) гомологом 1 гена ядерного распределения (NudE - nuclear distribution gene E) (*A. nidulans*); (м) MutL гомологом 1, рак толстой кишки, неполипозный, 2 типа (*E. coli*); (н) обогащенным лейцином повтором (в FLII) взаимодействующим белком 2; (о) тропомиозином 1 (альфа); (п) спастическая нижняя параплегия 20, спартином (синдром Тройера); (р) предимплантационным белком, вариантом транскрипта 1; (с) митохондриальным рибосомальным белком L45; (т) гомологом Lin-28 (*C. elegans*); (у) белком теплового шока 1, массой 90 кДа, альфа; (ф) dom-3 гомологом Z (*C. elegans*); (х) динеином, цитоплазматическим, легким промежуточным полипептидом 2; (ц) Ras-родственным субстратом 1 токсина С3 ботулизма (rho семейство, низкомолекулярный GTP связывающий белок); (ч) синовиальной саркомы, X контрольная точка 2, вариантом транскрипта 2; (ш) моезином; (щ) гомологом упаковочного вектора (*Drosophila*), вариантом транскрипта 1; (э) GCN5 (тип 2 общего контроля аминокислотного синтеза 5 (дрожжи)); (ю) эукариотического фактора элонгации трансляции 1, гамма; (я) эукариотического фактора элонгации трансляции 1, дельта; (аа) ДНК-повреждение-индуцирующий транскрипт 3; (бб) ССААТ/энхансер связывающим белком (С/ЕВР) гамма; и каким-либо другим аутоантигеном, описанным в предварительной заявке, озаглавленной «Auto-antibody markers of autoimmune disease», поданной 3 мая 2007 г., или в предварительной заявке, озаглавленной «Auto-antibody markers of autoimmune disease», поданной 6 ноября 2007 г. (например, описанные в табл.2, 4, 5 и 9, но ими перечень не ограничивается). Пациент может содержать ауто-антитела, которые связываются с каким-либо числом указанных ауто-антигенов, например, какими-либо по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 ауто-антигенами.

К другим заболеваниям, расстройствам или состояниям, индуцируемым ИФН I типа или ИФН α , относятся какие-либо из заболеваний, расстройств или состояний, которые проявляют профиль экспрессии или генную подпись ИФН I типа или ИФН α ФД

маркеров. Следует учитывать, что профиль экспрессии и проявление генов ФД маркеров могут быть эквивалентными. К указанным заболеваниям, расстройствам или состояниям относятся заболевания, расстройства или состояния с аутоиммунным компонентом, например, системная красная волчанка (СКВ), инсулинзависимый сахарный диабет, 5 воспаление кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит и целиакию), рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, идиопатический воспалительный миозит, Синдром Шегрена, васкулит, дерматомиозит, полиомиозит и саркоидоз. К другим заболеваниям, расстройствам или состояниям относится заболевание трансплантат против хозяина и отторжение 10 трансплантата.

У пациентов также могут проявляться какие-либо из ряда симптомов, например, рассмотренных во временной патентной заявке «Methods of Treating Systemic Lupus Erythematosus» («Способы лечения системной красной волчанки»), поданной 16 апреля 2007 года, или может быть клиническая оценка СКБДАИ или BILAG, рассмотренная в 15 указанной заявке. К указанным симптомам могут относиться усталость, повреждение органов, сыпь на скулах («кожная бабочка») и алопеция. Оценка пациента может быть произведена с помощью известной клинической системы оценки, например, системы СКБДАИ, которая является показателем проявления СКВ, определенным и оцененным за последние 10 суток (Bombardier C., и др., Arthritis Rheum 35, 1992, сс. 630-640). Степень 20 проявления заболевания по системе оценки СКБДАИ может варьировать 0 до 105. Выделяют следующие категории проявления заболевания по системе оценки СКБДАИ: заболевание не проявляется (СКБДАИ=0); слабое проявление (СКБДАИ=1-5); умеренное проявление (СКБДАИ=6-10); высокое проявление (СКБДАИ=11-19); очень высокое проявление (СКБДАИ=20 или больше). (Griffiths и др.). Другим индексом оценки 25 заболевания является индекс BILAG - индекс активности СКВ, который основан на специфических клинических проявлениях в восьми системах органов: организма в целом, кожно-слизистой, неврологической, скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной и показателях крови. Оценка основывается на буквенной системе, но взвешенные нумерические оценки также могут быть назначены по каждой 30 букве, создавая возможность подсчета оценки BILAG в диапазоне 0-72. (Griffiths и др.). Другие показатели оценки включают оценку PGA, сложный респондерный индекс (composite responder index - CRI) и тест ANAM4™. Способы, описанные в настоящем изобретении, например, лечение аутоиммунного расстройства, могут быть применены к какому-либо субъекту, идентифицированному в качестве имеющего какой-либо 35 уровень проявления болезни по измерению какой-либо методикой классификации, известной в данной области, например, слабый, умеренный, высокий или очень высокий. Способы, описанные в настоящем изобретении, например, способ лечения аутоиммунного расстройства, могут привести к снижению у пациента проявления симптомов или могут привести к улучшению оценки заболевания, расстройства или 40 состояния, которые индуцируются ИФН I типа или ИФН α .

Терапевтический агент может быть введен пациенту или пациент может быть идентифицирован в качестве кандидата на введение агента или терапевтического агента. Терапевтическим агентом является какая-либо молекула, которая связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α . Терапевтическим агентом может быть 45 низкомолекулярное соединение или биологический агент. Если терапевтический агент является низкомолекулярным соединением, он может быть синтезирован или идентифицирован и выделен из природного источника.

Если терапевтический агент является биологическим агентом, он может быть

антителом, специфическим для какого-либо подтипа (подтипов) ИФН I типа или ИФН α . Например, антитело может быть специфическим для какого-либо из ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 6, ИФН α 7, ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 14, ИФН α 17, ИФН α 21, ИФН β или ИФН ω . В другом варианте антитело может быть специфичным для каких-либо двух, каких-либо трех, каких-либо четырех, каких-либо пяти, каких-либо шести, каких-либо семи, каких-либо восьми, каких-либо девяти, каких-либо десяти, каких-либо одиннадцати, каких-либо двенадцати ИФН I типа подтипов ИФН α . Если антитело специфично для более чем одного подтипа ИФН I типа, антитело может быть специфичным в отношении ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 8, ИФН α 10 и ИФН α 21, или оно может быть специфическим в отношении ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 8 или ИФН α 10, или оно может быть специфическим в отношении ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 8 и ИФН α 21, или оно может быть специфическим в отношении ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 10 и ИФН α 21. Антитела, специфичные в отношении ИФН I типа или ИФН α включают антитело MEDI-545, какой-либо биопрепарат или антитело, отличное от MEDI-545, антитела, описанные в US 11/009410 и 11/157494, 9F3 и другие антитела, описанные в US 7087726 (пример 1 и пример 2, антитела, приведенные в табл.3 и табл.4, и/или антитела, описанные в табл., озаглавленной «Deposit of Material» в строках 25-54, колонка 56), NK-2 и YOK5/19 (WO 84/03105), LO-22 (US 4902618), 144 BS (US 4885166), и EBI-1, EBI-2, и EBI-3 (EP 119476).
 20 Терапевтический агент, который модулирует действие ИФН α , может нейтрализовать действие ИФН α . Специалистам в данной области известны препараты и составы таких биологических агентов и способов их введения.

Антитело может быть синтетическим антителом, моноклональным антителом, поликлональными антителами, рекомбинантно формируемым антителом, внутриклеточным антителом, полиспецифическим антителом (включая биспецифические антитела), антителом человека, гуманизированным антителом, химерным антителом, одноцепочечным (single-chain Fv - scFv) (включая биспецифическое одноцепочечное антитело - scFv), молекулой ViTE, одноцепочечным антителом, фрагментами Fab, фрагментом F(ab'), дисульфид-связанным фрагментом Fv (disulfide-linked Fv - sdFv), или эпитоп-связывающим фрагментом какого-либо из указанных выше антител. Антитело может быть какой-либо иммуноглобулиновой молекулой или иммунологически активной частью молекулы иммуноглобулина. Кроме того, антитело может относиться к какому-либо изотипу. Например, это может быть какой-либо из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитело может быть антителом полной длины, включающим переменные и константные области, или их антигенсвязывающий фрагмент, например, одноцепочечное антитело, или Fab, или Fab'2 фрагмент. Антитело также может быть конъюгировано или связано с терапевтическим агентом, например цитотоксином или радиоактивным изотопом.

В способах лечения второй агент, отличный от агента, который связывается, чтобы модулировать действие ИФН α , может быть введен пациенту. Ко вторым агентам относятся, но ими не ограничиваются, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, например ибупрофен, напрофен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, кетопрофен, дифлунисал, набуметон, этодолак и оксaproзин, индометацин; противомаларийные средства, например гидроксихлороцин; кортикостероидные гормоны, например преднизон, гидрокортизон, метилпреднизолон и дексаметазон; метотрексат; иммуносупрессирующие агенты, например азатиоприн и циклофосфамид; и биологические агенты, которые, например, нацеливают Т-клетки, например алефацепт и эфализумаб, или нацеливают ФНО α , например, энбрель, ремикейд и хумира.

Лечение агентом может привести к нейтрализации профиля, индуцируемого ИФН I типа или ИФН α . Лечение агентом может привести к снижению проявления одного или нескольких симптомов заболевания или расстройства, опосредованных ИФН I типа или ИФН α . Лечение агентом может привести к более слабым вспышкам, связанным с заболеванием или расстройством, опосредованным ИФН I типа или ИФН α . Лечение агентом может привести к улучшенному прогнозу для пациента, у которого имеется заболевание или расстройство, опосредованное ИФН I типа или ИФН α . Лечение агентом может привести к улучшенному качеству жизни пациента. Лечение агентом может облегчить потребность в одновременном введении вторых агентов или может понизить дозу введения второго агента пациенту. Лечение агентом может уменьшить число госпитализаций пациентов, которые связаны с заболеванием или расстройством, опосредованным ИФН I типа или ИФН α .

Агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α , может нейтрализовать профиль, индуцируемый ИФН I типа или ИФН α . Нейтрализация профиля, индуцируемого ИФН I типа или ИФН α , может быть уменьшена на по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере пять, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере десять, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере двадцать, по меньшей мере двадцать пять, по меньшей мере тридцать, по меньшей мере тридцать пять, по меньшей мере сорок, по меньшей мере сорок пять, или по меньшей мере пятьдесят генов, регуляция которых повышена ИФН I типа или ИФН α . Гены, у которых повышена регуляция ИФН I типа или ИФН α , могут быть какой-либо группой генов из табл.19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 28 или 30 согласно указанному выше. Нейтрализация ИФН I типа или ИФН α индуцируемого профиля является снижением по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 4%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90% какого-либо по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере десяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати, по меньшей мере двадцати, по меньшей мере двадцати пяти, по меньшей мере тридцати, по меньшей мере тридцати пяти, по меньшей мере сорока, по меньшей мере мере сока пяти, или по меньшей мере, пятидесяти генов, регуляция которых повышена в каком-либо ИФН I типа или ИФН α -индуцируемом профиле. В другом варианте нейтрализация ИФН I типа или ИФН α -индуцируемом профиле относится к снижению экспрессии ИФН I типа или ИФН α -индуцируемых генов с повышенной регуляцией, которые составляют не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2%, не более чем 1% от уровней экспрессии соответствующих ИФН I типа или ИФН α -индуцируемых генов в контрольном образце. Если агент, который связывается и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α является биологическим агентом, например антителом, агент может нейтрализовать ИФН I типа или ИФН α профиль в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Нейтрализация ИФН I типа или ИФН α -индуцируемого профиля может быть

повышенной экспрессией по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере десяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати, по меньшей мере двадцати, по меньшей мере двадцати пяти, по меньшей мере тридцати,
 5 по меньшей мере тридцати пяти, по меньшей мере сорока, по меньшей мере сорока пяти, или по меньшей мере пятидесяти генов, экспрессия которых снижается под действием ИФН I типа или ИФН α . Гены, экспрессия которых снижается под действием ИФН I типа или ИФН α , может быть какой-либо группой генов из табл.30.

Нейтрализацией генов с пониженной регуляцией в ИФН I типа или ИФН α -индуцируемом профиле является повышение по меньшей мере на 2%, по меньшей мере на 3%, по меньшей мере на 4%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 15%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 45%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на
 15 70%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или по меньшей мере на 125%, или по меньшей мере на 130%, или по меньшей мере на 140%, или по меньшей мере на 150%, или по меньшей мере на 175%, или по меньшей мере на 200%, или по меньшей мере на 250%, или по меньшей мере на 300%, или по меньшей мере на 500% каких-либо по меньшей мере
 20 одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере десяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати, по меньшей мере двадцати, или по меньшей мере двенадцати генов, регуляция экспрессии которых понижается в каком-либо в ИФН I типа или ИФН α -индуцируемом профиле. В другом варианте нейтрализация
 25 ИФН I типа или ИФН α -индуцируемого профиля относится к повышению экспрессии ИФН I типа или ИФН α -индуцируемых генов, которые составляют не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2%, не более чем 1% от уровней экспрессии
 30 соответствующих ИФН I типа или ИФН α -индуцируемых генов (с пониженной регуляцией) в контрольном образце. Если агент, который связывает и модулирует ИФН I типа или ИФН α действие, является биологическим агентом, например, антителом, агент может нейтрализовать ИФН I типа или ИФН α профиль в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/
 35 кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α , может дополнительно или в другом варианте нейтрализовать экспрессию одного или нескольких ИФН I типа или ИФН α подтипов. Подтипы ИФН I типа или ИФН α могут включать более одного, более двух, более трех, более четырех, более пяти, более шести,
 40 более семи, более восьми, более девяти или более десяти подтипов ИФН I типа или ИФН α . К указанным подтипам могут относиться ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5, ИФН α 6, ИФН α 7, ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 14, ИФН α 17, ИФН α 21, ИФН β или ИФН ω . К этим подтипам могут относиться все из числа ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 8 и ИФН α 14. В другом варианте все подтипы могут включать ИФН α 1, ИФН α 2, ИФН α 4, ИФН α 5,
 45 ИФН α 8, ИФН α 10, ИФН α 21. Нейтрализация ИФН I типа или ИФН α подтипов может представлять снижение по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей

мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% какого-либо по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, или по меньшей мере десяти подтипов. Нейтрализация ИФН I типа или ИФН α подтипов может быть снижением экспрессии генов ИФН I типа или ИФН α подтипов, которые составляют не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2%, не более чем 1% от уровней экспрессии соответствующих ИФН I типа или ИФН α подтипов в контрольном образце. Если агент, который связывает и модулирует ИФН I типа или ИФН α действие, является биологическим агентом, например, антителом, агент может нейтрализовать ИФН I типа или ИФН α подтипы в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Агент, который связывает и модулирует ИФН I типа или ИФН α действие может дополнительно или в другом варианте, нейтрализовать экспрессию ИФН α рецепторов, или ИФНAR1, или ИФНAR2, или обоих, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов (любой из ИФНGR1, ИФНGR2, или оба - ИФНGR1 и ИФНGR2). Нейтрализация экспрессии ИФН α рецепторов, или ИФНAR1, или ИФНAR2, или обоих, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов (ИФНGR1 или ИФНGR2, или и ИФНGR1, и ИФНGR2) может быть уменьшена на по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% какого-либо по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, или по меньшей мере шести указанных генов. Нейтрализация экспрессии ИФН α рецепторов, или ИФНAR1, или ИФНAR2, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов (ИФНGR1 или ИФНGR2, или и ИФНGR1, и ИФНGR2) является снижением экспрессии по меньшей мере 50%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 2%, или по меньшей мере 1% от уровней экспрессии этих генов в контрольном образце. Если агент, связывающий и модулирующий действие ИФН I типа или ИФН α , является биологическим агентом, например антителом, агент может нейтрализовать экспрессию ИФН α рецепторов ИФНAR1 или ИФНAR2, или ФНО α , или ИФН γ , или ИФН γ рецепторов ИФНGR1 или ИФНGR2 в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α , может дополнительно или в другом варианте нейтрализовать изменения уровней белков в сыворотке, например повысить уровни тех белков, регуляция уровней которых в сыворотке повышена до уровней, близких к уровням контрольных субъектов. Нейтрализация экспрессии белков в сыворотке, например, адипонектина, альфа-фетопротейна, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, ракового антигена 125, ракового антигена 19-9, зотаксина, FАВР, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, МСР-1, ММР-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора,

TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1, vWF, BDNK, комплемента 3, CD40 лиганда, EGF, ENA-78, EN- RAGE, IGF-1, MDC, миелопироксидазы, RANTES или тромбипоэтина, может быть осуществлена путем выработки уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере шести, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми, по меньшей мере девяти, по меньшей мере десяти, по меньшей мере двенадцати, по меньшей мере пятнадцати, по меньшей мере двадцати, или по меньшей мере, 25 указанных белков, в пределах по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90% уровней белка в сыворотке здорового субъекта. Если агент, который связывается и модулирует ИФН I типа или ИФНа действие, является биологическим агентом, например антителом, агент может нейтрализовать уровни белков в сыворотке, например адипонектина, альфа-фетопротейина, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, ракового антигена 125, ракового антигена 19-9, эотаксина, FAPR, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, MCP-1, MMP-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора, TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1, vWF, BDNK, комплемента 3, CD40 лиганда, EGF, ENA-78, ENRAGE, IGF-1, MDC, миелопироксидазы, RANTES или тромбипоэтина, в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Агент, который связывает и модулирует ИФН I типа или ИФНа действие, может дополнительно или в другом варианте снижать число или уровень аутоантител, которые связываются с каким-либо одним, какими-либо по меньшей мере 2, какими-либо по меньшей мере 3, какими-либо по меньшей мере 4, какими-либо по меньшей мере 5, какими-либо по меньшей мере 6, какими-либо по меньшей мере 7, какими-либо по меньшей мере 8, какими-либо по меньшей мере 9, какими-либо по меньшей мере 10, какими-либо по меньшей мере 15, или какими-либо по меньшей мере 20 из следующих аутоантигенов: (а) интерферон-индуцируемым белком р78 миксовирусной (вируса гриппа) устойчивости 1; (б) surfeit 5, транскриптным вариантом с; (в) протеасомой (посомой, мультикаталитической протеазой) активаторной субъединицей 3 (РА28 гамма; Ki) транс с; (г) альфа рецептором ретиноевой кислоты; (д) белком теплового шока 10 кДа 1 (шаперонин 10); (е) тропомиозином 3; (ж) доменом, родственным гомологу плекстрина, семейство А, представитель 1; (з) цитоскелет-ассоциированным белком 1; (и) антигеном А2 синдрома Шегрена (60 кДа, рибонуклеопротеиновый ауто-антиген SS-A/Ro); (к) NADH дегидрогеназой (убихинон) 1, альфа/бета субкомплекс 1, 8 кДа; (л) гомологом 1 гена ядерного распределения (NudE - nuclear distribution gene E) (*A. nidulans*); (м) MutL гомологом 1, рак толстой кишки, неполипозный, 2 типа (*E. coli*); (н) обогащенным лейцином повтором (в FLII) взаимодействующим белком 2; (о) тропомиозином 1 (альфа); (п) спастическая нижняя параплегия 20, спартином (синдром Тройера); (р) предимплантационным белком, вариантом транскрипта 1; (с) митохондриальным рибосомальным белком L45; (т) гомологом Lin-28 (*C. elegans*); (у) белком теплового шока 1, массой 90 кДа, альфа; (ф) dom-3 гомологом Z (*C. elegans*); (х) динеином, цитоплазматическим, легким промежуточным полипептидом 2; (ц) Ras-родственным субстратом 1 токсина С3 ботулизма (rho семейство, низкомолекулярный GTP связывающий белок); (ч) синовиальной саркомы, Х контрольная точка 2, вариантом транскрипта 2; (ш) моезином; (щ) гомологом упаковочного вектора (*Drosophila*),

вариантом транскрипта 1; (э) GCN5 (тип 2 общего контроля аминокислотного синтеза 5 (дрожжи); (ю) эукариотического фактора элонгации трансляции 1, гамма; (я) эукариотического фактора элонгации трансляции 1, дельта; (аа) ДНК-повреждение-индуцирующий транскрипт 3; (бб) ССААТ/энхансер связывающим белком (С/ЕВР) 5 гамма; и каким-либо другим аутоантигеном, описанным в предварительной заявке, озаглавленной «Auto-antibody markers of autoimmune disease», поданной 3 мая 2007 г., или в предварительной заявке, озаглавленной «Auto-antibody markers of autoimmune disease», поданной 6 ноября 2007 г. (например, описанные в табл.2, 4, 5 и 9). Снижение 10 уровня аутоантитела может составлять по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, или по меньшей мере, 90% в присутствии какого-либо из аутоантител. Если 15 агент, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α , является биологическим агентом, например антителом, агент может понизить число или уровень аутоантител в дозах 0,3-30 мг/кг, 0,3-10 мг/кг, 0,3-3 мг/кг, 0,3-1 мг/кг, 1-30 мг/кг, 3-30 мг/кг, 5-30 мг/кг, 10-30 мг/кг, 1-10 мг/кг, 3-10 мг/кг или 1-5 мг/кг.

Агент, связывающий и модулирующий действие ИФН I типа или ИФН α , не может 20 нейтрализовать экспрессию генов, которые не включены в интерферон-индуцируемую подпись или профиль ФД маркеров.

Образцы также могут быть получены от пациентов в способах настоящего изобретения. К образцам относятся какие-либо биологические жидкости или ткани, например цельная кровь, слюна, моча, синовиальная жидкость, костный мозг, 25 цереброспинальная жидкость, выделения из носа, мокрота, амниотическая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), лейкоциты, клетки лимфоузлов, клетки селезенки или кожа. Образцы могут быть получены какими-либо способами, известными в данной области.

Профили экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа- или ИФН α , могут 30 включать экспрессию или действие с повышенной регуляцией генов в клетках, в которых могут быть повышены уровни ИФН α относительно исходного уровня. Повышенная регуляция экспрессии или действия генов включает повышение экспрессии иРНК с гена, повышение экспрессии белка, кодируемого геном, или повышение действия белка, кодируемого геном. Может быть повышена экспрессия или действие генов в качестве 35 прямого или непрямого ответа на ИФН α .

Повышенной регуляции экспрессия или действие какого-либо гена, выявленного в образце зондами или зондами в наборах в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН α , могут быть по меньшей мере в 1,2 раза, по меньшей мере в 1,25 40 раза, по меньшей мере в 1,3 раза, по меньшей мере в 1,4 раза, по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2,0 раза, по меньшей мере в 2,25 раза, по меньшей мере в 2,5 раза, по меньшей мере в 2,75 раза, по меньшей мере в 3,0 раза, по меньшей мере в 3,5 раза, по меньшей мере в 4,0 раза, по меньшей мере в 4,5 раза, по меньшей мере в 5,0 раз, по меньшей мере в 6,0 раз, по меньшей мере в 7,0 раз, по меньшей мере в 8,0 раз, по меньшей мере в 9,0 раз, по меньшей мере в 10,0 раз, по меньшей мере в 15,0 раз, по 45 меньшей мере в 20,0 раз, по меньшей мере в 25,0 раз, или по меньшей мере в 50,0 раз больше относительно исходных уровней контрольных клеток, например клеток здоровых волонтеров, или клеток контрольных животных, или клеток, не подвергшихся воздействию ИФН α в культуре. Все гены в профиле экспрессии ФД маркеров,

индуцированных ИФНа, могут обладать повышенной регуляцией экспрессии или действия в той же степени увеличения. В другом варианте гены в профиле экспрессии ФД маркерв могут иметь варьирующие уровни повышенной регуляции экспрессии или действия.

5 Пониженной регуляции экспрессия или действие какого-либо гена, выявленного в образце зондами или зондами в наборах в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФНа, могут составлять по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 10 мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% относительно исходных уровней контрольных клеток, например клеток здоровых добровольцев, или клеток контрольных 15 животных, или клеток, не подвергшихся воздействию ИФНа в культуре. Все гены в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФНа, могут иметь пониженной регуляции экспрессию или действие в той же степени снижения. В другом варианте гены в профиле экспрессии ФД маркера могут иметь варьирующие уровни пониженной регуляции экспрессии или действия.

20 Число генов, участвующих в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФНа, может составлять, меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 50, по меньшей мере 75, по меньшей мере 100, по меньшей мере 150, по меньшей мере 200, по меньшей мере 250, по меньшей мере 300, 25 по меньшей мере 400, по меньшей мере 500, по меньшей мере 750, по меньшей мере 1000, по меньшей мере 1500, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 2500, по меньшей мере 5000, по меньшей мере 10000, или по меньшей мере 15000 генов. К этим генам могут относиться гены, перечисленные в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30, и/или 31, и/или какие-либо гены, 30 идентифицированные на фиг.72, 74, 75 или 77. К генам, включенным в профиль экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФНа, могут относиться гены повышенной регуляции, гены пониженной регуляции или комбинация генов с повышенной и пониженной регуляцией.

К генам, включенным в профиль экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФНа, 35 могут относиться гены, представленные в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30, и/или 31, и/или какие-либо гены, идентифицированные на фиг.72, 74, 75 или 77. Гены, включенные в профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, могут состоять или включать по меньшей мере 40 мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% генов, представленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30, и/или 31, и/или какие-либо гены, идентифицированные на фиг.72, 74, 75 или 77.

45 ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, профиле экспрессии могут включать какие-либо по меньшей мере 5 генов, например: MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFI6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFI44L; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, ISG15; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, LAMP3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1,

OASL; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, RSAD2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFI44; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, OAS3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, USP18; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, HERC5; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, DNAPTP6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, LOC129607; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, EPSTI1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, BIRC4BP; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, ген, выявленный зондом 229450_at; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, ген, выявленный зондом 235276_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ISG15; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, LAMP3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, OASL; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, RSAD2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFIT2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, OAS3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, USP18; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, HERC5; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, DNAPTP6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, LOC129607; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, EPSTI1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, BIRC4BP; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ген, выявленный зондом 229450_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LAMP3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OASL; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, RSAD2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFIT2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OAS3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, USP18; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, SIGLEC1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, HERC5; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, DNAPTP6; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LOC129607; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, EPSTI1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, BIRC4BP; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, SIGLEC1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LAMP3; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OASL; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, RSAD2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFI44; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFIT2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OAS3; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, USP18; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, SIGLEC1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, HERC5; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, DNAPTP6; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LOC129607; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, EPSTI1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, BIRC4BP; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, SIGLEC1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OASL; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, RSAD2; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFI44; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFIT2 или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OAS3; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, USP18; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, SIGLEC1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, HERC5; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, DNAPTP6; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LOC129607; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, EPSTI1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, BIRC4BP; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, HERC5; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, DNAPTP6; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, LOC129607; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, EPSTI1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, BIRC4BP; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, SIGLEC1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, USP18; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OAS3; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFIT2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFI44; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, RSAD2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFI44; или

IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFIT2; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, OAS3; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, USP18; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, SIGLEC1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, HERC5; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, DNAPTP6; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, LOC129607; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, EPSTI1; от IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, BIRC4BP; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 235276_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFIT2; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, OAS3; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, USP18; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, SIGLEC1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, HERC5; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, DNAPTP6; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, LOC129607; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, EPSTI1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, BIRC4BP; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 229450_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 235276_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, OAS3; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, USP18; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, SIGLEC1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, HERC5; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, DNAPTP6; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, LOC129607; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, EPSTI1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, BIRC4BP; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 229450_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 235276_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, USP18; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, SIGLEC1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, HERC5; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, DNAPTP6; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, LOC129607; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, EPSTI1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, BIRC4BP; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 229450_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 235276_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, SIGLEC1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, HERC5; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, DNAPTP6; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, LOC129607; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, EPSTI1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, BIRC4BP; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 229450_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, HERC5; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, DNAPTP6; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, LOC129607; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, EPSTI1; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, BIRC4BP; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, DNAPTP6; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, LOC129607; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, EPSTI1; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, BIRC4BP; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, LOC129607; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, EPSTI1; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, BIRC4BP; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 235276_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, EPSTI1; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, BIRC4BP; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 229450_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 235276_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, BIRC4BP; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 229450_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 235276_at; или HERC5,

DNAPTP6, LOC129607, EPST11, BIRC4BP; или HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPST11, ген, выявленный зондом 229450_at; или HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPST11, ген, выявленный зондом 235276_at; или DNAPTP6, LOC129607, EPST11, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или DNAPTP6, LOC129607, EPST11, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 235276_at; или LOC129607, EPST11, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at, ген, выявленный зондом 235276_at. К ФД маркерам, индуцируемым ИФНа, в таком профиле экспрессии может также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ИФНа-индуцируемые ФД маркеры в профиле экспрессии могут включать какие-либо по меньшей мере 6 генов, например: MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44L; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ISG15; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, LAMP3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, OASL; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, RSAD2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI44; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFIT2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, OAS3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, USP18; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, HERC5; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, DNAPTP6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, LOC129607; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, EPST11; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, BIRC4BP; or MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ген, выявленный зондом 229450_at; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, ген, выявленный зондом 235276_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ISG15; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LAMP3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OASL; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, RSAD2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFIT2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OAS3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, USP18; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, HERC5; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, DNAPTP6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LOC129607; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, EPST11; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, BIRC4BP; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 229450_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LAMP3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OASL; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, RSAD2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFI44; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFIT2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OAS3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, USP18; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, SIGLEC1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, HERC5; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, DNAPTP6; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LOC129607; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, EPST11; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, BIRC4BP; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OASL; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, RSAD2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFI44; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFIT2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OAS3; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, USP18; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, SIGLEC1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, HERC5; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, DNAPTP6; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LOC129607; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, EPST11; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, BIRC4BP; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL; или IFIT1, IFI6, IFI44L,

ISG15, LAMP3, RSAD2; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFI44; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFIT2; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OAS3; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, USP18; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, SIGLEC1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, HERC5; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, DNAPTP6; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, LOC129607; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, EPSTI1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, BIRC4BP; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFI44; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFIT2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, OAS3; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, USP18; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, SIGLEC1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, HERC5; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, DNAPTP6; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, LOC129607; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, EPSTI1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, BIRC4BP; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFIT2; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, OAS3; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, USP18; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, SIGLEC1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, HERC5; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, DNAPTP6; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, LOC129607; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, EPSTI1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, BIRC4BP; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 235276_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, OAS3; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, USP18; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, SIGLEC1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, HERC5; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, DNAPTP6; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, LOC129607; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, EPSTI1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, BIRC4BP; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 229450_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 235276_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, USP18; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, SIGLEC1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, HERC5; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, DNAPTP6; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, LOC129607; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, EPSTI1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, BIRC4BP; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 229450_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 235276_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, SIGLEC1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, HERC5; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, DNAPTP6; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, LOC129607; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, EPSTI1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, BIRC4BP; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 229450_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 235276_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, HERC5; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, DNAPTP6; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, LOC129607; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, EPSTI1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, BIRC4BP; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 229450_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5; или

IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, DNAPTP6; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, LOC129607; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, EPSTI1; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, BIRC4BP; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, LOC129607; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, EPSTI1; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, BIRC4BP; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, EPSTI1; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, BIRC4BP; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 235276_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, BIRC4BP; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 229450_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 235276_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 229450_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 235276_at; или HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 235276_at; или DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at, ген, выявленный зондом 235276_at. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии может также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать какие-либо по меньшей мере 7 генов, например: MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ISG15; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LAMP3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OASL; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, RSAD2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFIT2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, OAS3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, USP18; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, HERC5; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, DNAPTP6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, LOC129607; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, EPSTI1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, BIRC4BP; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 229450_at; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, ген, выявленный зондом 235276_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LAMP3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OASL; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, RSAD2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFI44; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFIT2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OAS3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, USP18; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, HERC5; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, DNAPTP6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LOC129607; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, EPSTI1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, BIRC4BP; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 229450_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3; или IFI27, OAS1, IFIT1,

IFI6, IFI44L, ISG15, OASL; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, RSAD2; или IFI27,
 OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFI44; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFIT2;
 или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OAS3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L,
 ISG15, USP18; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, SIGLEC1; или IFI27, OAS1,
 5 IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, HERC5; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, DNAPTP6;
 или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LOCI 29607; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6,
 IFI44L, ISG15, EPSTI1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, BIRC4BP; или IFI27,
 OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом ген, выявленный зондом
 229450_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 235276_at;
 10 или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15,
 LAMP3, RSAD2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFI44; или OAS1, IFIT1,
 IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFIT2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OAS3;
 или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, USP18; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15,
 LAMP3, SIGLEC1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, HERC5; или OAS1, IFIT1,
 15 IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, DNAPTP6; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3,
 LOC129607; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, EPSTI1; или OAS1, IFIT1, IFI6,
 IFI44L, ISG15, LAMP3, BIRC4BP; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген,
 выявленный зондом 229450_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген,
 выявленный зондом 235276_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2;
 20 или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFI44; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3,
 OASL, IFIT2; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, OAS3; или IFIT1, IFI6, IFI44L,
 ISG15, LAMP3, OASL, USP18; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, SIGLEC1;
 или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, HERC5; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15,
 LAMP3, OASL, DNAPTP6; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, LOC129607; или
 25 IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, EPSTI1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3,
 OASL, BIRC4BP; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом
 229450_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом
 235276_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44; или IFI6, IFI44L, ISG15,
 LAMP3, OASL, RSAD2, IFIT2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, OAS3; или
 30 IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, USP18; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL,
 RSAD2, SIGLEC1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, HERC5; или IFI6,
 IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, DNAPTP6; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL,
 RSAD2, LOC129607; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, EPSTI1; или IFI6,
 IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, BIRC4BP; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL,
 35 RSAD2, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL,
 RSAD2, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2,
 IFI44, IFIT2; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, OAS3; или IFI44L, ISG15,
 LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, USP18; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44,
 SIGLEC1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, HERC5; или IFI44L, ISG15,
 40 LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, DNAPTP6; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44,
 LOC129607; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, EPSTI1; или IFI44L, ISG15,
 LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, BIRC4BP; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44,
 ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген,
 выявленный зондом 235276_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3;
 45 или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, USP18; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2,
 IFI44, IFIT2, SIGLEC1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, HERC5; или ISG15,
 LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, DNAPTP6; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44,
 IFIT2, LOC129607; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, EPSTI1; или ISG15,

LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, BIRC4BP; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 229450_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 235276_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, SIGLEC1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, HERC5; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, DNAPTP6; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, LOC129607; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, EPSTI1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, BIRC4BP; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 229450_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 235276_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, HERC5; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, DNAPTP6; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, LOC129607; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, EPSTI1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, BIRC4BP; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 229450_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 235276_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, DNAPTP6; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, LOC129607; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, EPSTI1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, BIRC4BP; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 229450_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, LOC129607; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, EPSTI1; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, BIRC4BP; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, EPSTI1; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, BIRC4BP; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, BIRC4BP; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 235276_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 229450_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 235276 at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 235276_at; или HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at, ген, выявленный зондом 235276_at. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии может также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать какие-либо по меньшей мере 8 генов, например: MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LAMP3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OASL; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, RSAD2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFI44; или MX1, LLY6E, IFI27,

OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, IFIT2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, OAS3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, USP18; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, HERC5; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, DNAPTP6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, LOC129607; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, EPSTI1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, BIRC4BP; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 229450_at; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ген, выявленный зондом 235276_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OASL; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, RSAD2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFI44; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, IFIT2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, OAS3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, USP18; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, HERC5; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, DNAPTP6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LOC129607; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, EPSTI1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, BIRC4BP; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 229450_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, ген, выявленный зондом 235276_at; or IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, RSAD2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFI44; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, IFIT2; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OAS3; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, USP18; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, SIGLEC1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, HERC5; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, DNAPTP6; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, LOC129607; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, EPSTI1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, BIRC4BP; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, IFIT2; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, OAS3; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, USP18; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, SIGLEC1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, HERC5; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, DNAPTP6; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, LOC129607; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, EPSTI1; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, BIRC4BP; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFIT2; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, OAS3; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, USP18; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, SIGLEC1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, HERC5; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, DNAPTP6; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, LOC129607; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, EPSTI1; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, BIRC4BP; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 235276_at;

или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, OAS3; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, USP18; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, SIGLEC1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, HERC5; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, DNAPTP6; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, LOC129607; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, EPSTI1; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, BIRC4BP; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, USP18; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, SIGLEC1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, HERC5; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, DNAPTP6; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, LOC129607; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, EPSTI1; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, BIRC4BP; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, ген, выявленный зондом 235276_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, SIGLEC1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, HERC5; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, DNAPTP6; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, LOC129607; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, EPSTI1; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, BIRC4BP; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 229450_at; или ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, ген, выявленный зондом 235276_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, HERC5; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, DNAPTP6; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, LOC129607; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, EPSTI1; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, BIRC4BP; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 229450_at; или LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, ген, выявленный зондом 235276_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, DNAPTP6; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, LOC129607; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, EPSTI1; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 229450_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, ген, выявленный зондом 235276_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, LOC129607; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, EPSTI1; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 229450_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, BIRC4BP; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, EPSTI1; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, BIRC4BP; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1,

HERC5, DNAPTP6, LOC129607, BIRC4BP; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 235276_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 229450_at; или OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 235276_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 235276_at; или SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at, ген, выявленный зондом 235276_at. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать какие-либо по меньшей мере 12 генов, например: MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFIT2; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, OAS3; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, USP18; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, SIGLEC1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, HERC5; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, DNAPTP6; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, LOC129607; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, EPSTI1; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, BIRC4BP; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 229450_at; или MX1, LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, ген, выявленный зондом 235276_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, OAS3; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, USP18; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, SIGLEC1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, HERC5; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, DNAPTP6; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, LOC129607; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, EPSTI1; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, BIRC4BP; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 229450_at; или LLY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, ген, выявленный зондом 235276_at; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, USP18; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, SIGLEC1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, HERC5; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, DNAPTP6; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, LOC129607; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, EPSTI1; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, BIRC4BP; или IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L,

HERC5, DNAPTP6, LOC129607, ген, выявленный зондом 235276_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 229450_at; или OASL, RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, ген, выявленный зондом 235276_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или RSAD2, IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at; или IFI44, IFIT2, OAS3, USP18, SIGLEC1, HERC5, DNAPTP6, LOC129607, EPSTI1, BIRC4BP, ген, выявленный зондом 229450_at ген, выявленный зондом 235276_at. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1. ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут также включать по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28 и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1, EPSTI1 и RSAD2. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены BCL2, BAK1, BAD, BAX и BCL2L1. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSX1APAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов,

перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, IL1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, HERC5, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, LY6E, SIGLEC1 и USP18. ИФН α -индуцируемые ФД маркеры в таком профиле экспрессии могут дополнительно включать по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1 и IFIT1. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены IFI27, ИЛ-121R бета2, ИЛ-15R альфа, ИЛ-15, супрессор передачи сигнала цитокином 1 (SOCS1), янус-киназа 2, CXCL11 (Т-ТАС), ФНОSF13B (BAFF), TRAF-типа домен 1 (TRAFD1), SERPING1, CD274 (PD1-L), индоламин-2,3-диоксигеназа (INDO), ген 3 активации лимфоцитов (lymphocyte-activation - LAG3) и каспазы 5. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать по меньшей мере гены фактора В комплемента, инсулиноподобного фактора роста (IGF2BP3), циклина A1, нейропиллина 2, комплемента IqB, комплемента IqC, CD80, CD47, MMP14, колокол-подобный рецептор 3 (TLR3), TLR адапторной молекулы 2 (TICAM2), рецептора-чистильщика-1 макрофагов (MSR1), десмоплакина, рецептора PDGR, CCL13 (MCP-4), CXCL13 (BCA-1), CCL19 (CCR7), ИЛ-1 семейства 5, пуринэргического рецептора P2X7, IRS1, каспазы 3 и киназы, родственной циклин-зависимой киназе 1 (CDKL1). К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать изменения уровней одного или нескольких белков в сыворотке, а именно адипонектина, альфа-фетопротейна, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, ракового антигена 125, ракового антигена 19-9, эотаксина, FABP, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, MCP-1, MMP-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора, TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1, vWF, BDNK, комплемента 3, CD40 лиганда, EGF, ENA-78, ENRAGE, IGF-1, MDC, миелопероксидазы, RANTES или тромбopoэтина.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать изменения в каком-нибудь одном или нескольких уровнях в сыворотке белков, а именно адипонектина, альфа-фетопротейна, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, ракового антигена 125, ракового антигена 19-9, эотаксина, FABP, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, MCP-1, MMP-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора, TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1 или vWF. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

ФД маркеры, индуцируемые ИФН α , в профиле экспрессии могут включать изменения в каком-нибудь одном или нескольких уровнях в сыворотке белков BDNK, комплемента 3, лиганда CD40, EGF, ENA-78, EN-RAGE, IGF-1, MDC, миелопероксидазы, RANTES или тромбopoэтина. К ФД маркерам, индуцируемым ИФН α , в таком профиле экспрессии могут также относиться по меньшей мере один или несколько генов, перечисленных в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30.

Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , может дополнительно включать гены, регуляция экспрессии или действия которых понижена в клетках, открытых до уровней, не соответствующих исходным уровням ИФН α . Гены, у которых понижена регуляция экспрессии или действия, могут быть какими-либо генами, представленными в табл.31. Гены могут включать какой-либо один или несколько генов из числа SLC4A1, PRSS33, FCER1A, BACH2, KLRB1, D4S234E, Т-клеточного рецепторного альфа локуса/Т-клеточного рецепторного дельта локуса, FEZ1, AFF3, CD160, ABCB1, PTCH1, OR2W3, IGHD, NOG, NR3C2, TNS1, PDZK1IP1, SH2D1B, STRBP,

ZMYND11, TMOD1, FCRLA, DKFZp761P0423, EPB42, NR6A1, LOC341333, MS4A1, IGHM, SIGLECP3, KIR2DS2, PKIA, BLR1, C5 or f4, MYLK, LOC283663, MAD1L1, CXCL5, D4S234E, FCRLA, KRT1, c16 or f74, ABCB4 или GPRASP1. Некоторое число указанных генов может выступать в качестве ФД маркеров в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа. Например, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, по меньшей мере 35, по меньшей мере 40, по меньшей мере 45, или по меньшей мере 50 генов с пониженной регуляцией может быть включено в профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа. К профилю экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, могут также относиться гены, перечисленные в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28.

Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, может включать ген FEZ1, или может включать гены FEZ1 и NOG, или может включать ген NOG, или может включать гены FEZ1, NOG и SLC4A1, или может включать ген SLC4A1, или может включать гены NOG и SLC4A1, или может включать гены FEZ1, NOG, SLC4A1 и D4S234E, или может включать гены FEZ1, NOG, SLC4A1, D4S234E и PRSS33. Профиль экспрессии ФД маркера, индуцированного ИФНа, может также включать гены, перечисленные в табл.19, и/или 20, и/или 21, и/или 22, и/или 23, и/или 24, и/или 26, и/или 28, и/или 30, и/или 31.

Гены с пониженной регуляцией могут обладать экспрессией или активностью с пониженной регуляцией, составляющей по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99% от экспрессии или активности контрольных клеток, например клеток здоровых добровольцев, или клеток контрольных животных, или клеток, не подвергшихся воздействию ИФНа в культуре.

Повышенная или пониженная регуляция генной экспрессии или действия ФД маркеров, индуцированных ИФНа, может быть определена какими-либо средствами, известными в данной области. Например, повышенная или пониженная регуляция генной экспрессии может быть выявлена по определению уровней иРНК. Экспрессия иРНК может быть определена норзен-блоттингом, слот-блоттингом, количественной полимеразной цепной реакцией или методами гибридизации с геномным чипом. См. US 5744305 и 5143854, например, получение последовательностей нуклеиновых кислот для методов гибридизации с геномным чипом.

Повышенная или пониженная генная экспрессия или активность ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, может быть определена по выявлению уровней белков. Ген с повышенной или пониженной регуляцией, чей уровень белка выявляют, может быть каким-либо одним, какими-либо двумя, какими-либо тремя, какими-либо четырьмя, какими-либо пятью, какими-либо шестью, какими-либо семью, какими-либо восьмью, какими-либо девятью, какими-либо десятью, какими-либо двенадцатью, какими-либо пятнадцатью, какими-либо двадцатью, какими-либо двадцатью пятью, какими-либо тридцатью, какими-либо тридцатью пятью или более из числа генов адипонектина, альфа-фетопротейна, аполипопротеина СIII, бета-2 микроглобулина, опухолевого

антигена 125, опухолевого антигена 19-9, эотаксина, FABP, фактора VII, ферритина, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-16, ИЛ-18, ИЛ-1ra, ИЛ-3, MCP-1, MMP-3, миоглобина, SGOT, тканевого фактора, TIMP-1, ФНО RII, ФНО-альфа, VCAM-1, vWF, BDNK, комплемента 3, лиганда CD40, EGF, ENA-78, EN-RAGE, IGF-1, MDC, миелопероксидазы, RANTES
5 или тромбopoэтин. Способы выявления уровней экспрессии белка включают иммунологические методы, например ферментсвязанные иммуносorbентные исследования, вестерн-блоттинг, белковые матрицы и окрашивание серебром.

Профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, может включать профиль активности белков. Повышенная или пониженная регуляция генной экспрессии или
10 активности ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, может быть определена по выявлению активности белков, включая, но не ограничиваясь ими, выявляемую активность по фосфорилированию, активность по дефосфорилированию или активность по расщеплению. Кроме того, повышенная или пониженная регуляция генной экспрессии или активности ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, может быть определена по
15 выявлению какой-либо комбинации уровней экспрессии или активности указанных генов.

Терапевтическое средство-кандидат для лечения ИФНа-опосредованных расстройств может быть выявлено способами, описанными в настоящем изобретении.

Терапевтические средства-кандидаты могут быть какими-либо типами молекул, включая
20 низкомолекулярные соединения или биологические агенты. Терапевтические средства-кандидаты, выявленные методами, описанными в настоящем изобретении, могут быть немедленно определены в качестве применимых терапевтических средств для лечения заболевания, расстройства или состояния. В другом варианте может потребоваться, чтобы терапевтические средства-кандидаты, выявленные методами, описанными в
25 настоящем изобретении, были дополнительно исследованы и/или модифицированы до их выбора для лечения пациентов. В другом варианте терапевтические средства-кандидаты, выявленные методами, описанными в настоящем изобретении, могут после дополнительного исследования быть забракованы в качестве молекулы для лечения пациентов.

В способах, которые идентифицируют терапевтические средства-кандидаты, клетки, представляющие профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа,
30 контактируют с агентом. Клетки могут быть клетками какого-либо типа, например, клетками коммерчески доступных линий бессмертных клеток, которые представляют профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, клетками коммерчески
35 доступных линий бессмертных клеток, которые обработаны ФД маркером, индуцируемым ИФНа, для индукции профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, клетками, выделенными от пациента, обладающего профилем экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, или клетками, выделенными от здорового пациента и обработанными ИФНа для индукции профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых
40 ИФНа.

Наличие или отсутствие изменения в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, клеток выявляют после контакта клеток с агентом. Наличие изменения может быть каким-либо изменением в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включающего по меньшей мере 10% снижение повышенной регуляции или
45 активности по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, по меньшей мере 20% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 30% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 40% снижение по меньшей мере 1 гена

с повышенной регуляцией, по меньшей мере 50% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 60% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 70% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 75% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 80% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 85% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 90% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 95% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 96% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 97% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 98% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, по меньшей мере 99% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией, или 100% снижение по меньшей мере 1 гена с повышенной регуляцией. В другом варианте, или дополнительно, наличие изменения может быть каким-либо изменением в профиле экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров, включающего по меньшей мере 10% повышение экспрессии или активности по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , по меньшей мере 20% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 30% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 40% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 50% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 60% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 70% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 75% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 80% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 85% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 90% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 95% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 96% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 97% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 98% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, по меньшей мере 99% повышение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией, или 100% снижение по меньшей мере 1 гена с пониженной регуляцией.

В способах мониторинга прогрессирования заболевания пациента образцы могут быть взяты у пациента до или после введения агента, например агента, который связывается и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α , или агента, который связывается и не модулирует действия ИФН I типа или ИФН α , или комбинация агента, которая связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α . Профили экспрессии ФД маркеров, индуцированные ИФН I типа или ИФН α , устанавливают в образцах (до и после введения агента). Сравнивают профили экспрессии ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , в образцах. Сравнение может быть по числу ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , имеющих в образцах, или может подсчитываться количество ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , содержащихся в образцах или в какой-либо их комбинации. Изменение, свидетельствующее об эффективности терапевтического агента, может быть установлено, если число или уровень (или их комбинация) ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с повышенной регуляцией снижается в образце, полученном после введения терапевтического агента, относительно образца,

полученного перед введением терапевтического агента. Число ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с повышенной регуляцией может снизиться по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, или по меньшей мере, на 10. Уровень какого-либо данного ФД маркера, индуцированного ИФН I типа или ИФН α , может быть снижено по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере, на 95%. Число ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией с пониженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, или по меньшей мере 35. Какая-либо комбинация пониженного числа и пониженного уровня ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с повышенной регуляцией может проявить эффективность. Вариант, выявляющий эффективность терапевтического агента, может быть установлен, если число или уровень (или какая-либо их комбинация) ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией снижена в образце, полученном после введения терапевтического агента, по сравнению с образцом, полученным перед введением терапевтического агента. Число ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией может уменьшиться по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, или по меньшей мере на 10. Уровень какого-либо данного ФД маркера, индуцированного ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией может повыситься по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%. Число ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров с пониженной регуляцией и повышенными уровнями может быть равно по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30, или по меньшей мере 35. Какая-либо комбинация пониженного числа и повышенного уровня ФД маркеров, индуцированных ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией может проявить эффективность.

Образец, полученный от пациента, может быть получен перед первым введением агента, т.е. ранее этот агент пациенту не вводили. В другом варианте образец, получаемый от пациента, может отбираться после введения агента на протяжении курса лечения. Например, агент может быть введен перед инициацией протокола мониторинга. После введения агента дополнительные образцы могут получать от пациента и сравнивать ФД маркеры, индуцированные ИФН I типа или ИФН α , в образцах. Образцы могут быть того же или другого типа, например, каждый полученный образец может быть образцом крови, или каждый полученный образец может образцом сыворотки. ИФН I типа- или ИФН α индуцируемые ФД маркеры, выявленные в каждом образце,

могут быть теми же, могут существенно перекрываться или могут быть близкими.

Образцы могут быть получены в какое-либо время до или после введения терапевтического агента. Образец, полученный после введения терапевтического агента, может быть получен по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, по меньшей мере на 10, по меньшей мере на 12, или по меньшей мере, на 14 сутки после введения терапевтического агента. Образец, полученный после введения терапевтического агента, может быть получен по меньшей мере через 2, по меньшей мере через 3, по меньшей мере через 4, по меньшей мере через 5, по меньшей мере через 6, по меньшей мере через 7, по меньшей мере через 8 недель после введения терапевтического агента. Образец, полученный после введения терапевтического агента, может быть получен по меньшей мере через 2, по меньшей мере через 3, по меньшей мере через 4, по меньшей мере через 5, по меньшей мере через 6 месяцев после введения терапевтического агента.

Дополнительные образцы могут быть получены от пациента после введения терапевтического агента. По меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 образцов может быть получено от пациента для мониторинга прогрессирования или регрессирования заболевания или расстройства на протяжении времени. Прогрессирование заболевания может быть подвергнуто мониторингу на протяжении периода, составляющего по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет, или на протяжении жизни человека. Дополнительные образцы могут быть получены от пациента с регулярными интервалами, например месячными, двухмесячными, ежеквартальными, проводимыми дважды в год или ежегодными. Образцы могут быть получены от пациента после введения агента с регулярными интервалами. Например, образцы могут быть получены от пациента через неделю после каждого введения агента, или через две недели после каждого введения агента, или через три недели после каждого введения агента, или через месяц после каждого введения агента, или через два месяца после каждого введения агента. В другом варианте множественные образцы могут быть получены от пациента после каждого введения агента.

Прогрессирование заболевания у пациента может быть подвергнуто мониторингу сходным образом в отсутствие введения агента. Образцы могут периодически отбираться у пациента с заболеванием или расстройством. Может быть идентифицировано прогрессирование заболевания, если число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , возрастает в образцах, полученных позднее по сравнению с предыдущим образцом. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , может возрасти по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9, или по меньшей мере на 10. Прогрессирование заболевания может быть выявлено, если уровень каких-либо данных ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , с повышенной регуляцией повышается по

меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Прогрессирование заболевания может быть выявлено, если уровень каких-либо данных ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с пониженной регуляцией понижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с повышенной регуляцией с повышенными уровнями может быть равно по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с пониженной регуляцией с пониженными уровнями может быть равно по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Какая-либо комбинация повышенного числа и повышенного уровня ФД маркера, индуцируемого ИФН I типа или ИФНа, с повышенной регуляцией может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. В другом варианте или в комбинации, какая-либо комбинация пониженного числа и пониженного уровня ФД маркера, индуцируемого ИФН I типа или ИФНа, с пониженной регуляцией может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Регрессия заболевания также может быть установлена у пациента с заболеванием или расстройством, не подвергавшегося лечению агентом. В этом случае регрессия может быть выявлена, если число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, снижается в позднее отобранном образце относительно ранее полученного образца. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, может понизиться по меньшей мере на 1, по меньшей мере на 2, по меньшей мере на 3, по меньшей мере на 4, по меньшей мере на 5, по меньшей мере на 6, по меньшей мере на 7, по меньшей мере на 8, по меньшей мере на 9 или по меньшей мере на 10. Регрессия заболевания может быть выявлена, если какой-либо из данных ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с повышенной регуляцией понижается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Регрессия заболевания может быть выявлена, если уровень какого-либо из данных ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с пониженной регуляцией повышается по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 35%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, с пониженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по

меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Число ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , с пониженной регуляцией с повышенными уровнями может быть равно по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Прогресс или регресс заболевания подвергают мониторингу путем получения образцов на протяжении какого-либо периода при каком-либо интервале. Прогресс или регресс заболевания могут быть подвергнуты мониторингу путем получения образцов на протяжении курса, длительностью по меньшей мере 1 неделя, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет или на протяжении жизни пациента. Прогресс или регресс заболевания подвергают мониторингу путем получения образцов по меньшей мере ежемесячно, каждые два месяца, ежеквартально, дважды в год или ежегодно. Образцы не обязательно следует получать со строго определенными интервалами.

Настоящее изобретение также включает наборы и зонды. Зондами могут быть какие-либо молекулы, которые выявляют какую-либо экспрессию или действие какого-либо гена, который может быть включен в профиль экспрессии ФД маркера, индуцируемого ИФН α .

Настоящее изобретение также относится к способам обнаружения действия ИФН. Эти способы могут использовать клетки, включающие полинуклеотидную последовательность, содержащую репортерный ген под контролем элемента ответа, простимулированного интерфероном. Клетки, включающие полинуклеотидную последовательность, могут быть какими-либо клетками, способными к трансфекции или трансформации полинуклеотидной последовательностью и которые могут поддерживаться в культуре. К таким клеткам относятся клетки животных, бактерий, дрожжей, насекомых или растений. Эти клетки могут быть прикрепленными или могут расти в суспензии. Если клетки являются клетками животных, они могут быть клетками известных клеточных линий, например, HeLa, COS, NIH3T3, AGS, 293, CHO, Huh-7, HUVEC, MCF-7, C6, BHK-21, BNL CL 2, C2C12, HepG2 и ATDC5. Другие бесчисленные линии клеток известны и могут быть получены специалистами в данной области. Клетки в другом варианте могут быть первичными клетками, которые были или не были бессмертными.

Клетки могут включать полинуклеотидную последовательность, включающую репортерный ген под контролем элемента ответа, простимулированного интерфероном. Полинуклеотидная последовательность может быть стабильно интегрирована в ДНК клетки или может быть внехромосомальным элементом, постоянным или временным для клеток. Полинуклеотид может быть интродуцирован в клетки в качестве открытой полинуклеотидной молекулы, объединенной с липидами полинуклеотидной молекулы или другими молекулами, или полинуклеотида в вирусной частице.

Если полинуклеотид был интродуцирован в качестве открытой полинуклеотидной молекулы, полинуклеотид может быть линейной или кольцевой молекулой. Примерами кольцевых полинуклеотидных молекул являются плазмиды и искусственные хромосомы, но не только они. Эти векторы могут расщепляться ферментами, например, для

выработки линейных полинуклеотидных молекул.

Кроме того, если полинуклеотид интродуцирован в качестве открытого полинуклеотида, он может быть интродуцирован в клетки каким-либо из многих хорошо известных в данной области методов. К этим методам относятся, но ими не
 5 ограничиваются, электропорация, микроинъекции и баллистическая доставка частиц. См., также, например, Loeffler и Behr, Meth. Enzymol. 217, 1993, сс. 599-618; Cohen и др., Meth. Enzymol. 217, 1993, сс. 618-644; Clin. Pharma. Ther. 29, 1985, сс. 69-92, кн.: Sambrook и др. «Molecular Cloning: A Laboratory Manual», 1989, 2-е изд., изд-во Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк; кн.: «Current Protocols in Molecular Biology»,
 10 1987-2001, под ред. Ausubel и др., изд-во John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк.

Хотя полинуклеотид интродуцируют в виде комплекса с липидами или липосомами, он также может быть интродуцирован одним из многих известных специалистам методов. Липиды и липосомы представляют смесь частиц жиров или липидов, которые связывают ДНК или РНК для формирования пузырька с гидрофобным покрытием для
 15 доставки. Соответствующие липосомы могут включать какие-либо из традиционных синтетических или природных фосфолипидных липосомных материалов, включая фосфолипиды из природных источников, например из яиц, растений или животных, например фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерин, сфингомиелин, фосфатидилсерин или фосфатидилинозитол. Также могут применяться
 20 синтетические фосфолипиды, например димиристилфосфатидилхолин, диолеилфосфатидилхолин и соответствующие синтетические фосфатидилэтаноламины и фосфатидилглицерины. Липиды или липосомы, которые могут быть конъюгированы с вектором, коммерчески доступны. К примерам коммерчески доступных реагентов липидов или для липосомной трансфекции известны специалистам в данной области,
 25 в том числе продукт LIPOFECTAMINE™ (фирма Invitrogen), продукт GENEJUICE® (фирма Novagen), продукт GENEJAMMER® (фирма Stratagene), продукт FUGENE® HD (фирма Roche), продукт MEGAFECTIN™ (фирма Qbiogene), продукт SUPERFECT® (фирма Qiagen) и продукт EFFECTENE® (фирма Qiagen).

Если полинуклеотид был интродуцирован в качестве комплекса с другими
 30 молекулами, он может быть компактным или в виде наносферы. Компактные полинуклеотидные комплексы описаны в патентах US 5972901, 6008336 и 6077835. Наносферы описаны в патентах US 5718905 и 6207195. Такие компактные полинуклеотидные комплексы и наносферы, которые объединяют нуклеиновые кислоты, используют полимерные катионы. Типичные полимерные катионы включают желатин,
 35 поли-L-лизин и хитозан. В другом варианте полинуклеотид может быть объединен с DEAE-декстраном или трансфецирован, используя методы, например, соосаждения фосфатом кальция или соосаждения хлоридом кальция.

Если полинуклеотид был интродуцирован в ассоциации с вирусом, вирус может быть каким-либо известным соответствующим вирусом для высвобождения полинуклеотида.
 40 К примерам вирусов, которые могут применяться в качестве векторов, относятся аденовирусы, аденоассоциированный вирус, лентивирус, ретровирус, вирус герпеса (например, вирус герпес симплекс), вирус оспы, паповирус, вирус сендай, вирус SV40, респираторный синцитиальный вирус и др.

Полинуклеотидная последовательность может включать репортерный ген и элемент
 45 ответа, простимулированного интерфероном. Репортерный ген может быть каким-либо геном из числа генов люциферазы, хлорамфеникол-ацетил-трансферазы, β -галактозидазы, зеленого флуоресцирующего белка, β -глюкоронидазы или секретирующей плацентарной щелочной фосфатазы. Вариации многих указанных

репортерных генов, например зеленого флуоресцентного белка и люциферазы, известны и могут быть легко идентифицированы и/или получены специалистами в данной области. Другие репортерные гены в дополнение к тем, которые перечислены, также могут быть известны специалистам в данной области и доступны. Элементы ответа,

5 простимулированные интерфероном, также известны специалистам в данной области. Они могут быть получены из коммерческих источников, например фирм Stratagene, Clonotech и Biomux. Они также описаны, например, в работах Alcantara и др., Nuc. Acid. Res. 30, 2002, сс. 2068-2075, и Kirchhoff и др., Oncogene 18, 1999, сс. 3725-3736.

10 Клетки, используемые в исследовании, могут инкубироваться с образцом. Образец может быть получен от пациента, передан лечащим врачом пациента или может быть контрольным образцом, применяемым для калибровки или в качестве контроля. Если образец получен от пациента, он может быть какой-либо биологической жидкостью или тканью, например кровью, слюной, мочой, синовиальной жидкостью, костным мозгом, цереброспинальной жидкостью, выделением из носа, мокротой, амниотической
15 жидкостью, бронхоальвеолярной промывной жидкостью, мононуклеарными клетками периферической крови, суммарными лейкоцитами, клетками лимфоузлов, клетками селезенки, клетками миндалин или кожей.

Экспрессию репортерного гена выявляют каким-либо известным в данной области методом. Экспрессия, даже если она «нулевая», показывает действие ИФН в образце.
20 Специалист в данной области может также подсчитать какой-либо уровень экспрессии репортерного гена, который может коррелировать с уровнем действия ИФН в образце.

Заявители представляют ряд вариантов осуществления настоящего изобретения для описания некоторых объектов настоящего изобретения, причем указанные варианты не ограничивают настоящее изобретение.

25 Варианты осуществления настоящего изобретения

Варианты осуществления настоящего изобретения 1. Способ лечения пациента с заболеванием или расстройством, опосредованным ИФН I типа или ИФН α , который включает:

30 введение агента, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α ; причем пациент имеет профиль экспрессии ФД маркеров индуцируемых ИФН I типа или ИФН α ;

и агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

35 Варианты осуществления настоящего изобретения 2. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, дополнительно включающий выявление нейтрализации профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

Варианты осуществления настоящего изобретения 3. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия
40 генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1 IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

Варианты осуществления настоящего изобретения 4. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором агент является биологическим агентом.

Варианты осуществления настоящего изобретения 5. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 4, в котором агент является антителом.

45 Варианты осуществления настоящего изобретения 6. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 5, в котором антителом является антитело MEDI-545.

Варианты осуществления настоящего изобретения 7. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 5, в котором антитело специфично в отношении одного или

нескольких ИФН I типа или ИФН α подтипов, но не является антителом MEDI-545.

Варианты осуществления настоящего изобретения 8. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором введение агента облегчает один или несколько симптомов заболевания или расстройства.

5 Варианты осуществления настоящего изобретения 9. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 5, в котором антитело вводят в дозе, примерно составляющей 0,03-30 мг/кг.

10 Варианты осуществления настоящего изобретения 10. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 9, в котором антитело вводят в дозе, примерно составляющей 0,3-3 мг/кг.

Варианты осуществления настоящего изобретения 11. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 10, в котором антитело вводят в дозе 0,03-1 мг/кг.

15 Варианты осуществления настоящего изобретения 12. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 9-11, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 10%.

20 Варианты осуществления настоящего изобретения 13. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 12, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 20%.

25 Варианты осуществления настоящего изобретения 14. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 13, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 30%.

Варианты осуществления настоящего изобретения 15. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 14, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 40%.

30 Варианты осуществления настоящего изобретения 16. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 15, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 50%.

35 Варианты осуществления настоящего изобретения 17. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором ИФН I типа- или ИФН α -опосредованное заболевание или расстройство является волчанкой, псориазом, васкулитом, саркоидозом, синдромом Шегрена или идиопатическим воспалительным миозитом.

40 Варианты осуществления настоящего изобретения 18. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 17, в котором ИФН I типа- или ИФН α -опосредованное заболевание или расстройство является волчанкой.

Варианты осуществления настоящего изобретения 19. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 17, в котором ИФН I типа- или ИФН α -опосредованное заболевание или расстройство является псориазом.

45 Варианты осуществления настоящего изобретения 20. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия по меньшей мере ИФН α подтипов 1, 2, 8 и 14.

Варианты осуществления настоящего изобретения 21. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает транскрипты генов ФД маркеров.

5 Варианты осуществления настоящего изобретения 22. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает полипептиды, экспрессированные с генов ФД маркера.

10 Варианты осуществления настоящего изобретения 23. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1.

15 Варианты осуществления настоящего изобретения 24. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

20 Варианты осуществления настоящего изобретения 25. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1.

25 Варианты осуществления настоящего изобретения 26. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

30 Варианты осуществления настоящего изобретения 27. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

35 Варианты осуществления настоящего изобретения 28. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 29. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, IL1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 30. Способ варианта осуществления

настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 31. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 32. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 33. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 32, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1 и IFIT1.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 34. Способ по варианту осуществления настоящего изобретения 33, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов OAS2 и OAS1.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 35. Способ по какому-либо одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 3 или 23-33, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , дополнительно включает пониженную регуляцию экспрессии или действия генов NOG, SLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 36. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 1, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает пониженную регуляцию экспрессии или действия генов NOG, SLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 37. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 22, в котором выявляют повышенные уровни полипептида в сыворотке.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 38. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 37, в котором к полипептидам относятся раковый антиген 125, ферритин, тканевый фактор и MMP-3.

Вариант осуществления настоящего изобретения 39. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 22, в котором выявляют пониженные уровни полипептида в сыворотке.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 40. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 39, в котором к полипептидам относятся EGF, тромбопоэтин и лиганд CD40.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 41. Способ лечения пациента с аутоиммунным заболеванием, включающего умеренный или выраженный профиль ИФН I типа или ИФН α ФД маркеров, содержащий:

введение агента, который связывает и модулирует действие ИФН I типа или ИФН α ; в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 42. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, дополнительно включающий выявление профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 43. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1 IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 44. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 45. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 46. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 47. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 48. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД-маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 49. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 50. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, ИЛ1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 51. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1,

ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 52. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST11, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 53. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44 и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 54. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 53, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , дополнительно включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1 и IFIT1.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 55. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия меньшей мере ИФН α подтипов 1, 2, 8 и 14.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 56. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором агент является биологическим агентом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 57. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором агент является антителом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 58. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 57, в котором антителом является антитело MEDI-545.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 59. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 57, в котором антитело специфично в отношении одного или нескольких ИФН I типа или ИФН α подтипов, но не является антителом MEDI-545.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 60. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором введение агента облегчает один или несколько симптомов заболевания или расстройства.

Вариант осуществления настоящего изобретения 61. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 57, в котором антитело вводят в дозе, примерно составляющей 0,03-30 мг/кг.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 62. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 57, в котором антитело вводят в дозе, примерно составляющей 0,3-3 мг/кг.

Вариант осуществления настоящего изобретения 63. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 57, в котором антитело вводят в дозе, примерно составляющей 0,03-1 мг/кг.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 64. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 10%.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 65. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 64, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 20%.

Вариант осуществления настоящего изобретения 66. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 65, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 30%.

Вариант осуществления настоящего изобретения 67. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 66, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 40%.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 68. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 67, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 50%.

Вариант осуществления настоящего изобретения 69. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 41, в котором аутоиммунным заболеванием человека является волчанка, псориаз, васкулит, саркоидоз, синдром Шегрена или идиопатический
10 воспалительный миозит.

Вариант осуществления настоящего изобретения 70. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 69, в котором пациент болен волчанкой.

Вариант осуществления настоящего изобретения 71. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 69, в котором пациентом является пациент с псориазом.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 72. Способ нейтрализации ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента, нуждающегося в этом, включающий:

введение агента, который связывает и модулирует ИФН I типа или ИФН α активность у пациента;

20 в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 73. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, дополнительно включающий нейтрализацию профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 74. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 75. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором агент является биологическим агентом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 76. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 75, в котором агент является антителом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 77. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 76, в котором антитело является антителом MEDI-545.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 78. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 76, в котором антитело специфично в отношении одного или нескольких ИФН I типа или ИФН α подтипов, но не является антителом MEDI-545.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 79. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором введение агента облегчает один или несколько симптомов заболевания или расстройства.

Вариант осуществления настоящего изобретения 80. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 76, в котором антитело вводят в дозе примерно 0,03-30 мг/кг.

Вариант осуществления настоящего изобретения 81. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 80, в котором антитело вводят в дозе 0,3-3 мг/кг.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 82. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 81, в котором антитело вводят в дозе 0,03-1 мг/кг.

Вариант осуществления настоящего изобретения 83. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 80-82, в котором агент нейтрализует профиль

экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , по меньшей мере на 10%.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 84. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 83, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 20%.

Вариант осуществления настоящего изобретения 85. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 84, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 30%.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 86. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 85, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 40%.

Вариант осуществления настоящего изобретения 87. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 86, в котором агент нейтрализует профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , у пациента по меньшей мере на 50%.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 88. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором пациент болен волчанкой, псориазом, васкулитом, саркоидозом, синдромом Шегрена или идиопатическим воспалительным миозитом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 89. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 88, в котором пациент болен волчанкой.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 90. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 88, в котором пациент болен псориазом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 91. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия по меньшей мере ИФН α подтипов 1, 2, 8 и 14.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 92. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает транскрипты генов ФД маркеров.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 93. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает полипептиды, экспрессированные с генов ФД маркеров.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 94. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTR6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 95. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 96. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3,

IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 97. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

Вариант осуществления настоящего изобретения 98. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 99. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 100. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, IL1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 101. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 102. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 103. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 104. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 103, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или активности генов MX1 и IFIT1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 105. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 74 или 94-104, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , дополнительно включает пониженную регуляцию экспрессии или активности генов NOG, SLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 106. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 72, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФН α , дополнительно включает пониженную регуляцию экспрессии или активности генов NOG, SLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 107. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 93, в котором обнаруживают пониженные уровни полипептидов в сыворотке.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 108. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 107, в котором к полипептидам относятся раковый антиген 125, ферритин, тканевый фактор и ММР-3.

Вариант осуществления настоящего изобретения 109. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 93, в котором обнаруживают пониженные уровни полипептидов в сыворотке.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 110. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 109, в котором к полипептидам относятся EGF, тромбозитин и лиганд CD40.

Вариант осуществления настоящего изобретения 111. Способ мониторинга или прогнозирования прогрессирования аутоиммунного заболевания у пациента,

15 включающий:

получение первого профиля экспрессии маркеров, индуцируемых ИФНа, в первом образце пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 112. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 111, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров,

20 индуцируемых ИФНа, является выраженным профилем и прогнозом для пациента является прогрессирование заболевания.

Вариант осуществления настоящего изобретения 113. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 112, в котором аутоиммунным заболеванием является СКВ, а прогрессированием является обострение СКВ.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 114. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 111, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, является слабым профилем и прогнозом для пациента является регресс заболевания.

Вариант осуществления настоящего изобретения 115. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 111, дополнительно включающий:

30

получение второго профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, во втором образце, полученном от пациента;

причем повышение числа или уровней ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, во втором профиле экспрессии относительно первого профиля экспрессии

35 прогнозирует прогрессирование заболевания; или

в котором снижение числа или уровня ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа или ИФНа, во втором профиле экспрессии относительно первого профиля экспрессии прогнозирует регресс заболевания.

Вариант осуществления настоящего изобретения 116. Способ мониторинга прогрессирования заболевания у пациента, получающего лечение терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФНа, включающий:

40

получение первого профиля экспрессии маркеров ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, в первом образце пациента,

введение терапевтического агента, который связывает и модулирует действие ИФНа,

45 получение второго профиля экспрессии маркеров, индуцируемых ИФНа, во втором образце пациента, и

сравнение первого и второго профилей экспрессии маркеров, индуцируемых ИФНа, в котором изменение в первом и втором профилях экспрессии маркеров,

индуцируемых ИФН α , показывает уровень эффективности терапевтического агента, который связывает и модулирует действие ИФН α .

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 117. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый профиль экспрессии маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 118. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором профиль экспрессии маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 119. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 120. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 121. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSX1APAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 122. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 123. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 124. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, ИЛ1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 125. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый тип профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPST11, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 126. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST11, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 127. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 128. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором изменение заключается в снижении уровней повышенной регуляции экспрессии или активности генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 129. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором заболевание является волчанкой, идиопатическим воспалительным миозитом, синдромом Шегрена, васкулитом, саркоидозом и псориазом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 130. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 131, в котором заболеванием является волчанка.

Вариант осуществления настоящего изобретения 131. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором терапевтический агент является низкомолекулярным соединением или биологическим агентом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 132. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 131, в котором биологический агент является антителом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 133. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 132, в котором антителом является антитело MEDI-545.

Вариант осуществления настоящего изобретения 134. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , получают до введения терапевтического агента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 135. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первый профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , получают во время введения терапевтического агента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 136. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором первым и вторым образцом является цельная кровь или сыворотка.

Вариант осуществления настоящего изобретения 137. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, дополнительно включающий получение третьего профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в третьем образце, взятом у пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 138. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 137, дополнительно включающий получение четвертого профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в четвертом образце, взятом у пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 139. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 138, дополнительно включающий получение пятого профиля

экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в пятом образце, взятом у пациента.

Вариант осуществления настоящего изобретения 140. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 139, дополнительно включающий получение шестого профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в шестом образце, взятом у пациента.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 141. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором второй образец получают по меньшей мере через неделю, по меньшей мере через 2 недели, по меньшей мере через три недели, по меньшей мере через месяц или по меньшей мере через два месяца после введения терапевтического агента.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 142. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 137, в котором третий образец получают по меньшей мере через 2 суток, по меньшей мере через 5 суток, по меньшей мере через неделю, по меньшей мере через две недели, по меньшей мере через три недели, по меньшей мере через месяц или по меньшей мере через два месяца после получения второго образца.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 143. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 138, в котором четвертый образец получают по меньшей мере через 2 суток, по меньшей мере через 5 суток, по меньшей мере через неделю, по меньшей мере через две недели, по меньшей мере через три недели, по меньшей мере через месяц или по меньшей мере через два месяца после получения третьего образца.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 144. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 139, в котором пятый образец получают по меньшей мере через 2 суток, по меньшей мере через 5 суток, по меньшей мере через неделю, по меньшей мере через две недели, по меньшей мере через три недели, по меньшей мере через один месяц или по меньшей мере через два месяца после получения четвертого образца.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 145. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 116, в котором изменение заключается в снижении повышенной регуляции экспрессии или действия гена.

Вариант осуществления настоящего изобретения 146. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 145, в котором снижение составляет по меньшей мере 10%, по
30 меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100%.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 147. Способ идентификации пациента в качестве кандидата для лечения терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФН α , включающий: выявление наличия или отсутствия профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в образце пациента,

40 причем выявление наличия профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , характеризует пациента в качестве кандидата для лечения терапевтическим агентом, который связывает и модулирует действие ИФН α .

Вариант осуществления настоящего изобретения 148. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия
45 генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

Вариант осуществления настоящего изобретения 149. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия

генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 150. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 151. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1
15 и EPSTI1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 152. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7,
20 SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

Вариант осуществления настоящего изобретения 153. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию
25 экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 154. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию
30 экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 155. Способ варианта осуществления
35 настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, ИЛ1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 156. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 157. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15,

LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 158. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 159. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором пациента диагностируют в качестве имеющего расстройство, выбранное из группы, включающей волчанку, идиопатический воспалительный миозит, синдром Шогрена, васкулит, саркоидоз и псориаз.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 160. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 159, в котором расстройством является волчанка.

Вариант осуществления настоящего изобретения 161. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором терапевтическим агентом является низкомолекулярное соединение или биологический агент.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 162. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 161, в котором биологический агент является антителом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 163. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 162, в котором антитело является антителом MEDI-545.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 164. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 148-158, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет по меньшей мере двухкратное увеличение экспрессии одного или нескольких генов.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 165. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 148-158, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет по меньшей мере трехкратное увеличение экспрессии одного или нескольких генов.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 166. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 148-158, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение уровней иРНК одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 167. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 148-158, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение уровней белков одного или нескольких генов.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 168. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 148-158, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение ферментативного действия белка, экспрессированного с одного или нескольких генов.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 169. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором образец является цельной кровью.

Вариант осуществления настоящего изобретения 170. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет пониженную регуляцию экспрессии или действия генов NOG, SLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 171. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет повышенные уровни в сыворотке полипептидов ракового антигена 125, ферритина, тканевого фактора и MMP-3.

Вариант осуществления настоящего изобретения 172. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 147, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , представляет пониженные уровни в сыворотке полипептидов EGF, тромбопоэтина и лиганда CD40.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 173. Способ диагностики пациента в качестве пациента, имеющего расстройство, связанное с повышенными уровнями ИФН α , включающий:

выявление наличия или отсутствия профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , в образце пациента,

10 причем выявление наличия профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , характеризует пациента в качестве имеющего расстройство, ассоциированное с повышенными уровнями ИФН α .

Вариант осуществления настоящего изобретения 174. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия

15 генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44. Вариант осуществления настоящего изобретения 175. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия

20 генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1. Вариант осуществления настоящего изобретения 176. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров,

25 индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

Вариант осуществления настоящего изобретения 177. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия

30 генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1. Вариант осуществления настоящего изобретения 178. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров,

35 индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15. Вариант осуществления настоящего изобретения 179. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров,

40 настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27. Вариант осуществления настоящего изобретения 180. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров,

45 настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 181. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, IL1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPST11, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 182. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPST11, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 183. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPST11, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

Вариант осуществления настоящего изобретения 184. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

Вариант осуществления настоящего изобретения 185. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 173, в котором расстройством является волчанка, идиопатический воспалительный миозит, синдромом Шегрена, васкулит, саркоидоз или псориаз.

Вариант осуществления настоящего изобретения 186. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 185, в котором расстройством является волчанка.

Вариант осуществления настоящего изобретения 187. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет по меньшей мере двухкратное увеличение экспрессии или действия одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 188. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 187, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет по меньшей мере трехкратное увеличение экспрессии или действия одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 189. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение уровней иРНК одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 190. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение уровней белков одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 191. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором повышенная регуляция экспрессии или действия представляет повышение ферментативной активности белка, экспрессированного с одного или нескольких генов.

Вариант осуществления настоящего изобретения 192. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает пониженную

регуляцию экспрессии или действия генов NOGSLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 193. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает
5 повышенные уровни в сыворотке полипептидов ракового антигена 125, ферритина, тканевого фактора и MMP-3.

Вариант осуществления настоящего изобретения 194. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 174-184, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает пониженные
10 уровни в сыворотке полипептидов EGF, тромбопоэтина и лиганда CD40.

Вариант осуществления настоящего изобретения 195. Способ идентификации исследуемого терапевтического средства для лечения ИФН α -опосредованных расстройств, включающий:

15 контакт клеток, включающих профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , с агентом, и

выявление наличия или отсутствия изменения в профиле экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , в клетках,

20 причем выявление наличие изменения включает снижение пониженной регуляции генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , подтверждает, что агент является терапевтическим агентом-кандидатом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 196. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 197. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL,
30 CCL2, HERC5 и OAS1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 198. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2,
35 ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2.

Вариант осуществления настоящего изобретения 199. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3,
40 DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1.

Вариант осуществления настоящего изобретения 200. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1,
45 HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

Вариант осуществления настоящего изобретения 201. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров,

индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27.

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 202. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 203. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, ИЛ1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

15 Вариант осуществления настоящего изобретения 204. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 205. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18.

25 Вариант осуществления настоящего изобретения 206. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, включает повышенную регуляцию экспрессии или действия генов IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27.

30 Вариант осуществления настоящего изобретения 207. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором клетки, полученные от пациента, представляют расстройство, ассоциированное с повышенными уровнями ИФНа.

Вариант осуществления настоящего изобретения 208. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором клетки являются клетками, обработанными ИФНа для индукции профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа.

35 Вариант осуществления настоящего изобретения 209. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором повышенная регуляция генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, составляет по меньшей мере двухкратное повышение экспрессии одного или нескольких генов профиля.

40 Вариант осуществления настоящего изобретения 210. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором повышенная регуляция генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, составляет по меньшей мере трехкратное повышение экспрессии одного или нескольких генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа.

45 Вариант осуществления настоящего изобретения 211. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором повышенная регуляция генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа, составляет повышение уровней иРНК одного или нескольких генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФНа.

Вариант осуществления настоящего изобретения 212. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором повышенная регуляция генов профиля

экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышение уровней белков одного или нескольких генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α .

5 Вариант осуществления настоящего изобретения 213. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 195, в котором повышенная регуляция генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α , представляет повышение ферментативного действия белка, экспрессированного с одного или нескольких генов профиля экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН α .

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 214. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 196-206, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает пониженную регуляцию экспрессии или действия генов NOGSLC4A1, PRSS33 и FEZ1,

15 причем наличие изменения, представляющего повышение экспрессии или действия генов с пониженной регуляцией, свидетельствует о том, что агент является терапевтическим агентом-кандидатом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 215. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 196-206, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает повышенные уровни в сыворотке полипептидов ракового антигена 125, ферритина,

20 тканевого фактора и MMP-3, причем наличие изменения, представляющего понижение уровней в сыворотке полипептидов, свидетельствует о том, что агент является терапевтическим агентом-кандидатом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 216. Способ по одному из вариантов осуществления настоящего изобретения 196-206, в котором профиль экспрессии ФД маркеров, индуцируемых ИФН I типа- или ИФН α , дополнительно включает пониженные уровни в сыворотке полипептидов EGF, тромбopoэтина и лиганда CD40,

30 причем наличие изменения, представляющего повышение уровней в сыворотке полипептидов, свидетельствует о том, что агент является терапевтическим агентом-кандидатом.

Вариант осуществления настоящего изобретения 217. Набор зондов, включающий: полинуклеотиды, которые специфически выявляют экспрессию какого-либо из наборов генов:

35 (а) MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2, и IFI44; или

(б) IFI27, SIGLEC1, RSAD2, IFI6, IFI44L, IFI44, USP18, IFIT2, SAMD9L, BIRC4BP, DNAPTP6, OAS3, LY6E, IFIT1, LIPA, LOC129607, ISG15, PARP14, MX1, OAS2, OASL, CCL2, HERC5, OAS1; или

40 (в) IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCHO2; или

(г) SERPING1, IFIT2, IFIT3, IFI6, LY6E, MX1, OAS1, ISG15, IFI27, OAS3, IFI44, LAMP3, DNAPTP6, ETV7, HERC5, OAS2, USP18, XAF1, RTP4, SIGLEC1 и EPSTI1; или

45 (д) RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15; или

(е) LAMP3, SIGLEC1, DNAPTP6, IFIT2, ETV7, RTP4, SERPING1, HERC5, XAF1, MX1, EPSTI1, OAS2, OAS1, OAS3, IFIT3, IFI6, USP18, RSAD2, IFI44, LY6E, ISG15 и IFI27; или

(ж) DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3,

LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, RSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18; или

(з) SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, ИЛ1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1; или

(и) SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1; или

(к) IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 и USP18; или

(л) IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27; или

(м) NOGSLC4A1, PRSS33 и FEZ1.

10 Вариант осуществления настоящего изобретения 218. Набор, включающий какой-либо из наборов зондов, указанных в варианте осуществления настоящего изобретения 217.

Вариант осуществления настоящего изобретения 219. Способ выявления действия ИФН в образце, включающий:

15 инкубирование клеток, включающих полинуклеотидную последовательность, содержащую репортерный ген под контролем элемента ответа, простимулированного интерфероном, с образцом; и

выявление экспрессия репортерного гена,

причем экспрессия репортерного гена свидетельствует о действии ИФН в образце.

20 Вариант осуществления настоящего изобретения 220. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 219, в котором клетками являются клетки НЕК293Н.

Вариант осуществления настоящего изобретения 221. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 219, в котором репортерный ген является геном люциферазы, хлорамфеникол-ацил трансферазы, β -галактозидазы, зеленого флуоресцирующего

25 белка, β -глюкуронидазы или секретированной плацентарной щелочной фосфатазы.

Вариант осуществления настоящего изобретения 222. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 221, в котором репортерный ген является геном люциферазы.

Вариант осуществления настоящего изобретения 223. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 222, в котором люцифераза является люциферазой *Gaussia princeps*.

Вариант осуществления настоящего изобретения 224. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 219, также включающий подсчет уровня экспрессии репортерного гена.

Вариант осуществления настоящего изобретения 225. Способ варианта осуществления настоящего изобретения 224, дополнительно включающий корреляцию уровня экспрессии репортерного гена с уровнем действия ИФН в образце.

Все публикации, патенты и патентные заявки, упоминаемые в настоящем описании, включены в настоящее изобретение в виде ссылки на их описание в той же степени, в какой каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и

40 специфически показана к включению в настоящее изобретение в виде ссылки.

По настоящей заявке испрашивается приоритет на основе предварительной заявки на патент США US 60/873008, поданной 6 декабря 2006 г., предварительной заявки на патент США 60/907762, поданной 16 апреля 2007 г., предварительной заявки на патент США 60/924219, поданной 3 мая 2007 г., предварительной заявки на патент США 60/924584, поданной 21 мая 2007 г., предварительной заявки на патент США 60/960187, поданной 19 сентября 2007 г., и предварительной заявки на патент США 60/996176, поданной 5 ноября 2007 г., сущность которых включена в настоящее изобретение для всех целей. По настоящей заявке также испрашивается приоритет на основе

предварительной заявки на патент США US 924220, поданной 3 мая 2007 г.,
 предварительной заявки, озаглавленной «Auto-Antibody Markers of Autoimmune Disease»
 и поданной 6 ноября 2007 г. (поверенный IA201P2), предварительной заявки US,
 озаглавленной «Auto-Antibody Markers of Autoimmune Disease», поданной 6 ноября 2007
 5 (поверенный IA201P3) и предварительной заявки US, озаглавленной «Auto-Antibody
 Markers of Autoimmune Disease», поданной 6 декабря 2007 (поверенный IA201P3),
 включенной в настоящее изобретение в виде ссылки. По настоящей заявке также
 испрашивается приоритет на основе предварительной заявки на патент США US 60/
 907767, поданной 16 апреля 2007 г., на основе предварительной заявки на патент 60/
 10 996174, поданной 5 ноября 2007 г., и РСТ патентной заявки, озаглавленной «Methods
 of Treating Systemic Lupus Erythematosus», поданной 6 декабря 2007 г. (поверенный
 IA210PCT), включенной в настоящее изобретение в виде ссылки.

Приводимые ниже примеры приводятся только в качестве иллюстрации и никоим
 образом не ограничивают рамок охвата настоящего изобретения.

15 Примеры

Пример 1а. Первоначальная идентификация генов с повышенной регуляцией у
 пациента с волчанкой

Определяют профиль генной экспрессии в цельной крови пяти пациентов с волчанкой
 (двух с кожной формой и трех с тяжелой формой) и пяти здоровых добровольцев,
 20 используя методику Affymetrix по выравниванию целого генома и подтверждение
 методом кПЦР. Кратность величин генной экспрессии определяют подсчетом разницы
 величин \log_2 сигнала интенсивности между образцами отдельных пациентов с волчанкой
 и средней величиной \log_2 сигнала интенсивности для 5 образцов здоровых доноров.

118 генов идентифицируют в качестве генов с повышенной регуляцией по меньшей мере
 25 в два раза, в цельной крови всех 5 пациентов с волчанкой относительно здоровых
 добровольцев.

Табл. 1 представляет суммарные сведения для 71 из 118 аннотированных генов,
 выявленных в качестве генов повышенной регуляции по меньшей мере в два раза, у
 всех пяти пациентов с волчанкой. Табл. 2 представляет кратность увеличения экспрессии
 30 подгруппы из 118 генов для каждого из пяти пациентов с волчанкой по сравнению со
 здоровыми добровольцами. Табл. 2 также представляет сравнение между величинами
 кратного изменения, определенными по двум уникальным платформам (Affy GeneChip
 и TaqMan (т.е. кПЦР)).

35

Табл. 1.
Гены, идентифицированные по повышенной регуляции по меньшей мере двукратной, в цельной крови больных волчанкой.

40

45

Probe ID	UniGene	Gene Title	Gene Sym	Gene Ontology	Bi Gene Ontc	Gene Ontc Pathway	Avg. Norma	Avg. SLE	Avg. ILE	Avg. F	p value	35SR	[Avg199R]	[Avg26CR]	[AvgKHR]	[Avg33XR]	[Avg
22674_s	Hs.22065	CDC42 small effector 1	CDC42SE1	7185 // signal tran	5886 // pla	5095 // GT	2.355	6.012	3.857	1.20E-05	2.787	4.168	4.429	3.185	3.737		
204415_at	Hs.523847	Interferon, alpha-inducible G1P3	G1P3	6955 // immune re	18021 // in		6.515	9.733	3.218	0.018748	1.626	1.102	2.325	5.854	5.183		
228220_at	Hs.165702	FCH domain only 2	FCHO2				4.391	7.361	2.900	0.023153	4.085	2.810	1.084	2.995	3.928		
226312_at	Hs.407926	TORC2-specific protein A	AVO3			5488 // bin	7.034	9.818	2.784	0.025167	3.163	2.487	1.045	3.274	3.953		
215245_x	Hs.103183	fragile X mental retardatio	FMR1	6397 // mRNA pro	5825 // sol	3723 // RN	6.070	8.828	2.758	0.032436	3.156	2.255	1.234	3.377	3.787		
202194_at	Hs.482873	transmembrane emp24 p	TMED5	6898 // intracellula	5783 // eni	8320 // pro	6.395	9.064	2.899	0.065615	3.433	2.392	1.051	2.553	4.064		
226641_at	Hs.432706	Ankyrin repeat domain	L4OC91526				7.476	10.170	2.694	0.030007	3.184	2.337	1.070	2.878	4.001		
212586_at	Hs.4330849	oxysterol binding protein	OSBP18	6869 // lipid trans			8.182	10.818	2.636	0.028512	3.093	2.358	1.163	2.445	4.120		
201227_at	Hs.446123	capping protein (actin fil	CAPZA2	6461 // protein c	8290 // F-	3779 // act	6.438	9.060	2.622	0.026777	3.338	2.289	1.004	2.644	3.836		
226934_at	Hs.389606	Cleavage and polyadenyl	CPSF6	6397 // mRNA pro	5634 // nu	166 // nucl	5.619	8.241	2.622	0.007781	2.441	2.553	1.672	2.505	3.940		
203983_at	Hs.96247	translin-associated factor	TSNAX				5.522	8.141	2.619	0.018885	2.958	2.306	1.051	2.878	3.900		
221428_s	Hs.438970	transducin (beta)-like 1X	TBL1XR1	6350 // transcript	5634 // nu		5.859	8.427	2.568	0.017944	3.004	2.258	1.524	2.398	3.654		
215838_at	Hs.512233	leukocyte immunoglobulin	LILRA5				6.647	9.190	2.543	0.003349	2.071	2.399	2.263	2.840	3.144		
209884_s	Hs.250072	solute carrier family 4, so	SLC4A7	6820 // anion tran	16020 // m	5452 // ino	4.525	7.068	2.543	0.006683	2.579	2.292	1.432	2.495	3.918		
222805_at	Hs.356398	REST corepressor 3	RCOR3	45449 // regulator	5634 // nu	3677 // DN	5.249	7.775	2.526	0.032918	2.965	1.850	1.330	2.689	3.796		
202304_at	Hs.508010	fibronectin type III domain	FNDC3A				4.793	7.268	2.475	0.014487	3.070	2.013	1.088	2.696	3.510		
212579_at	Hs.8118	structural maintenance of	SMCHD1	51276 // chromos	5694 // chr	5515 // pro	8.996	11.436	2.440	0.014165	2.930	2.037	1.088	3.002	3.143		
208783_s	Hs.510402	membrane cofactor protei	MCP	6955 // immune re	5886 // pla	4872 // rec	8.998	11.431	2.435	0.033522	3.161	2.327	1.100	2.518	3.068		
1555643_s	Hs.512233	leukocyte immunoglobulin	LILRA5				6.942	9.367	2.426	0.001163	2.004	2.163	1.967	2.854	3.140		
226817_at	Hs.470233	ADP-ribosylation factor-1	ARL5	6886 // intracellu		166 // nucl	4.395	6.781	2.395	0.07287	2.903	1.994	1.025	2.498	3.570		
229584_at	Hs.187836	leucine-rich repeat kinase	LRRK2	6468 // protein am		4672 // pro	8.541	10.926	2.385	0.008927	2.872	1.812	1.216	2.938	3.087		
211967_at	Hs.503709	post-oncosis receptor intr	PORMIN				8.352	10.735	2.383	0.032836	2.949	1.805	1.025	3.397	3.640		
212192_at	Hs.109438	potassium channel tetra	KCTD12	6813 // potassium	8076 // vol	5249 // vol	8.386	10.763	2.377	0.040801	2.093	1.615	1.076	2.365	3.838		
208719_s	Hs.528305	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)	DDX17	6396 // RNA proc	5634 // nu	166 // nucl	4.196	6.546	2.349	0.009291	1.614	4.874	1.826	2.018	1.416		
201669_s	Hs.519908	myristoylated alanine-rich	MARCKS	6928 // cell motil	5886 // pla	5516 // cal	8.355	10.688	2.333	0.007803	2.738	2.177	1.128	3.141	2.479		
222572_at	Hs.22265	protein phosphatase 2C,	PPM2C	6470 // protein am	5739 // mlt	287 // mag	5.335	7.664	2.329	0.069262	2.681	1.957	1.016	2.279	3.712		
212195_at	Hs.532082	interleukin 6 signal trans	IL6ST	6955 // immune re	5886 // pla	4872 // rec	8.733	11.015	2.282	0.006803	2.104	2.242	1.440	2.020	3.605		
226711_at	Hs.468478	human T-cell leukemia vir	HTLV	6350 // transcript	5634 // nu	3700 // tra	7.581	9.859	2.278	0.016463	2.791	1.734	1.043	2.440	3.384		
222846_at	Hs.389733	RAB8B, member RAS on	RAB8B	6896 // intracellu		166 // nucl	5.584	8.857	2.273	0.044318	2.897	1.665	1.193	2.229	2.779		
203566_s	Hs.904	amylase-1, 6-glycosidase,	αAGL	5975 // carbohyd	43033 // is	4134 // 4-a	4.862	7.131	2.269	0.041967	2.283	1.758	1.057	2.579	3.668		
207584_s	Hs.405410	N-acetylglucosaminidase	OGT	6493 // protein am	5634 // nu	5516 // cal	6.919	9.156	2.236	0.004017	2.212	2.086	1.479	2.355	3.688		
219237_s	Hs.512743	DnaJ (Hsp40) homolog, s	DNAJB14	6457 // protein f		31072 // h	6.022	8.229	2.207	0.004813	2.454	1.832	1.172	2.322	3.253		
214093_x	Hs.527255	ADP-ribosylation factor	FUFBP1	6350 // transcript	5634 // nu	3677 // sin	5.205	7.403	2.198	0.007941	1.994	1.644	1.199	2.431	3.661		
218589_at	Hs.123464	purinergic receptor P2Y,	IP2RY5	7185 // signal tran	18021 // in	1584 // rho	6.422	8.576	2.154	0.011483	2.263	1.396	1.174	1.888	4.067		
217941_at	Hs.519346	erbB2 interacting protein	ERBB2IP	7049 // cell cycle	5634 // nu	5176 // Ert	7.497	9.637	2.140	0.020564	2.313	2.026	1.112	2.354	2.895		
203063_s	Hs.34871	zinc finger homeobox tb	ZFH01B	6355 // regulation	5634 // nu	3700 // tra	4.781	6.915	2.134	0.021477	2.750	1.278	1.039	2.257	3.346		
213111_at	Hs.173939	phosphatidylinositol-3-ph	PIP3K3	7242 // intracellula	45121 // li	5516 // pro	5.914	8.033	2.119	0.013802	2.394	1.869	1.048	2.315	2.968		
213070_at	Hs.175343	Phosphoinositide-3-kinas	PK3C2A	6661 // phosphat	5634 // nu	4428 // ino	4.886	6.996	2.111	0.043279	2.405	1.654	1.103	1.921	3.472		
218041_x	Hs.221847	solute carrier family 38, n	SLC38A2	6865 // amino aci	18020 // n	5516 // pro	7.527	9.629	2.102	0.023894	2.417	1.890	1.140	1.927	3.136		
202033_s	Hs.196102	RBI-inducible coiled-coil	RB1CC1	6350 // transcript	5634 // nu	1601 // nu	7.096	9.178	2.082	0.018164	2.798	1.408	1.272	2.225	2.709		
200803_at	Hs.280342	protein kinase, cAMP-de	PRKAR1A	6357 // regulation	5952 // cA	166 // ki	9.293	11.373	2.080	0.030496	2.651	2.062	1.004	2.031	2.653		
228996_at	Hs.495097	ring finger and CCHC-hy	RC3H1	16567 // protein	ut 151 // ubiq	3723 // RN	4.368	6.436	2.070	0.004022	3.253	1.738	1.435	1.897	2.026		
1554479_x	Hs.446148	caspase recruitment dom	CARD8	42961 // regulator	5634 // nu	5515 // pro	7.947	10.012	2.065	0.023092	2.558	1.733	1.054	2.133	2.848		
203011_at	Hs.492120	inositol(1-myoin)-(or 4)	IMPAA1	5975 // carbohyd		287 // mag	5.383	7.442	2.059	0.043964	2.487	1.447	1.001	2.187	3.173		
223940_x	Hs.187199	metastasis associated lu	MALAT1				4.166	6.212	2.046	0.003564	2.139	1.026	1.120	2.671	3.273		
222317_at	Hs.445711	Phosphodiesterase 3B, c	PDE3B	7185 // signal tran	18020 // m	4119 // cG	4.840	6.885	2.025	0.021022	2.593	1.684	1.155	1.901	2.812		
228157_at	Hs.500775	zinc finger protein 207	ZNF207	6355 // regulation	5634 // nu	3700 // tra	6.352	8.371	2.019	0.043641	2.300	1.363	1.074	2.263	3.094		
221505_at	Hs.385913	acidic (leucine-rich) nuc	ANP32E				7.489	9.501	2.012	0.057164	2.070	1.656	1.053	2.251	3.028		
1554472_x	Hs.304362	PHD finger protein 20-ki	PHF20L1	6355 // regulation		1912 // pl	4.062	6.074	2.012	0.000292	2.270	1.480	1.355	2.254	2.718		
226345_at	Hs.25362	ADP-ribosylation factor-1	ARL8	6896 // intracellu		166 // nucl	5.060	7.057	2.007	0.034947	2.308	1.707	1.199	1.898	2.953		
224862_at	Hs.289782	Guanine nucleotide bindi	GNAO1	6471 // protein am	5737 // cy	168 // nucl	6.663	8.665	2.002	0.046272	2.679	1.850	1.194	1.605	2.682		
207387_s	Hs.1466	glycerol kinase	GK	5975 // carbohyd	43737 // cy	168 // nucl	6.577	8.565	1.987	0.00655	2.663	1.071	1.146	2.292	2.765		
222633_at	Hs.438970	transducin (beta)-like 1X	TBL1XR1	6350 // transcript	5634 // nu		5.358	7.324	1.968	3.89E-05	2.171	1.460	1.799	1.689	2.711		
226224_at	Hs.491234	Ras-like without CAAX 1	RIT1	6896 // intracellula	5886 // pla	168 // nucl	5.105	7.064	1.960	0.018708	2.825	2.017	1.110	2.178	1.689		
203080_s	Hs.470369	bromodomain adjacent to	BAZ2B	6350 // transcript	5634 // nu	3677 // DN	7.254	9.212	1.959	0.006344	2.597	1.166	1.051	2.058	2.921		
222587_s	Hs.127407	UDP-N-acetyl-alpha-D-g	GALNT7	5975 // carbohyd	43737 // cy	168 // nucl	4.095	6.038	1.944	0.006624	2.585	1.283	1.121	2.393	2.336		
225057_at	Hs.472508	itchy homolog E3 ubiquit	ITCH	1558 // regulation	5634 // nu	3677 // DN	3.238	5.161	1.923	0.001003	1.886	1.781	1.343	1.272	3.337		
1554154_x	Hs.310809	ganglioside induced diff	GDAP2				4.572	6.494	1.922	0.001031	2.092	1.279	1.615	1.781	2.413		
226444_at	Hs.413434	Solute carrier family 39 (z	SLC39A10	30001 // metal ion	5634 // nu	3676 // nu	5.668	7.583	1.915	0.024435	1.542	1.861	1.070	1.880	3.221		
204646_at	Hs.335034	dihydropyrimidine dehyd	DPYD	6118 // electron tr	5737 // cy	4152 // di	7.632	9.546	1.913	0.049899	2.288	1.489	1.263	1.806	2.719		
203521_at	Hs.539846	eukaryotic translation ini	EIF2S3	6412 // protein bio	5843 // cy												

соответственно, в цельной крови пациентов с СКВ, которых сравнивали с контролем - здоровыми донорами.

Из наборов 245 зондов с повышенной регуляцией в цельной крови больных СКВ 114 являются ИФН I типа-индуцируемыми. Табл. 30 приводит список 50 наборов зондов с наиболее повышенной регуляцией в цельной крови таких больных СКВ; из них 76% являются ИФН I типа-индуцируемыми. Табл. 30 также представляет преобладание сверхэкспрессии указанных генов в цельной крови больных СКВ. Большинство указанных генов сверхэкспрессируется по меньшей мере в два раза, у 65-80% профилированных пациентов. Крепкая и преобладающая сверхэкспрессия большого числа ИФН I типа-индуцируемых генов у больных СКВ означает, что они могут быть соответствующими ФД маркерами для клинических исследований, в которых изучают лечение с применением моноклональных антител анти-ИФН α для больных СКВ.

Таблица 30
50 зондов с наибольшей повышенной регуляцией в цельной крови пациентов с СКВ

ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространенность
202411_at	Интерферон альфа индуцируемый белок 27	IFI27	4,60	8,41E-07	73,91
219519_s_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	3,52	7,28E-07	65,22
214059_at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	3,51	8,04E-07	73,91
213797_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	3,29	9,86E-06	71,74
204415_at	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	3,21	2,25E-09	82,61

ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространенность
242625_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	3,19	1,55E-06	69,57
204439_at	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	3,14	4,99E-06	71,74
219211_at	Убиквитин-специфичная пептидаза 18	USP18	2,84	2,23E-06	67,39
214453_s_at	интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	2,72	1,07E-05	71,74
202145_at	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E	2,53	7,28E-07	63,04
207329_at	Матриксная металлопептидаза 8 (коллагеназа нейтрофилов)	MMP8	2,51	0,00111	60,87
202869_at	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	2,33	1,66E-06	69,57
222154_s_at	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPTP6	2,32	1,14E-05	65,22
44673_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	2,31	2,23E-06	58,70
242234_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	2,31	8,41E-07	65,22
203153_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	2,25	9,53E-05	67,39
218400_at	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	2,24	1,23E-05	67,39
212768_s_at	Ольфактомедин 4	OLFM4	2,23	0,00608	60,87
241869_at	Аполипротеин L, 6	APOL6	2,22	0,00045	80,43
235643_at	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	2,22	1,37E-06	84,78
231688_at	Транскрибированный локус	-	2,22	0,00248	63,04
208470_s_at	Гаптоглобин /// гаптоглобин-связанный белок	HP /// HPR	2,20	2,48E-05	80,43
239979_at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11	2,20	5,44E-06	65,22
206697_s_at	Гаптоглобин	HP	2,19	2,96E-05	73,91
205552_s_at	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	2,18	4,98E-07	65,22
205483_s_at	Убиквитин-подобный модификатор ISG15	ISG15	2,16	2,73E-06	65,22

227609_at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11	2,15	4,99E-06	67,39
1555643_s_at	Лейкоцитарный типа иммуноглобулина рецептор, подсемейство А	LILRA5	2,14	8,41E-07	76,09
222816_s_at	Цинковый палец, CCHC домен содержащий 2	ZCCHC2	2,09	5,43E-05	80,43
205569_at	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	2,08	2,74E-06	65,22
226702_at	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	2,07	5,96E-05	67,39

5

ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространенность
215838_at	Лейкоцитарный типа иммуноглобулина рецептор, подсемейство А	LILRA5	2,07	1,87E-05	71,74
219863_at	hcc8 домен и RLD 5	HERC5	2,03	1,53E-05	67,39
204747_at	Интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 3	IFIT3	2,01	1,55E-06	67,39
200986_at	ингибитор серпиновой пептидазы, таксон G (ингибитор C1), представитель 1	SERPING1	1,98	0,00013	67,39
224225_s_at	Вариант ets гена 7 (TEL2 онкоген)	ETV7	1,98	2,48E-05	58,70
219684_at	Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	1,96	2,74E-06	63,04
206133_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	1,96	7,28E-07	
206871_at	Эластаза 2, нейтрофилы	ELA2	1,95	0,00316	54,35
217502_at	Интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 2	IFIT2	1,95	4,86E-06	71,74
237340_at	Семейство растворимых носителей 26, представитель 8	SLC26A8	1,93	6,68E-06	60,87
235276_at	-	-	1,93	6,44E-06	65,22
203757_s_at	Молекула прилипания клетки 6, родственная карциноэмбриональному антигену	CEACAM6	1,91	0,00124	47,83
202086_at	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1	1,90	2,66E-05	67,39
241916_at	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1	1,89	4,86E-06	73,91
203595_s_at	интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 5	IFIT5	1,89	2,81E-08	69,57
205660_at	Типа 2'-5'-олигоаденилат синтетазы	OASL	1,89	1,94E-05	65,22
219352_at	hcc8 домен и RLD 6	HERC6	1,87	9,79E-06	63,04
211657_at	Молекула прилипания клетки 6, родственная карциноэмбриональному антигену	CEACAM6	1,86	0,00667	60,87
228439_at	базовый лейциновый zipper фактора транскрипции, подобный ATF 2	BATF2	1,86	2,63E-05	63,04

10

15

20

25

30

Данные были получены от 46 больных СКВ и 24 здоровых контрольных субъектов, используя SAM и FDR в R (см. методы). ИФН I типа-индуцируемые гены выделены жирным шрифтом. FDR = степень ложных оценок (false discovery rate); SAM = значимость исследования микрочипов (significance analysis of microarrays); СКВ = системная красная волчанка.

35

Фиг.80 (верхняя панель) показывает heatmap экспрессии наборов 114 с повышенной регуляцией ИФН I типа-индуцируемых зондов у больных СКВ и здоровых субъектов (контроль). Из 46 профилированных больных СКВ 32 показывают существенную сверхэкспрессию подписи ИФН I типа генов. Чтобы подтвердить наблюдение, заключающееся в том, что ИФН I типа-индуцируемые гены сверхэкспрессируются в цельной крови больных СКВ, отбирают цельную кровь 54 больных СКВ в прогностическом исследовании. Фиг.81А показывает схему АГК 46 больных СКВ в первом исследовании, используя 114 сверхэкспрессированных ИФН I типа-индуцируемых зондов. Наблюдают четкое различие между больными СКВ, у которых сверхэкспрессия подписи ИФН I типа генов отличается от соответствующего показателя у здоровых доноров и больных СКВ, которые имеют слабую или не выявляемую подпись ИФН I

40

45

типа генов в цельной крови. Фиг.81Б показывает схему АГК от 54 пациентов с СКВ в последующем исследовании, используя те же наборы идентифицированных 114 ИФН I типа-индуцируемых зондов. Сходное разделение пациентов с СКВ наблюдают, основываясь на подписи ИФН I типа генов, подобно представленному на фиг.81А.

5 Распределение оценок подписи ИФН I типа генов в прогностическом исследовании также напоминает распределение в первом исследовании (данные не представлены). Способность использовать сверхэкспрессированные ИФН I типа-индуцируемые гены, выявленные для разделения больных СКВ на 2 разные группы пациентов - имеющих или не имеющих подпись генов ИФН I типа - подтверждает точность идентификации
10 сверхэкспрессии подписи ИФН I типа генов в цельной крови больных СКВ.

Помимо сверхэкспрессии подписи ИФН I типа генов наблюдают сверхэкспрессию генной подписи, которая является показателем активации гранулоцитов в цельной крови больных СКВ. Генная подпись гранулоцитов включает (но ими не ограничивается) следующие гены: AZU, DEFA1, DEFA4, ELA2, MMP8, MMP9, RHKS2, MPO, CAMP,
15 FCAR и CYBB (фиг.80, вторая панель). Генная подпись гранулоцитов имеется примерно у 50% профилированных больных СКВ.

Наборы 50 зондов с наиболее пониженной регуляцией, которые наблюдают в цельной крови больных СКВ, показаны в табл.31. Пониженную регуляцию генных подписей в клетках Т, НК и В наблюдают в цельной крови пациентов с СКВ (фиг.80, панели три,
20 четыре и пять, соответственно); это согласуется с наблюдением лимфопении у больных СКВ, о котором ранее сообщалось в литературе (Bennett L. и др., J Exp Med, 197(6), 2003, сс. 711-723; Rivero S.J. и др., Arthritis Rheum., 21(3), 1978, сс. 295-305).

Таблица 31

Топовые 50 транскриптов с наиболее пониженной регуляцией в цельной крови больных СКВ

ID зондов	Название гена	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространение
1552713_a_at	Растворимый носитель семейства 4, анионообменник, представитель 1 (эритроцитарный мембранный белок полосы 3, группа крови Диего)	SLC4A1	- 1,82	0,00021	69,57
1552348_at	Сериновая протеаза 33	PRSS33	- 1,71	0,00046	63,04
211734_s_at	Fc фрагмент IgE, высокое сродство I, рецептор; альфа полипептид /// Fc фрагмент IgE, высокое сродство I, рецептор; альфа полипептид	FCER1A	- 1,59	0,00083	54,35
236307_at	ВТВ и CNC гомология 1, базовый лейциновый zipper фактора транскрипции 2	BACH2	- 1,51	0,00012	54,35
214470_at	Лектин-подобные рецепторы клеток-киллеров, подсемейство В, представитель 1 /// Лектин-подобные рецепторы клеток-киллеров, подсемейство В, представитель 1	KLRB1	- 1,50	0,00000	58,70
209570_s_at	ДНК сегмент на хромосоме 4 (уникальный) 234 экспрессированной последовательности	D4S234E	- 1,46	0,00000	65,22
217143_s_at	Альфа локус рецептора Т клеток /// Дельта локус рецептора Т клеток	TRA@ /// TRD@	- 1,38	0,00001	58,70
203562_at	Белок фасцикуляции и элонгации зета 1 (зигин I)	FEZ1	- 1,36	0,00028	89,13
227198_at	AF4/FMR2 семейство, представитель 3	AFF3	- 1,35	0,00046	45,65
207840_at	CD160 молекула	CD160	- 1,34	0,00079	47,83
232286_at	AF4/FMR2 семейство, представитель 3	AFF3	- 1,34	0,00003	56,52

ID зондов	Название гена	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространение
-----------	---------------	------------------	---------------------	------------------	-----------------

	209993_at	АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP), представитель 1	ABCB1	- 1,32	0,00002	63,04
	209815_at	Очажковый гомолог 1 (Drosophila)	PTCH1	- 1,29	0,00003	54,35
	241881_at	Обонятельный рецептор, семейство 2, подсемейство W, представитель 3	OR2W3	- 1,29	0,01736	50,00
5	213674_x_at	Константная область тяжелой цепи иммуноглобулина дельта	IGHD	- 1,29	0,01801	50,00
	231798_at	Фактор Noggin	NOG	- 1,28	0,00234	73,91
	239673_at	Ядерный рецептор, подсемейство 3, группа С, представитель 2	NR3C2	- 1,27	0,00004	56,52
	221748_s_at	Тензин 1 /// Тензин 1	TNS1	- 1,23	0,00953	50,00
	218864_at	Тензин 1	TNS1	- 1,22	0,00718	50,00
10	219630_at	PDZK1 взаимодействующий белок 1	PDZK1IP1	- 1,20	0,00528	56,52
	1553177_at	SH2 домен содержащий 1B	SH2D1B	- 1,20	0,00187	47,83
	229513_at	Околоядерный РНК-связывающий белок сперматид	STRBP	- 1,20	0,00017	58,70
	243054_at	Цинковый палец, MYND содержащий домен 11	ZMYND11	- 1,20	0,00101	60,87
15	236796_at	ВТВ и CNC гомология 1, базовый лейциновый zipper фактора транскрипции 2	BACH2	- 1,20	0,00004	56,52
	203661_s_at	Тропомодулин 1	TMOD1	- 1,19	0,00675	50,00
	239278_at	Клон кДНК IMAGE:5301129	-	- 1,17	0,00002	65,22
	235400_at	Белок, родственный Fc рецептору А	FCRLA	- 1,17	0,00099	52,17
	240690_at	Гомолог rat прагма белка Rnd2	DKFZp761P0423	- 1,17	0,00012	52,17
20	210746_s_at	полоса мембранного белка эритроцитов 4.2 /// полоса мембранного белка эритроцитов 4.2	EPB42	- 1,16	0,00552	45,65
	232478_at	Ядерный рецептор, подсемейство 6, группа А, представитель 1	NR6A1	- 1,15	0,00004	47,83

	ID зондов	Название гена	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространение
25	243810_at	Белок, сходный с гетерогенным ядерным рибонуклеопротеином А1 (спираль-дестабилизирующим белком) (белком, связывающим одноцепочечную РНК) (коровым белком гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина (гЯРНП) А1)	LOC341333	- 1,15	0,00014	47,83
30	228599_at	Протяженные в мембране 4 домена, подсемейство А, представитель 1	MS4A1	- 1,14	0,00454	45,65
	212827_at	Константный участок тяжелой цепи иммуноглобулина мю /// Константный участок тяжелой цепи иммуноглобулина мю	IGHM	- 1,14	0,00324	45,65
	1552349_a_at	Сериновая протеаза 33	PRSS33	- 1,13	0,02357	47,83
35	216191_s_at	Локус Т-клеточного рецептора альфа /// Локус Т-клеточного рецептора дельта /// B-cell CLL/лимфома 11B (белок цинкового пальца)	TRA@ /// TRD@ /// BCL11B	- 1,12	0,01073	50,00
	232686_at	Лектин типа Ig, связывающего сиаловую кислоту, псевдоген 3	SIGLECP3	- 1,12	0,00003	58,70
	211532_x_at	Подобный иммуноглобулину рецептор клеток-киллеров, два домена, короткий цитоплазматический хвост, 2	KIR2DS2	- 1,10	0,04011	54,35
40	1563217_at	Ингибитор альфа цАМФ-зависимой протеинкиназы	PKIA	- 1,10	0,00024	58,70
	243798_at	Лимфомы Беркитта рецептор 1, GTP-связывающий белок (рецептор хемокина (С-Х-С мотив) 5)	BLR1	- 1,10	0,00044	54,35
	220751_s_at	Хромосома 5, открытая рамка считывания 4	C5 or f4	- 1,09	0,00531	50,00
45	202555_s_at	Легкая цепь миозиновой киназы /// Легкая цепь миозиновой киназы	MYLK	- 1,09	0,00149	52,17
	230245_s_at	Гипотетический белок LOC283663	LOC283663	- 1,09	0,00977	47,83
	233921_s_at	Белок, типа недостаточного белка MAD1 по аресту мейоза 1 (дрожжи)	MAD1L1	- 1,08	0,00001	41,30

ID зондов	Название гена	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Распространение
214974_x_at	Лиганд хемокина (С-Х-С мотив) 5	CXCL5	- 1,08	0,00717	54,35
209569_x_at	ДНК сегмент на хромосоме 4 (уникальный) 234 экспрессированной последовательности	D4S234E	- 1,08	0,00005	58,70
235401_s_at	Белок, родственный Fc рецептору A	FCRLA	- 1,08	0,00173	50,00
205900_at	Кератин 1 (эпидермолитический гиперкератоз)	KRT1	- 1,08	0,04518	43,48
242509_at	Хромосома 16, открытая рамка считывания 74	C16 or f74	- 1,08	0,00016	47,83
209994_s_at	АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP), представитель 1 /// АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP), представитель 4	ABCB1 /// ABCB4	- 1,08	0,00000	56,52
204793_at	Белок 1, сортирующий рецепторы, ассоциированные с G-белками	GPRASP1	- 1,08	0,00026	45,65

Данные были получены от 46 больных СКВ и 24 здоровых контрольных субъектов, используя SAM и FDR в R (см. методы). FDR = степень ложных оценок (false discovery rate); SAM = значимость исследования микрочипов (significance analysis of microarrays); СКВ = системная красная волчанка.

Для дальнейшего подтверждения наблюдения об сверхэкспрессии ИФН I типа и гранулоцитарных подписей и для идентификации других сигнальных метаболических путей, которые могут быть изменены у больных СКВ, проводят анализ метаболических путей и сети с программным обеспечением GeneGo (см. методы). Общий для СКВ анализ указанных метаболических путей подтверждает активирование ИФН I типа-метаболического пути наряду с активированием подписи гранулоцитов и пониженную экспрессию Т-клеточного сигнального метаболического пути. Кроме того, у профилированных пациентов активирование ИЛ-10 сигнального пути происходит наряду с другими известными метаболическими путями, которые изменены. Это может заключаться в активировании В клеток и может проявляться в виде измененного апоптоза субпопуляций Т-клеток у больных СКВ (Diaz-Alderete A, Crispin JC, Vargas-Rojas MI и Alcocer-Varela J., J Autoimmun. 23(4), 2004, сс. 379-383, Wang H, Xu J, Ji X и др.. Cell Immunol. 235(2), 2005, сс. 117-121).

Подтверждение сверхэкспрессии ИФН I типа-индуцируемых генов. Для подтверждения сверхэкспрессии ИФН I типа-индуцируемых генов у больных СКВ, которую наблюдают при анализе с помощью микрочипов, применяют массив с переменным числом элементов BioMark™ 48.48 для осуществления высокопропускной реакции (high throughput - НТР) TaqMan КРВ-ПЦР на ИФН I типа-индуцируемые гены (выбранные, основываясь на их протяженности и преобладании сверхэкспрессии в цельной крови больных СКВ). Исследования TaqMan КРВ-ПЦР подтверждают сверхэкспрессию всех 40 генов в цельной крови 35 изначально профилированных 46 больных СКВ. Сверхэкспрессию 15 из 40 ИФН I типа-индуцируемых генов, используя анализ TaqMan, показывают на фиг.83А. Регуляция этих генов повышена в среднем в 8-92 раза и все они существенно сверхэкспрессированы (P<0,05). Эти наблюдения доказывают, что ИФН I типа-индуцируемые гены существенно сверхэкспрессированы у больных СКВ. Соответствие результатов микроматриц и TaqMan и строгая корреляция (коэффициент корреляции >0,98) между исследованиями микроматриц и TaqMan для 21 ИФН-индуцируемого гена в примере 2 у пациентов с СКВ (фиг.83б и 4в) свидетельствуют об их потенциале в качестве ФД и диагностических маркеров в клинических исследованиях анти-ИФН-α подходов к лечению СКВ.

Пример 2. Потенциал ФД маркеров, выбранных из генов с повышенной регуляцией у пациентов с волчанкой

Используя данные по профилированию целого генома, описанные в примере 1а, отбирают группу ФД маркеров-кандидатов. Указанные маркеры-кандидаты приводят в табл.3.

Таблица 3			
ФД маркеры-кандидаты			
ID зонда	Обозначение гена	Группа	
204415_at	HERC5	1	
202411_at	IFI27	1	
214453_s_at	IFI44	1	
229450_at	IFIT3	1	
1555643_s_at	LILRA5	1	
205483_s_at	G1P2	1	
204439_at	IFI44L	1	
203153_at	IFIT1	1	
202145_at	LY6E	1	
ID зонда	Обозначение гена	Группа	
202869_at	OAS1	1	
218400_at	OAS3	1	
242625_at	RSAD2	1	
228220_at	FCHO2	2	
205483_s_at	G1P3	2	
212195_at	IL6ST	2	
203275_at	IRF2	2	
1555643_s_at	LILRA5	2	
205170_at	STAT2	2	
208436_s_at	IRF7	3	
211967_at	PORIMIN	3	
226312_at	AVO3	3	
201669_s_at	MARCKS	3	
222846_at	RAB8B	3	

Пример 3. ФД маркеры-кандидаты проявляют минимальную вариацию у здоровых доноров

Проводят К-ПЦР на выбранной группе ФД маркеров-кандидатов, чтобы определить, проявляют ли они вариацию исходного уровня в цельной крови здоровых добровольцев. К-ПЦР показывает, что вариация исходного уровня минимальна. См. табл.4, которая представляет данные К-ПЦР исходного уровня (здоровые добровольцы показаны в заштрихованных колонках).

Таблица 4				
Вариация исходных данных ФД маркеров-кандидатов				
Ген	102-PAX	129-PAX	129KHR-SLE	RH33XR-SLE
CDC42SE1	0,589	1,000	2,622	1,996
FCHO2	0,872	1,000	3,235	3,298
G1P3	2,059	1,000	86,130	80,545
HERC5	3,638	1,000	638,073	159,621
IFI27	0,246	1,000	508,346	14,012
IFI44	5,194	1,000	636,965	338,921
IFIT3	1,413	1,000	104,166	59,344
IL6ST	0,337	1,000	3,873	3,628
IRF2	1,486	1,000	8,096	4,998
LILRA5	1,48177	1,000	16,433182	27,248745
BAFF	0,433	1,000	2,478	4,679
G1P2	0,571	1,000	22,168	13,634
IFI44L	2,581	1,000	407,035	259,517

IFIT1	4,018	1,000	128,164	151,301
LY6E	0,442	1,000	10,095	5,181
OAS1	0,817	1,000	16,650	10,379
OAS3	2,517	1,000	75,542	32,355
RSAD2	2,425	1,000	310,575	217,885
STAT2	1,526	1,000	11,551	9,735

Пример 4. ИФН α стимулирует повышенную регуляцию экспрессии ФД маркеров-кандидатов в цельной крови здоровых добровольцев

Исследование проводят, чтобы определить, может ли ИФН α стимулировать экспрессию ФД маркеров-кандидатов в цельной крови здоровых добровольцев. Цельную кровь здоровых добровольцев отбирают в гепаринизированные пробирки, переносят в соответствующие лунки 6-луночных планшетов, инкубируют с лейкоцитарным ИФН в дозах 3, 30, 100 и 300 МЕд и затем инкубируют в течение 4 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Кратное изменение ФД маркеров-кандидатов генов IFI44, IRF2, RSAD2, G1P3 и HERC5 определяют, используя РНК, выделенную из МКПК (моноклеарных клеток периферической крови) с применением набора РНКeasy kit фирмы Qiagen. В табл.5 (IFI44 и IRF2), табл.6 (RSAD2) и табл.7 (G1P3 и HERC5) показано, что ИФН вызывает повышенную регуляцию экспрессии каждого из указанных ФД маркеров-кандидатов. См. также графический анализ указанных результатов экспрессии ФД маркеров-кандидатов на фиг.1 (IFI44), фиг.2 (IRF2), фиг.3 (RSAD2), фиг.4 (G1P3) и фиг.5 (HERC5).

Суммарное иерархическое кластерирование всех образцов, используя 1384 генов, по-разному регулируемых ИФН I типа, тип-II ИФН или ФНО α , полученных в отдельном эксперименте, показано на фиг.17. Heatmap с суммарным иерархическим кластерированием также получают для 689 ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов, примененных к образцам цельной крови от здоровых доноров ex vivo, которые были простимулированы ИФН I типа, тип-II ИФН или ФНО α . См. фиг.64.

Таблица 5

Индукцированная экспрессия генов IFI44 и IRF2 после стимуляции лейкоцитарным интерфероном цельной крови здоровых добровольцев.

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А Среда	IFI44	1,00	
63А ИФН3	IFI44	8,58	0,16
63А ИФН30	IFI44	8,27	0,07
63А ИФН100	IFI44	15,12	0,50
63А ИФН300	IFI44	12,42	0,04
Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А Среда	IRF2	1,00	

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А ИФН3	IRF2	2,25	0,08
63А ИФН30	IRF2	1,96	0,06
63А ИФН100	IRF2	2,19	0,06
63А ИФН300	IRF2	3,75	0,10

Таблица 6

Индукцированная экспрессия гена RSAD2 после стимуляции лейкоцитарным интерфероном цельной крови здоровых добровольцев

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А Среда	RSAD2	1,00	
63А ИФН3	RSAD2	10,85	0,11
63А ИФН30	RSAD2	11,14	0,21
63А ИФН100	RSAD2	14,96	0,12
63А ИФН300	RSAD2	25,50	0,50

Таблица 7

Индукционная экспрессия генов G1P3 и HERC5 после стимуляции лейкоцитарным интерфероном цельной крови здоровых добровольцев			
Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А Среда	G1P3	1,00	
63А ИФН3	G1P3	42,88	1,03
63А ИФН30	G1P3	25,76	0,10
63А ИФН100	G1P3	21,72	0,48
63А ИФН300	G1P3	16,02	0,06
Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
63А Среда	HERC5	1,00	
63А ИФН3	HERC5	14,17	0,12
63А ИФН30	HERC5	13,74	0,12
63А ИФН100	HERC5	18,51	0,58
63А ИФН300	HERC5	23,55	0,54

Пример 5. Антитело против ИФН α нейтрализует экспрессию ИФН α -индуцируемых ФД маркеров-кандидатов в цельной крови здоровых добровольцев

Источник интерферона = ИФН α 2а

Поскольку обработка цельной крови здоровых добровольцев ИФН α приводит к индукции экспрессии ФД - маркеров-кандидатов, исследуют, может ли антитело против ИФН α , MEDI-545, нейтрализовать индукцию экспрессии этих маркеров.

Кровь собирают от каждого из трех доноров в пробирки с гепарином. Аликвоты отобранной крови объемом 2,5 мл вносят в каждую из 4 лунок 6- или 24-луночных планшетов для обработки крови. Схема обработки по 4 лункам следующая: (а) кровь + растворитель, (б) кровь + 100 МЕд. ИФН α 2а, (в) кровь + 100 МЕд. ИФН α 2а + MEDI-545 (антитело против ИФН α) и (г) кровь + 100 МЕд. ИФН α 2а + R347 (контрольное антитело).

Лунки, содержащие подвергаемую обработке антителом кровь, сначала инкубируют или с антителом MEDI-545 (антитело против ИФН α , лунка (в)), или с антителом R347 (контрольное антитело, лунка (г)), в течение 30 мин. После обработки антителом добавляют растворитель (лунка (а)) или ИФН α 2а (лунки (б), (в) и (г)) в соответствующие лунки и затем инкубируют еще дополнительно 4 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Затем образцы переносят в пробирки PAXgene и инкубируют при комнатной температуре в течение 2 ч. После 2 ч инкубирования пробирки хранят при -80°C.

Затем при инкубировании по меньшей мере в течение ночи при -80°C получают суммарную РНК клеток по протоколу фирмы PAXgene. Первую и вторую цепь кДНК готовят методами Affy GRP и TaqMan на образцах кДНК.

Экспрессия по меньшей мере 11 ФД маркеров-кандидатов, ранее идентифицированных в качестве ФД маркеров с повышенной регуляцией у пациентов с волчанкой, может быть нейтрализована антителом MEDI-545 в цельной крови, простимулированной ИФН α 2а. См. табл.8 (RAB8B), табл.9 (IRF7), табл.10 (MARCKS), табл.11 (IL6ST), табл.12 (LY6E), табл.13 (IFIT3), табл.14 (IFIT1), табл.15 (HERC5), табл.16 (OAS1), табл.17 (OAS3) и табл.18 (RSAD2), в которых представлен количественный анализ генной экспрессии для каждого из указанных 11 генов в цельной крови каждого из 3 здоровых добровольцев.

Таблица 8 ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена RAB8B нейтрализуется антителом MEDI-545			
Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	RAB8B	1,00	
107 ИФН	RAB8B	3,45	0,31
107 ИФН + 545	RAB8B	1,30	0,04

107 ИФН + R347	RAV8B	3,15	0,03
----------------	-------	------	------

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	RAV8B	0,70	0,01
163 ИФН	RAV8B	2,20	0,04
107 ИФН + 545	RAV8B	1,18	0,01
107 ИФН + R3437	RAV8B	3,71	0,02
175 РАСТВОРИТЕЛЬ	RAV8B	0,64	0,01
175 ИФН	RAV8B	2,63	0,04
107 ИФН + 545	RAV8B	1,15	0,02
107 ИФН + R347	RAV8B	2,51	0,05

Таблица 9

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена IRF7 нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	IRF7	1,00	
107 ИФН	IRF7	18,53	3,32
107 ИФН + 545	IRF7	3,42	0,33
107 ИФН + R347	IRF7	19,48	1,67
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	IRF7	0,91	0,02
163 ИФН	IRF7	17,16	1,39
107 ИФН + 545	IRF7	2,92	0,22
107 ИФН + R3437	IRF7	23,28	1,46
175 РАСТВОРИТЕЛЬ	IRF7	1,25	0,10
175 ИФН	IRF7	24,65	0,80
107 ИФН + 545	IRF7	2,43	0,08
107 ИФН + R347	IRF7	26,34	8,61

Таблица 10

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена MARCKS нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	MARCKS	1,00	
107 ИФН	MARCKS	3,97	0,09
107 ИФН + 545	MARCKS	1,30	0,08
107 ИФН + R347	MARCKS	2,99	0,10
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	MARCKS	0,56	0,01

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
163 ИФН	MARCKS	2,59	0,12
107 ИФН + 545	MARCKS	1,55	0,05
107 ИФН + R3437	MARCKS	4,42	0,07
175 РАСТВОРИТЕЛЬ	MARCKS	0,41	0,01
175 ИФН	MARCKS	2,59	0,06
107 ИФН + 545	MARCKS	0,55	0,02
107 ИФН + R347	MARCKS	3,38	0,05

Таблица 11

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена IL6ST нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	IL6ST	1,00	
107 ИФН	IL6ST	3,54	0,60
107 ИФН + 545	IL6ST	2,62	0,16
107 ИФН + R347	IL6ST	8,19	0,54
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	IL6ST	2,50	0,58
163 ИФН	IL6ST	7,69	0,47
107 ИФН + 545	IL6ST	4,18	0,44

	107 ИФН + R3437	IL6ST	13,24	0,12
	175 РАСТВОРИТЕЛЬ	IL6ST	1,37	0,09
	175 ИФН	IL6ST	7,62	0,56
	107 ИФН + 545	IL6ST	2,95	0,38
5	107 ИФН + R347	IL6ST	23,91	2,77

Таблица 12

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена LY6E нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	LY6E	1,00	
107 ИФН	LY6E	19,09	0,03
107 ИФН + 545	LY6E	3,50	0,15
107 ИФН + R347	LY6E	12,54	0,20
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	LY6E	1,02	0,04
107 ИФН	LY6E	13,52	0,35
107 ИФН + 545	LY6E	4,80	0,18

10

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 ИФН + R347	LY6E	22,56	0,35
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	LY6E	1,61	0,15
107 ИФН	LY6E	19,32	0,68
107 ИФН + 545	LY6E	3,74	0,00
107 ИФН + R347	LY6E	15,57	0,44

15

Таблица 13

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена IFIT3 нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT3	1,00	
107 ИФН	IFIT3	38,43	0,78
107 ИФН + 545	IFIT3	6,78	0,14
107 ИФН + R347	IFIT3	42,59	0,75
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT3	0,62	0,01
163 ИФН	IFIT3	25,94	0,57
163 ИФН + 545	IFIT3	4,58	0,08
163 ИФН + R347	IFIT3	44,83	0,44
175 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT3	1,32	0,02
175 ИФН	IFIT3	35,02	0,48
175 ИФН + 545	IFIT3	5,28	0,05
175 ИФН + R347	IFIT3	29,71	0,79

20

25

30

35

Таблица 14

ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена IFIT1 нейтрализуется антителом MEDI-545

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
107 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT1	1,00	
107 ИФН	IFIT1	80,21	3,44
107 ИФН + 545	IFIT1	13,14	0,02
107 ИФН + R347	IFIT1	86,44	0,57
163 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT1	0,92	0,03
163 ИФН	IFIT1	51,65	1,21
163 ИФН + 545	IFIT1	7,60	0,05
163 ИФН + R347	IFIT1	86,63	2,67

40

45

Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
175 РАСТВОРИТЕЛЬ	IFIT1	1,47	0,17
175 ИФН	IFIT1	82,98	2,94

	175 ИФН + 545	IFIT1	8,40	0,24
	175 ИФН + R347	IFIT1	58,50	1,47
Таблица 15				
ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена HERC5 нейтрализуется антителом MEDI-545				
	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
5	107 РАСТВОРИТЕЛЬ	HERC5	1,00	
	107 ИФН	HERC5	41,12	2,87
	107 ИФН + 545	HERC5	6,29	0,49
	107 ИФН + R347	HERC5	55,04	0,69
10	163 РАСТВОРИТЕЛЬ	HERC5	1,05	0,07
	163 ИФН	HERC5	75,81	0,50
	163 ИФН + 545	HERC5	7,83	0,00
	163 ИФН + R347	HERC5	95,44	7,79
	175 РАСТВОРИТЕЛЬ	HERC5	1,19	0,06
	175 ИФН	HERC5	74,58	5,79
15	175 ИФН + 545	HERC5	6,89	0,13
	175 ИФН + R347	HERC5	98,15	19,40
Таблица 16				
ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена OAS1 нейтрализуется антителом MEDI-545				
	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
20	107 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS1	1,00	
	107 ИФН	OAS1	15,11	4,27
	107 ИФН + 545	OAS1	3,45	1,03
	107 ИФН + R347	OAS1	17,82	3,93
	163 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS1	0,77	0,22
	163 ИФН	OAS1	14,19	3,14
25	163 ИФН + 545	OAS1	3,05	0,75
	163 ИФН + R347	OAS1	22,44	3,49
	175 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS1	1,62	0,38
30	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
	175 ИФН	OAS1	22,09	0,97
	175 ИФН + 545	OAS1	4,04	0,45
	175 ИФН + R347	OAS1	15,22	4,48
Таблица 17				
ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена OAS3 нейтрализуется антителом MEDI-545				
	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
35	107 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS3	1,00	
	107 ИФН	OAS3	49,04	13,74
	107 ИФН + 545	OAS3	7,03	0,84
	107 ИФН + R347	OAS3	76,8817,82	13,69
	163 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS3	0,49	0,06
40	163 ИФН	OAS3	42,01	10,01
	163 ИФН + 545	OAS3	14,60	4,53
	163 ИФН + R3437	OAS3	52,60	7,04
	175 РАСТВОРИТЕЛЬ	OAS3	1,27	0,14
	175 ИФН	OAS3	37,87	3,57
45	175 ИФН + 545	OAS3	3,92	0,06
	175 ИФН + R347	OAS3	34,91	2,07
Таблица 18				
ИФН α 2а-индуцированная экспрессия гена RSAD2 нейтрализуется антителом MEDI-545				
	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
	107 РАСТВОРИТЕЛЬ	RSAD2	1,00	

	107 ИФН	RSAD2	109,64	36,65
	107 ИФН + 545	RSAD2	9,88	0,32
	107 ИФН + R347	RSAD2	107,32	35,38
	163 РАСТВОРИТЕЛЬ	RSAD2	0,56	0,11
5	163 ИФН	RSAD2	71,47	21,17
	163 ИФН + 545	RSAD2	4,39	0,60
	163 ИФН + R347	RSAD2	114,51	28,63
	175 РАСТВОРИТЕЛЬ	RSAD2	1,88	0,43
	175 ИФН	RSAD2	126,27	22,95

	Образец	Ген	Среднее значение	Стандартное отклонение
10	175 ИФН + 545	RSAD2	8,43	0,36
	175 ИФН + R347	RSAD2	90,97	7,42

См. также фиг.6 (RAB8B), фиг.7 (IRF7), фиг.8 (MARCKS), фиг.9 (IL6ST), фиг.10 (LY6E),
 15 фиг.11 (IFIT3), фиг.12 (IFIT1), фиг.13, (HERC5), фиг.14 (OAS1), фиг.15 (OAS3) и фиг.16
 (RSAD2) для графических представлений данных по экспрессии генов для каждого из
 11 генов.

Источник интерферона = сыворотка больных СКВ

(а) Нейтрализация ИФН I типа-индуцированных генов антителом MEDI-545 также
 20 установлена в цельной крови здоровых добровольцев, которая была простимулирована
 сывороткой, полученной от больных волчанкой. Образцы сыворотки получают от
 больных СКВ, которых анализировали в ИФН биоанализе. Цельную кровь отбирают
 у здоровых доноров в гепаринизированные вакуумные пробирки и МКПК выделяют,
 используя градиентное центрифугирование Ficoll. Клетки МКПК ресуспендируют в
 25 количестве 1×10^7 клеток/мл в среде RPMI с 10% фетальной сывороткой теленка (ФСТ)
 и по 125 мкл суспензии клеток вносят в каждую лунку 24-луночного плоскодонного
 планшета ($1,25 \times 10^6$ клеток/лунку). Сыворотку больных СКВ предварительно
 инкубируют в течение одного часа с антителом MEDI-545 (0,1, 1, 10 мкг/мл), анти-ИФН-γ
 30 антителом (1 мкг/мл) или контрольным антителом (10 мкг/мл). Сыворотку больных
 СКВ вносят к МКПК до конечной концентрации 25% (62,5 мкл/лунку). Дополнительный
 объем среды RPMI+10% ФСТ вносят в лунки для получения конечного объема 250 мкл/
 лунку. Планшеты инкубируют при 37°C в течение 4 или 18 ч. После инкубирования
 РНК собирают внесением 750 мкл Trizol LS в каждую лунку. Образцы замораживают
 35 при -70°C до проведения выделения РНК. Табл.21 представляет блокаду антителом
 MEDI-545 74 ИФН I типа генов в цельной крови здоровых добровольцев после
 стимуляции *ex vivo* сывороткой больных СКВ.

Таблица 21						
Антитело MEDI-545 блокирует сверхэкспрессию ИФН I типа генов в цельной крови здоровых добровольцев после стимуляции 40 <i>ex vivo</i> сывороткой больных волчанкой						
	ID зонда	D1 002 545.10	D1 004 545.10	D1 17021 545.10	UniGene ID	Обозначение гена
	219211_at	-3,1949	-4,9995	-4,0543	Hs.38260	USP18
	217502_at	-3,1886	-4,2648	-3,0247	Hs.437609	IFIT2
	218400_at	-3,1235	-4,3204	-3,9594	Hs.528634	OAS3
	213797_at	-3,0752	-3,3250	-2,5795	Hs.17518	RSAD2
	203153_at	-2,8862	-4,6545	-4,7890	Hs.20315	IFIT1
45	242625_at	-2,8104	-2,9506	-2,2214	Hs.17518	RSAD2
	204747_at	-2,7900	-3,6590	-2,9676	Hs.47338	IFIT3
	205483_s_at	-2,5237	-2,9955	-3,1566	Hs.458458	ISG15
	204439_at	-2,5133	-3,5887	-3,5926	Hs.389724	IFI44L
	202145_at	-2,4809	-3,0198	-3,5950	Hs.521903	LY6E

	202869_at	-2,4582	-3,5402	-3,2304	Hs.524760	OAS1
	235643_at	-2,4535	-3,3586	-2,9115	Hs.489118	SAMD9L
	219352_at	-2,4496	-3,5983	-3,8692	Hs.529317	HERC6
	204415_at	-2,4417	-2,5228	-2,3149	Hs.523847	IFI6
5	219684_at	-2,4167	-2,8965	-2,1421	Hs.43388	RTP4
	236156_at	-2,4160	-2,5440	-2,8885	Hs.127445	LIPA
	205552_s_at	-2,3880	-3,3679	-2,7561	Hs.524760	OAS1
	206133_at	-2,3139	-3,0772	-2,4787	Hs.441975	BIRC4BP
	214453_s_at	-2,2965	-3,1707	-3,3204	Hs.82316	IFI44
	1556643_at	-2,2666	-2,0429	-1,7120	Hs.515243	LOC93343
10	228607_at	-2,2597	-2,1659	-2,3234	Hs.414332	OAS2
	218943_s_at	-2,2563	-2,4118	-2,6600	Hs.190622	DDX58
	242020_s_at	-2,2542	-2,6436	-1,7975	Hs.302123	ZBP1
	204959_at	-2,2501	-1,3731	-1,5559	Hs.153837	MNDA
	226757_at	-2,2481	-2,9288	-2,3984	Hs.437609	IFIT2
	219863_at	-2,2465	-3,0980	-3,8114	Hs.26663	HERC5
15	229450_at	-2,2281	-3,2200	-2,2151	-	-
	214059_at		-3,2929	-3,5281	Hs.82316	IFI44
	232517_s_at	-2,1925	-2,2750	-2,4569	Hs.517180	PRIC285
	232666_at	-2,1925	-1,9206	-1,4938	Hs.528634	OAS3
	230036_at	-2,1654	-3,0256	-2,4879	Hs.489118	SAMD9L
	227609_at	-2,1548	-2,5608	-1,1577	Hs.546467	EPST11
20	226702_at	-2,1420	-3,0150	-3,0155	Hs.7155	LOC129607
	226603_at	-2,1183	-2,8672	-2,4103	Hs.489118	SAMD9L
	210397_at	-2,1095	-0,5687	-2,0322	Hs.32949	DEFB1
	204994_at	-2,0685	-3,2727	-3,6132	Hs.926	MX2
	202086_at	-2,0661	-3,2741	-3,6406	Hs.517307	MX1
	228617_at	-2,0596	-2,5832	-2,3139	Hs.441975	BIRC4BP
25	219364_at	-2,0583	-2,3774	-2,4651	Hs.55918	LGP2
	209417_s_at	-2,0364	-2,5262	-2,4132	Hs.632258	IFI35
	222154_s_at	-2,0330	-2,4542	-2,6425	Hs.120323	DNAPTP6
	228230_at	-2,0323	-2,9621	-3,0255	Hs.517180	PRIC285
	242234_at	-2,0161	-3,0047	-3,1633	Hs.441975	BIRC4BP
	219519_s_at	-2,0077	-2,2596	-3,1621	Hs.31869	SIGLEC1
30	207713_s_at	-1,9940	-1,0134	-1,6345	Hs.247280	C20 or fl8
	218974_at	-1,8904	-2,5122	-2,5244	Hs.445244	FLJ10159
	1552309_a_at	-1,8820	-2,4284	-2,7221	Hs.632387	NEXN
	210873_x_at	-1,8424	-1,2891	-1,2710	Hs.348983	APOBEC3A

	ID зонда	D1 002 545.10	D1 004 545.10	D1 17021 545.10	UniGene ID	Обозначение гена
35	243271_at	-1,8388	-2,2657	-2,0595	Hs.489118	SAMD9L
	202411_at	-1,8385	-0,1345	-2,4757	Hs.532634	IFI27
	222793_at	-1,8137	-2,4540	-2,6576	Hs.190622	DDX58
	235276_at	-1,8007	-2,6121	-1,4780	-	-
	203236_s_at	-1,7926	-1,9069	-2,6425	Hs.81337	LGALS9
	225291_at	-1,7801	-2,0167	-2,4613	Hs.388733	PNPT1
40	44673_at	-1,7547	-0,1337	-2,3913	Hs.31869	SIGLEC1
	213294_at	-1,7361	-2,4393	-2,5907	Hs.546523	-
	211122_s_at	-1,7296	-3,0816	-1,5743	Hs.632592	CXCL11
	224701_at	-1,6827	-1,7880	-1,2356	Hs.583792	PARP14
	230314_at	-1,6795	-2,2159	-2,3476	Hs.112420	-
	218986_s_at	-1,6648	-2,1615	-2,0204	Hs.591710	FLJ20035
	205569_at	-1,6647	-2,5741	-2,6878	Hs.518448	LAMP3
45	219691_at	-1,6420	-1,8434	-1,8310	Hs.65641	SAMD9
	204211_x_at	-1,6244	-2,0612	-2,3379	Hs.131431	EIF2AK2
	220146_at	-1,6033	-2,7419	-1,7471	Hs.443036	TLR7
	241916_at	-1,6026	-1,5906	-1,3802	Hs.130759	PLSCR1
	229350_x_at	-1,5906	-1,7395	-1,3577	Hs.348609	PARP10

1555464_at	-1,5866	-1,7397	-1,3101	Hs.163173	IFIH1
204972_at	-1,5822	-2,8402	-2,8355	Hs.414332	OAS2
204698_at	-1,5277	-1,5978	-1,6553	Hs.459265	ISG20
203595_s_at	-1,4853	-1,8724	-1,5442	Hs.252839	IFIT5
220576_at	-1,4834	-1,7834	-1,0040	Hs.229988	PGAP1
1555491_a_at	-1,4739	-1,0165	-1,4991	-	FLJ11286
1565752_at	-1,4418	-0,0040	-1,0835	Hs.509664	FGD2
203596_s_at	-1,4389	-2,0356	-1,9284	Hs.252839	IFIT5

Анализ генов, однозначно активируемых через 18 ч, выявляет повышенную регуляцию генов, участвующих во врожденном иммунном ответе (TLR, NFκB), адаптивном иммунном ответе (NFAT, ИЛ-1/ИЛ-6), активации комплемента, а также хемотаксисе лейкоцитов и адгезии. Возможно, что нейтрализация тип ИФН метаболического пути обладает возможностью модифицировать расположенные ниже метаболические пути, которые могут существенно повлиять на патогенез СКВ.

Также проводят анализ Heatmap для изучения индукции ИФН I типа подписи в МКПК здорового донора под воздействием сыворотки больного СКВ и нейтрализации ИФН I типа подписи антителом MEDI-545. См. фиг.67. Обработка анти-ИФН-α моноклональным антителом (линии 4-6) показывает строгую нейтрализацию большого числа генов, стимулируемых сывороткой больного СКВ. Кроме того, нейтрализация анти-ИФН-α моноклональным антителом является доза-зависимой, что означает, что эти гены могут быть хорошими кандидатами для ФД. Контрольное моноклональное антитело само ингибирует сверхэкспрессию некоторых генов, регуляция которых повышается при обработке сывороткой больного СКВ; некоторые из них идентифицированы в качестве ИФН типа I-индуцируемых генов. Однако эффект анти-ИФН-α моноклонального антитела намного шире и обладает сильной нейтрализацией, наблюдаемой на большом количестве генов, на которые ни контрольное моноклональное антитело, ни анти-ИФН-γ моноклональное антитело, не проявили какого-либо существенного воздействия (линия 2, линии 4-6). Следует отметить, что лечение анти-ИФН-αR моноклональным антителом (дорожка 7) вызывает большую нейтрализацию, по сравнению с анти-ИФН-α моноклональным антителом, что означает наличие других представителей ИФН I типа семейства в сыворотке больных СКВ помимо ИФН-α.

(б) Проводят дополнительное исследование для идентификации ранних и поздних ответов в виде транскрипции в клетках МКПК здоровых доноров после стимуляции сывороткой больного СКВ. В этом исследовании четыре образца сыворотки больных СКВ с различными уровнями действия ИФН-α используют для стимуляции МКПК, выделенных от здорового донора. Варьирующие уровни действия ИФН-α в четырех образцах сыворотки больных СКВ определяют методом с применением репортерного гена люциферазы согласно описанию в примере 20. Вкратце, клетки HEK293N стабильно трансфецируют конструкцией люциферазы (Gaussia princeps) под контролем стимулируемого интерфероном элемента ответа (IFN-stimulated response element - ISRE). Трансфецированные клетки инкубируют с 50% сывороткой пациента, и активность люциферазы выявляют в супернатантах культур через 24 ч. Образцы, генерирующие сигнал выше, чем 1,5X в лунках отрицательного контроля (нормальная сыворотка человека), оценивают в качестве положительных. Чтобы определить, какой класс ИФН I типа ответственен за положительный ответ, клетки обрабатывают моноклональными антителами против ИФН I типа и тип-II ИФН. Фиг.70а показывает диапазон уровней активности ИФН I типа в каждом из четырех образцов сыворотки больных СКВ.

Каждый из образцов сыворотки четырех пациентов с СКВ инкубируют совместно с мононуклеарными клетками периферической крови (МКПК), выделенными от здорового добровольца. МКПК от здорового добровольца (ранее определенного в качестве обладающего отрицательной ИФН-подписью) выделяют, используя центрифугирование в градиенте плотности Ficoll. Выделенные МКПК инкубируют с 25% сыворотки пациента с СКВ или с 25% аутологической сыворотки пациента (в качестве отрицательного контроля). После инкубирования клетки собирают с помощью Trizol LS и хранят при -70°C для выделения РНК. Общую РНК экстрагируют, причем чистоту и концентрацию РНК определяют спектрофотометрически ($260/280 > 1,9$).

Выработку и гибридизацию меченой биотином амплифицированной комплементарной РНК (кРНК) проводят по инструкциям производителя (фирма Affymetrix, Санта-Клара, Калифорния). Данные получают путем разграничения по трехкратной (повышенная регуляция) экспрессии при стимуляции сывороткой больных СКВ по сравнению с аутологическими контрольными образцами сыворотки (величина $q \leq 0,05$). Фиг.70б показывает ряд зондов, выявленных по повышенной регуляции в 3 раза или более в МКПК здоровых волонтеров под воздействием каждого из четырех образцов сыворотки больных СКВ. Число зондов, выявленных в качестве повышенной в три раза или более регуляции под воздействием сыворотки больного СКВ, соответственно повышает уровень действия ИФН I типа, обнаруживаемый в образце сыворотки пациента с СКВ.

Затем исследовали роль интерферонов I типа в индукции повышенной регуляции (в три раза или более) зондов с помощью образцов сыворотки больных СКВ. Клетки МКПК, выделенные от здорового добровольца, описанные выше, инкубировали с 25% сыворотки пациентов с СКВ в присутствии или отсутствие нейтрализующих антител против ИФН- α , или несоответствующих моноклональных антител, в течение 4 или 18 ч. В качестве отрицательного контроля МКПК инкубируют с 25% аутологической сыворотки пациента. После инкубирования клетки собирают с помощью Trizol LS и хранят при -70°C для выделения РНК. Общую РНК экстрагируют, а чистоту и концентрацию РНК определяют спектрофотометрически ($260/280 > 1,9$). Выработку и гибридизацию меченой биотином амплифицированной комплементарной РНК (кРНК) проводят по инструкциям производителя (фирма Affymetrix, Санта-Клара, Калифорния). Программное обеспечение ArrayAssist® Lite используют для подсчета суммарных данных по уровням зондов, полученных по файлам интенсивности матриц и R пакетов, используемых для выявления иным образом регулируемых генов (трехкратная или более повышенная регуляция экспрессии после стимуляции сывороткой больного СКВ по сравнению с контрольными образцами аутологичной сыворотки (величина $q \leq 0,05$); фирма R Development Core Team, Новая Зеландия). Затем определяют процент нейтрализации подсчетом процента изменения для каждого зонда повышенной регуляции, после обработки анти-ИФН α антителом и без такой обработки. Фиг.71а представляет heatmap, показывающие процент нейтрализации зондов, которые были выявлены по повышенной регуляции после обработки анти-ИФН α для ИФН I типа генов (689 зондов) и не-ИФН I типа генов (зонды, индуцированные сывороткой больного СКВ и не входящие в список ИФН I типа генов) после 4 и 18 ч инкубации. Фиг.71б показывает для каждого из четырех образцов сыворотки больных СКВ процент зондов с ИФН I типа генной подписью или не-ИФН I типа генной подписью, нейтрализованных обработкой анти-ИФН α , после 4 и 18 ч инкубации. Установлено, что большинство генов, нейтрализованных обработкой анти-ИФН α , в клетках МКПК здоровых добровольцев, обработанных сывороткой больного СКВ, через 4 ч после инкубации относятся к ИФН I типа генам, хотя большинство генов, нейтрализованных обработкой

анти-ИФН α , в клетках МКПК здоровых добровольцев, обработанных сывороткой больного СКВ, через 18 ч после инкубации не относятся к ИФН I типа генам.

Гены, будь то ИФН I типа гены или не ИФН I типа гены, регуляция которых была повышена и нейтрализована обработкой анти-ИФН α через 18 ч, но не была повышена регуляция через 4 ч (т.е. «уникальные гены»), идентифицируют для каждого образца сыворотки от больных СКВ. Фиг.72 представляет (а) ИФН I типа гены и (б) не-ИФН I типа гены, которые были выявлены в качестве уникальных генов. Затененные области показывают более 50% нейтрализации анти-ИФН α в данном образце пациента.

Метаболические пути и процессы в клетке, нейтрализованные обработкой анти-ИФН α через 18 ч, вовлечены в сигнальные метаболические пути цитокинов и хемокинов, иммунную регуляцию, клеточную адгезию и выживание клеток. См. фиг.73, которая представляет таблицу, показывающую анализ метаболического пути измененных генов и белков через 18 ч. Метаболические пути, отмеченные желтым цветом, также существенно изменены в образцах сыворотки больных СКВ. Метаболические пути и процессы в клетке, нейтрализованные обработкой анти-ИФН α через 18 ч, анализируют с помощью интегрированного программного обеспечения MetaCore фирмы GeneGo, Inc., используя идентифицированные уникальные гены. Только метаболические пути с величинами $p \leq 0,05$ оценивают в качестве существенных. Показанные метаболические пути были изменены по меньшей мере в 2 из 4 образцов сыворотки пациентов с СКВ.

Пример 6. Введение продукта MEDI-545 пациентам с волчанкой нейтрализует шаблон экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД-маркеров-кандидатов

Цельную кровь больных волчанкой, получавших плацебо, 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг и 3,0 мг/кг MEDI-545, анализируют на экспрессию ИФН α -индуцируемых ФД маркеров на протяжении курса длительностью 28 суток. Цельную кровь (~2,5 мл) отбирают в пробирки RAXgene для РНК и обрабатывают, согласно описанному выше. При повышении доз антитела MEDI-545 нейтрализуется повышенная регуляция экспрессии 25 топовых ФД маркеров. См. фиг.18, фиг.23 и фиг.24, которые представляют графически нейтрализацию указанных топовых 25 ФД маркеров после введения варьированных концентраций MEDI-545 ИФН α антитела на протяжении различного времени. Топовые 25 ФД маркеров, измеренные в настоящем исследовании, представлены в табл.19.

Таблица 19

25 топовых ИФН-индуцированных ФД маркеров у больных волчанкой

ID зонда	UniGene ID	Генный продукт	Обозначение гена
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1
202145_at	Hs.521903	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E
202411_at	Hs.532634	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27
202869_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1
203153_at	Hs.20315	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1
204415_at	Hs.523847	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	
205483_s_at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15
205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3
205660_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL
213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2
214059_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44

ID зонда	UniGene ID	Генный продукт	Обозначение гена
217502_at	Hs.437609	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2
218400_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3

	219211_at	Hs.38260	Убихинон-специфичная пептидаза 18	USP18
	219519_s_at	Hs.31869	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиало-адгезин	SIGLEC1
	219863_at	Hs.26663	hesc домен и RLD 5	HERC5
	222154_s_at	Hs.120323	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPT6
5	226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607
	227609_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11
	229450_at	-	-	-
	235276_at	-	-	-
	239979_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11
	242234_at	Hs.441975	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP
10	44673_at	Hs.31869	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиало-адгезин	SIGLEC1

Нейтрализацию ИФН-индуцированных ФД маркеров антителом MEDI-545 у нескольких больных волчанкой исследуют и представляют результаты на фиг.19-21. Фиг.19 и 20 представляют heatmap по нейтрализации топовых 25 ФД маркеров (см. табл.19) для двух конкретных больных волчанкой (фиг.19, больной 1541 и фиг.20, больной 1449). Каждый из указанных больных волчанкой получал 3 мг/кг MEDI-545. Каждый проявляет нейтрализацию 25 топовых индуцируемых ФД маркеров на 7 и 14 сутки после лечения антителом MEDI-545.

Также исследуют нейтрализацию топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых генов в цельной крови больных СКВ, подвергшейся обработке высокой дозой (30 мг/кг) антитела MEDI-545. Heatmap нейтрализации топовых 25 ИФН-I типа индуцируемых генов на 1, 4, 7 и 14 сутки после введения антитела MEDI-545 представлена на фиг.25 (а). Нейтрализацию всех генов можно наблюдать после введения MEDI-545. Фиг.25(б) представляет АГК целевое модулирование, основанное на топовых 25 ИФН типа I-индуцируемых генах. Диаграмма АГК показывает прогрессирование больного СКВ после лечения от состояния, прямо противоположного состоянию нормальных здоровых доноров до введения антитела MEDI-545, до состояния, при котором он концентрируется со здоровыми донорами после введения MEDI-545.

Нейтрализация 165 ФД маркеров с помощью антитела MEDI-545 исследуют у дополнительных больных волчанкой, которым вводят пониженную дозу антитела (0,3 мг/кг). См. фиг.21. Антитело MEDI-545 нейтрализует большинство из 165 ФД маркеров-кандидатов у больных волчанкой. 165 ФД маркеров-кандидатов показано в качестве первых 165 в табл.20.

Нейтрализация ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов не установлена у больных СКВ, которых лечили плацебо в качестве контроля. Сравнение графиков АГК больных СКВ до (а) и после (б) дозирования плацебо на фиг.26. Таким образом, нейтрализация ИФН I типа ФД маркеров осуществляется антителом MEDI-545.

Табл. 22 представляет перечень 63 ИФН I типа-индуцируемых зондов, регуляция которых повышена в цельной крови больных волчанкой и нейтрализована с помощью MEDI-545 или плацебо по меньшей мере на 30% на 7 сутки, 14 сутки или 28 сутки после введения. В каждом наборе колонок представлены данные по нейтрализации каждого из указанных генов на 7, 14 и 28 сутки после введения. Первый набор колонок представляет процент нейтрализации каждого из индикаторных генов у больных волчанкой, имеющих ИФН I типа подпись, и тех, которые были обработаны антителом MEDI-545. Можно отметить, что у каждого из указанных генов нейтрализация варьирует от 30% до 68% на 7 сутки после введения. В то же время на 7 сутки в группе применения плацебо нейтрализация тех же генов варьирует от 0% до 27%.

Таблица 22

Нейтрализация 63 ИФН I типа-индуцируемых зондов в цельной крови больных волчанкой с помощью антитела MEDI-545													
Обозначение Гена (ИФН I типа-индуцируемых)	ID зонда	Образцы больных волчанкой с ИФН			Все образцы больных волчанкой			Образцы больных волчанкой без ИФН			Образцы, получавшие плацебо		
		7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
IFI44	214059_at	0,6871	0,6276	0,5047	0,3433	0,2657	0,2357	-0,0799	-0,2278	-0,0088	-0,1325	-1,91	-0,4185
IFI44L	204439_at	0,6621	0,6193	0,5515	0,6662	0,5561	0,492	0,6713	0,4698	0,4379	0,007	-2,1816	0,0035
RSAD2	213797_at	0,6547	0,631	0,5213	0,6023	0,4611	0,4464	0,5377	0,2294	0,3783	-0,2332	-5,0172	-0,9617
G1P2	205483_s_at	0,6395	0,5954	0,5703	0,5404	0,4781	0,4148	0,4185	0,3181	0,2734	0,0423	-0,944	0,1706
RSAD2	242625_at	0,6359	0,6123	0,4946	0,5607	0,541	0,3443	0,4681	0,4437	0,2077	-0,3537	-2,7176	-0,2632
USP18	219211_at	0,6305	0,6269	0,5577	0,4322	0,4423	0,4082	0,1882	0,1907	0,2723	-0,4424	-2,4219	-0,4972
IFI44	214453_s_at	0,626	0,5875	0,4223	0,4956	0,2741	0,2298	0,3352	-0,1532	0,0547	-0,2833	-1,0524	-2,4005
IFIT1	203153_at	0,6224	0,6093	0,5376	0,5442	0,4586	0,4182	0,448	0,2532	0,3097	-0,1604	-1,1565	-0,436
IFIT3	204747_at	0,6213	0,5676	0,5638	0,5212	0,4174	0,3854	0,398	0,2124	0,2232	-5,9101	-9,7543	-7,4011
SERPING1	200986_at	0,617	0,6214	0,5974	0,4617	0,4294	0,3673	0,2706	0,1676	0,1582	-0,5973	-2,7824	-0,4193
HERC6	219352_at	0,5996	0,531	0,5352	0,3581	0,3678	0,4335	0,0609	0,1452	0,341	-0,9901	-4,4468	-1,6832
DNAPTP6	222154_s_at	0,5973	0,6223	0,5016	0,345	0,3819	0,2244	0,0345	0,0543	-0,0276	0,028	-1,947	0,007
OASL	210797_s_at	0,5968	0,5529	0,5815	0,4715	0,3853	0,4208	0,3174	0,1569	0,2748	-0,1014	-1,6808	-0,1344
HERC5	219863_at	0,5948	0,5552	0,4997	0,4651	0,4521	0,3816	0,3054	0,3115	0,2742	-0,0955	-0,9446	-0,1306

Обозначение Гена (ИФН I типа-индуцируемых)	ID зонда	Образцы больных волчанкой с ИФН			Все образцы больных волчанкой			Образцы больных волчанкой без ИФН			Образцы, получавшие плацебо		
		7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
OAS3	218400_at	0,589	0,5792	0,5062	0,4846		0,4039	0,3562	0,3065	0,311	-0,0945	-1,1786	-0,1744
IFRG28	219684_at	0,581	0,5218	0,4955	0,3014	0,3035	0,2441	-0,0427	0,0058	0,0155	-2,1401	-2,8445	-3,3644
MX1	202086_at	0,5807	0,5329	0,5073	0,512	0,4831	0,4001	0,4273	0,4152	0,3026	-0,0951	-0,7789	0,01
OAS1	202869_at	0,5761	0,5148	0,5652	0,4345	0,429	0,4373	0,2603	0,3119	0,3211	0,0389	-0,6246	0,0692
OASL	205660_at	0,5681	0,5549	0,5494	0,4814	0,4415	0,4046	0,3746	0,2868	0,2729	-0,0675	-0,9765	0,0773
OAS1	205552_s_at	0,5678	0,5193	0,56	0,4796	0,4115	0,4196	0,3711	0,2644	0,292	-0,1562	-1,7918	-0,395
LAMP3	205569_at	0,5531	0,6796	0,4871	0,3427	0,4182	0,2854	0,0838	0,0618	0,1021	0,007	-1,4332	0,045
MGC20410	228439_at	0,535	0,5085	0,5093	0,359	0,2949	0,332	0,1424	0,0036	0,1709	-1,1629	-2,0558	-0,5523
SN	219519_s_at	0,5321	0,5639	0,5307	0,307	0,3711	0,212	0,03	0,1081	-0,0778	-0,1736	-4,8297	0,1133
HSXIAPAF1	228617_at	0,5317	0,503	0,4707	0,3942	0,3604	0,266	0,2249	0,1659	0,0799	-0,2206	-0,7607	-0,1053
IFIT5	203596_s_at	0,5257	0,4922	0,3314	0,3004	0,1997	0,0723	0,023	-0,1991	-0,1633	0,0791	-0,2048	-0,1939
IRF7	208436_s_at	0,5183	0,494	0,4717	0,4318	0,3509	0,301	0,3253	0,1557	0,1459	0,1162	-0,2791	0,2159
EPST11	227609_at	0,517	0,5298	0,4999	0,3142	0,2662	0,2798	0,0646	-0,0932	0,0797	0,0161	-1,0185	-0,1578
EPST11	239979_at	0,5074	0,4803	0,553	0,3738	0,3527	0,3674	0,2093	0,1786	0,1987	-0,6502	-1,8449	-0,4975
ETV7	224225_s_at	0,5057	0,5101	0,3596	0,2965	0,2389	0,0985	0,039	-0,1308	-0,1389	-0,5808	-1,3814	-0,6834

Обозначение Гена (ИФН I типа-индуцируемых)	ID зонда	Образцы больных волчанкой с ИФН			Все образцы больных волчанкой			Образцы больных волчанкой без ИФН			Образцы, получавшие плацебо		
		7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
IFIT5	203595_s_at	0,5056	0,4731	0,2902	0,2482	0,2263	0,028	-0,0685	-0,1102	-0,2105	-0,1956	-0,4059	-0,6195
HES4	227347_x_at	0,4998	0,4746	0,4266	0,3377	0,3141	0,2703	0,1383	0,0953	0,1283	0,0775	-0,3688	0,2619
ZC3HDC1	218543_s_at	0,4812	0,4274	0,4076	0,3058	0,2935	0,2109	0,0898	0,1109	0,0321	0,055	-0,1726	0,1826
C7orf6	230036_at	0,4636	0,4665	0,4025	0,3114	0,2848	0,2299	0,1241	0,037	0,073	0,0287	-0,4023	-0,002
C7orf6	226603_at	0,4578	0,4242	0,3425	0,264	0,1555	0,1794	0,0253	-0,211	0,0312	-0,2153	-0,8023	-0,4988
OAS3	232666_at	0,4557	0,3628	0,4828	0,3165	0,2457	0,3356	0,1452	0,086	0,2018	-0,3754	-1,0637	-0,0014
OAS2	204972_at	0,4532	0,4503	0,3889	0,2963	0,3106	0,2084	0,1032	0,1202	0,0444	-0,1067	-0,9025	-0,1084
IFIT2	217502_at	0,4514	0,4519	0,1899	0,0857	-0,039	-0,4306	-0,3643	-0,7083	-0,9948	-0,7316	-0,9653	-4,4123
CXCL10	204533_at	0,4476	0,4647	0,262	0,1834	0,1911	0,1282	-0,1418	-0,1819	0,0066	-0,1664	-0,9562	-0,1939
LY6E	202145_at	0,4463	0,4582	0,4113	0,3404	0,3294	0,2612	0,21	0,1536	0,1247	-0,4715	-1,729	-0,5955
HERC6	239988_at	0,4449	0,3726	0,3596	0,2951	0,2402	0,2433	0,1108	0,0596	0,1376	0,2771	-0,098	0,0584
G1P3	204415_at	0,4421	0,3914	0,1018	0,152	0,3129	-0,3045	-0,205	0,2058	-0,6738	-0,3862	-0,3826	-0,4763
C7orf6	243271_at	0,4419	0,4279	0,401	0,2663	0,2445	0,2165	0,0501	-0,0055	0,0488	1,00E-04	-0,2487	0,116
OAS2	206553_at	0,4377	0,3721	0,2965	0,3008	0,2379	0,1882	0,1323	0,0548	0,0897	-0,0861	-1,1845	-0,2322
APOL6	241869_at	0,4264	0,063	0,4352	-0,0787	-0,5482	-0,2042	-0,7003	-1,3816	-0,7855	-1,0548	-2,225	0,0949
ZBP1	242020_s_at	0,4232	0,406	0,3729	0,0761	0,1281	0,2718	-	-	0,1799	0,0954	-	-

Обозначение Гена (ИФН I типа-индуцируемых)	ID зонда	Образцы больных волчанкой с ИФН			Все образцы больных волчанкой			Образцы больных волчанкой без ИФН			Образцы, получавшие плацебо		
		7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
								0,3512	0,2508			0,6879	0,0275
PLSCR1	202446_s_at	0,4022	0,3948	0,2996	0,1919	0,1973	0,1063	-0,0668	-0,0719	-0,0694	0,0049	-0,5041	-0,1826
OAS2	228607_at	0,3989	0,3655	0,3374	0,2712	0,2174	0,1639	0,114	0,0155	0,0061	-0,026	-0,5978	-0,0611
TRIM6	223599_at	0,3896	0,3464	0,2669	0,2285	0,1987	0,1119	0,0303	-0,0027	-0,0289	-0,4333	-1,2181	-0,76
ZCCHC2	233425_at	0,3891	0,4249	0,3925	0,2541	0,2965	0,2822	0,088	0,1213	0,182	-0,1376	-0,4844	-0,075
PLSCR1	202430_s_at	0,3847	0,3858	0,2706	-0,2032	-0,0283	-0,1714	-0,9268	-0,5931	-0,5733	-0,091	-0,5114	-0,3841
CLEC4D	1552773_at	0,3782	0,2012	0,1293	-0,5127	-0,9029	-0,5568	-1,6091	-2,4085	-1,1806	-0,0151	-0,298	-0,9965
ECGF1	204858_s_at	0,3778	0,2403	0,2971	0,3178	0,1699	0,0019	0,244	0,0741	-0,2665	0,0637	-0,2711	0,1519
C7orf27	233880_at	0,3658	0,3508	0,2804	0,2913	0,2599	0,108	0,1996	0,136	-0,0488	-0,4266	-0,7606	-0,4247
SN	44673_at	0,3642	0,3373	0,3736	0,2344	0,2522	0,1405	0,0747	0,1362	-0,0714	-0,321	-1,2105	0,1766
PRIC285	228230_at	0,3636	0,4131	0,3363	0,2701	0,2731	0,1074	0,155	0,0822	-0,1008	-0,5711	-0,6313	-0,1671
PARP14	224701_at	0,3611	0,3765	0,3718	0,2737	0,2855	0,2267	0,1662	0,1614	0,0947	-0,0715	-0,3247	0,0835
DNAPTP6	241812_at	0,3448	0,3672	0,2896	0,2048	0,2134	0,108	0,0325	0,0037	-0,0571	-0,134	-0,5147	0,0613
HSXIAPAF1	242234_at	0,3371	0,3793	0,1084	0,1586	0,1796	-0,2285	-0,0612	-0,0927	-0,5347	-0,4102	-0,7359	0,0295
TNFAIP6	206025_s_at	0,336	0,3559	0,3269	0,1913	0,1909	0,1164	0,0133	-0,034	-0,0751	-0,3457	-0,7114	-0,2343
LGALS3BP	200923_at	0,331	0,27	0,2644	-	0,1764	0,1032	-0,512	0,0487	-	0,111	-	0,3187

Обозначение Гена (ИФН I типа-индуцируемых)	ID зонда	Образцы больных волчанкой с ИФН			Все образцы больных волчанкой			Образцы больных волчанкой без ИФН			Образцы, получавшие плацебо		
		7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сут-ки	28 сут-ки	7 сутки	14 сутки	28 сутки
					0,0457					0,0434		0,2857	
CKS2	204170_s_at	0,3215	0,0604	0,0634	-0,2323	-0,5787	-1,1884	-0,914	-1,4502	-2,3265	-0,3697	0,1034	-1,5141
STAT2	205170_at	0,3176	0,1781	0,1852	0,1643	-0,0318	-0,051	-0,0245	-0,318	-0,2657	0,0708	-0,6738	-0,8915
EIF2AK2	204211_x_at	0,3094	0,3621	0,2577	0,2165	0,286	0,1441	0,1021	0,1822	0,0408	-0,2044	-0,3038	-0,2554

Табл. 33 представляет результаты отдельного исследования, которое показывает топовых 50 генов, нейтрализованных в цельной крови больного СКВ через 7 суток после лечения антителом MEDI-545. Только три гена из 50 генов, ZCCHC2, REC8L1 и GCLM, не относятся к ИФН- α/β -индуцируемым генам.

ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена	Стандартное расположение зондов (по % нейтрализации)	Итоговое расположение зондов
219352_at	Hs.529317	hест домен и RLD 6	HERC6	2277,0	1
208436 s at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	2497,5	2
210797 s at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоаденилат синтетазе	OASL	2708,2	3
205483 s at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15	2735,7	4
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	3194,9	5
219211 at	Hs.38260	Убихинон-специфичная пептидаза 18	USP18	3458,6	6
218543 sat	Hs.12646	Семейство поли (АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 12	PARP12	3472,3	7
205241_at	Hs.567405	SCO цитохром оксидазы недостаточный гомолог 2 (дрожжи)	SCO2	3825,7	8
204747 at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	3987,2	9
219519 s at	Hs.31869	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиаладгезин	SIGLEC1	4207,2	10
228230_at	Hs.517180	Рецептор А, активируемый пролифератором пероксисом, взаимодействующего комплек-	PRIC285	4373,1	11

		ca 285			
235276 at	-		-	4438,7	12
214059_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	4477,4	13
222154 s at	Hs.120323	ДНКполимераза-трансактивируемый белок 6	DNAPTP6	4531,3	14

5

ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена	Стандартное расположение зондов (по % нейтрализации)	Итоговое расположение зондов
202145 at	Hs.521903	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E	4618,6	15
223849_s_at	Hs.514941	Mov10, вирус лейкоза Молони 10, гомолог (мышинный)	MOV10	4691,0	16
219364 at	Hs.55918	Предположительно ортолог гена D111gp2 мыши	LGP2	4717,4	17
224503 s at	Hs.114191	Цинковый палец, CCHC содержащий домен 2	ZCCHC2	4926,5	18
228617_at	Hs.441975	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	4942,0	19
53720 at	-	Гипотетический белок FLJ11286	FLJ11286	5046,2	20
218400 at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	5136,7	21
235508_at	Hs.526464	Промиелоцитарный лейкоз	PLM	5328,7	22
232155_at	Hs.514554	KIAA1618	KIAA1618	5344,5	23
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1	5484,4	24
242625 at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметнионин	RSAD2	5522,4	25
209417 s at	Hs.632258	Интерферон-индуцированный белок 35	IFI35	5529,4	26
228439_at	Hs.124840	базовый лейциновый zipper фактора транскрипции, подобный ATF 2	BATF2	5563,0	27
221766 s at	Hs.10784	Семейство с последовательностью, близкой 46, представитель A	FAM46A	5607,1	28
202446 s at	Hs.130759	Скрамблаза фосфолипидов 1	PLSCR1	5911,3	29
205660_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL	6001,3	30
205875 s at	Hs.344812	Репарирующая экзонуклеаза с 3'-конца 1	TREX1	6062,0	31
34689 at	Hs.344812	Репарирующая экзонуклеаза с 3'-конца 1	TREX1	6097,0	32
202869 at	Hs.524760	2',5'- олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	6101,5	33

35

ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена	Стандартное расположение зондов (по % нейтрализации)	Итоговое расположение зондов
214453 s at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	6210,4	34
1555491_s_at	-	Гипотетический белок FLJ11286	FLJ11286	6235,7	35
230036 at	Hs.489118	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	6254,1	36
222217 s at	Hs.438723	Семейство 27 растворимых носителей (переносчики жирных кислот), представитель 3	SLC27A3	6257,9	37
201641_at	Hs.118110	Антиген стромальных клеток костного мозга 2	BST2	6371,4	38
218599 at	Hs.419259	REC8-подобный (дрожжи)	REC8L1	6423,3	39
238327 at	Hs.531314	Глутамат-цистеиновая лигаза, модифицирующая субъединица	GCLM	6500,4	40
225291_at	Hs.388733	Полирибонуклеотид нуклеотидилтрансфераза 1	PNPT1	6537,6	41

45

	208581 x at	Hs.374950	Металлотионеин 1X	MT1X	6541,4	42
	212380_at	Hs.520102	KIAA0082	KIAA0082	6547,1	43
	227347 x at	Hs.154029	Белок класса hairy/enhancer of split 4 (дрозофила)	HES4	6557,3	44
	1557116 at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	6571,1	45
5	231769_at	Hs.464419	F-box белок 6	FBXO6	6683,0	46
	200986 at	Hs.384598	Ингибитор серпин пептидазы, таксон G (C1 ингибитор), представитель 1, (ангионевротический отек, наследственный)	SERPING1	6688,7	47
	33304 at	Hs.459265	Простимулированный интерфероном ген экзонуклеазы 20 кДа	ISG20	6853,8	48
10	209593_s_at	Hs.252682	Семейство торсина 1, представитель B (торсин B)	TOR1B	6866,4	49
	202307 s at	Hs.352018	Переносчик 1, АТФ-связывающая кассета, подсемейство B, (MDR/TAP)	TAP1	6909,0	50

Пример 7. Большинство пациентов с волчанкой проявляет ИФН I типа-индуцируемый вариант экспрессии ФД маркеров

С помощью наборов 169 зондов для выявления экспрессии ряда ФД маркеров анализируют генную экспрессию в образцах цельной крови 35 пациентов с волчанкой, используя анализ главных компонент (АГК). Анализ главных компонент относится к статистическим методам упрощения совокупности данных путем снижения многомерных баз данных для понижения размеров для анализа. Проводят АГК по отфильтрованным данным (наборы 169 зондов), используя средство статистического анализа Spotfire. Результат анализа АГК показывает, что 24 из 35 пациентов с волчанкой обладают статистически значимой подписью ФД маркера. См. результаты анализа АГК на фиг.22. Наборы 169 зондов, применяемых в указанном анализе АГК, приводят в табл.20.

25

Таблица 20			
Генная экспрессия, выявляемая с помощью наборов 169 зондов у 35 пациентов с СКВ			
ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
1552772_at	Hs.351811	C-тип домена лектина, семейство 4, представитель D	CLEC4D
1554343_a_at	Hs.435579	BCR расположенный ниже по цепи передающий сигнал 1	BRDG1
1555464_at	Hs.163173	интерферон-индуцированный с доменом C1 геликазы	IFIH1
1555728_a_at	Hs.325960	Закрепленные в мембране 4-домены, подсемейство A, представитель 4	MS4A4A
1556643_at	Hs.515243	Гипотетический белок BC011840	LOC93343
1557236_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6
1559585_at	Hs.535011	Гипотетический белок FLJ31033	FLJ31033
200887_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1
200923_at	Hs.514535	Лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 3 связывающий белок	LGALS3BP
200986_at	Hs.384598	Ингибитор серпин пептидазы, таксон G (C1 ингибитор), представитель 1, (ангионевротический отек, наследственный)	SERPING1
201015_s_at	Hs.514174	связанный плакоглобин	JUP
201324_at	Hs.436298	Белок эпителиальной мембраны 1	EMP1
201641_at	Hs.118110	Антиген стромальных клеток костного мозга 2	BST2
201646_at	Hs.349656	Рецепторы-«мусорщики» класса B, представитель 2	SCARB2
201761_at	Hs.469030	Метилтетрагидрофлат дегидрогеназа (NADP + зависимая) 2, метилтетрагидрофлат циклогидролаза	MTHFD2
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1
202145_at	Hs.521903	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E

45

ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
202270_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67 кДа	GBP1
202411_at	Hs.532634	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27
202430_s_at	Hs.130759	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1

	202446_s_at	Hs.130759	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1
	202759_s_at	Hs.591908	Протеин 2 анкера киназа PRKA белок PALM2-AKAP2	AKAP2 PALM2-AKAP2
	202863_at	Hs.369056	Ядерный антиген SP100	SP100
	202869_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетазы 1, масса 40/46 кДа	OAS1
5	203153_at	Hs.20315	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 1	IFIT1
	203595_s_at	Hs.252839	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 5	IFIT5
	203596_s_at	Hs.252839	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 5	IFIT5
	203771_s_at	Hs.488143	Биливердин редуктаза А	BLVRA
10	204211_x_at	Hs.131431	Эукариотический фактор 2 инициации трансляции-альфа киназа 2	EIF2AK2
	204224_s_at	Hs.86724	ГТФ циклогидролаза 1 (дофа-чувствительная дистония)	GCH1
	204326_x_at	Hs.374950	металлотионеин 1X	MT1X
	204415_at	Hs.523847	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6
	204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L
	204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 10	CXCL10
15	204747_at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3
	204972_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетазы 2, 69/71 кДа	OAS2
	204994_at	Hs.926	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 2 (мышь)	MX2
	205098_at	Hs.301921	Рецептор 1 хемокина (C-C мотив)	CCR1
	205099_s_at	Hs.301921	Рецептор 1 хемокина (C-C мотив)	CCR1
20	205170_at	Hs.530595	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 2, 113 кДа	STAT2
	205241_at	Hs.567405	SCO цитохром оксидазы недостаточный гомолог 2 (дрожжи)	SCO2
	205483_s_at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15
	205552_s_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилатсинтетазы 1, 40/46 кДа	OAS1
	205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3
	205660_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL
25	206025_s_at	Hs.437322	Фактор некроза опухолей, альфа-индуцированный белок 6	TNFAIP6
	206026_s_at	Hs.437322	Фактор некроза опухолей, альфа-индуцированный белок 6	TNFAIP6
	206133_at	Hs.441975	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP
	206332_s_at	--	интерферон гамма-индуцируемый белок 16	IFI16
	206513_at	Hs.281898	Отсутствует при меланоме 2	AIM2
	206553_at	Hs.414332	2',5'-олигоденилат синтетазы 2, 69/71 кДа	OAS2
30	206576_s_at	Hs.512682	Молекула прилипания клетки, родственная карциноэмбриональному антигену 1 (гликопротеин желчи)	CEACAM1

	ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
	206715_at	Hs.125962	Фактор транскрипции EC	TFEC
	208087_s_at	Hs.302123	Z-ДНК- связывающий белок 1	ZBP1
	208436_s_at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7
35	208581_x_at	Hs.374950	металлотионеин 1X	MT1X
	208653_s_at	Hs.591335	Молекула CD164, сиаломуцин	CD164
	208966_x_at	-	Интерферон гамма-индуцируемый белок 16	IFI16
	209417_s_at	Hs.632258	интерферон-индуцированный белок 35	IFI35
	209498_at	Hs.512682	Молекула прилипания клетки, родственная карциноэмбриональному антигену 1 (гликопротеин желчи)	CEACAM1
40	209593_s_at	Hs.252682	Семейство торсина 1, представитель В (торсин В)	TOR1B
	210001_s_at	Hs.50640	Супрессор 1 внутриклеточной передачи сигнала	SOCS1
	210705_s_at	Hs.370515	Белок 5, содержащий трехраздельный мотив	TRIM5
	210797_s_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL
	210873_x_at	Hs.348983	Фермент-каталитический полипептид, корректирующий иРНК апопротеина В, родственный каталитический полипептид 3А	АРОВЕС3А
45	210985_s_at	Hs.369056	SP100 ядерный антиген	SP100
	211012_s_at	Hs.498345	Промиелоцитарный лейкоз /// Гипотетический белок LOC161527 /// Родственен белковой изоформе 9 промиелоцитарного изоформе белка 9	PML /// LOC161527/// LOC652671
	211456_x_at	-	Гипотетический белок LOC650610	LOC650610

	211889_x_at	Hs.512682	Молекула прилипания клетки, родственная карциноэмбриональному антигену 1 (гликопротеин желчи)	CEACAM1
	212185_x_at	Hs.534330	Металлоционин 2А	MT2A
	212657_s_at	Hs.81134	Антагонист рецептора интерлейкина 1	IL1RN
	212659_s_at	Hs.81134	Антагонист рецептора интерлейкина 1	IL1RN
5	212845_at	Hs.98259	Белок с доменом стерильного альфа мотива 4А	SAMD4A
	213293_s_at	Hs.501778	Белок 22, содержащий трехраздельный мотив	TRIM22
	213294_at	Hs.546523	Полной длины клон кДНК CS0DK002YF13 клеток HeLa Cot 25-нормализованных Homo sapiens (человек)	-
	213361_at	Hs.193842	TUDOR домен содержащий 7	TDRD7
	213469_at	Hs.229988	GPI деацилаза	PGAP1
10	213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2
	214059_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44
	214329_x_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганд), представитель 10	FNOSF10
	214453_s_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44
15	214511_x_at	Hs.534956	Fc фрагмент IgG, высокое сродство Ia, рецептор (CD64) /// Fc-гамма рецептор I B2 /// близок Fc-гамма рецептору I B2, изоформе b	FCGR1A /// LOC440607 /// LOC652758
	216243_s_at	Hs.81134	Антагонист рецептора интерлейкина 1	IL1RN
	216598_s_at	Hs.303649	Лиганд хемокина 2 (мотив C-C)	CCL2
	217165_x_at	Hs.513626	Металлоционин 1F (функциональный)	MT1F
	217502_at	Hs.437609	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2

20	ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
	217933_s_at	Hs.570791	Лейцин аминопептидаза 3	LAP3
	218400_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3
	218543_s_at	Hs.12646	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 12	PARP12
	218943_s_at	Hs.190622	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 58	DDX58
25	218986_s_at	Hs.591710	Гипотетический белок FLJ20035	FLJ20035
	219062_s_at	Hs.631682	Цинковый палец, CCHC домен содержащий 2	ZCCHC2
	219209_at	Hs.163173	интерферон-индуцированный с доменом 1 геликазы C	IFIH1
	219211_at	Hs.38260	Убиквитин-специфичная пептидаза 18	USP18
	219352_at	Hs.529317	hct домен и RLD 6	HERC6
	219364_at	Hs.55918	Предположительно ортолог D11lgp2 мыши	LGP2
30	219519_s_at	Hs.31869	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиаладгезин /// Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиаладгезин	SIGLEC1
	219607_s_at	Hs.325960	Протяженные в мембране 4 домена, подсемейство A, представитель 4	MS4A4A
	219684_at	Hs.43388	Рецепторный транспортный белок 4	RTP4
	219691_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9
35	219863_at	Hs.26663	hct домен и RLD 5	HERC5
	219885_at	-	Семейство шлафен, представитель 12	SLFN12
	220059_at	Hs.435579	BCR расположенный ниже по цепи передающий сигнал 1	BRDG1
	220576_at	Hs.229988	GPI деацилаза	PGAP1
	221680_s_at	Hs.272398	Вариант ets гена 7 (TEL2 онкоген)	ETV7
	221816_s_at	Hs.369039	RHD-фингерный белок 11	PHF11
40	222154_s_at	Hs.120323	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPTP6
	222631_at	Hs.443733	Фосфатидилинозитол 4-киназа тип 2 бета	PI4K2B
	222793_at	Hs.190622	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 58	DDX58
	222816_s_at	Hs.631682	Цинковый палец, CCHC домен содержащий 2	ZCCHC2
	223167_s_at	Hs.473370	Убиквитин-специфичная пептидаза 25	USP25
	223220_s_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 9	PARP9
45	223434_at	-	Гуанилат связывающий белок 3	GBP3
	223501_at	-	-	--
	223849_s_at	Hs.514941	Mov10, вирус лейкоза Молони 10, гомолог (мышинный)	MOV10
	224225_s_at	Hs.272398	Вариант ets гена 7 (TEL2 онкоген)	ETV7
	224701_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 14	PARP14
	225291_at	Hs.388733	Полирибонуклеотид нуклеотидилтрансфераза 1	PNPT1

	225415_at	Hs.518201	deltex 3-like (Drosophila)	DTX3L
	225636_at	Hs.530595	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 2, 113 кДа	STAT2
5	225834_at	Hs.599880	Гипотетический белок LOC652689 /// Семейство с последовательностью, близкой 72, представитель А /// Близость к семейству с последовательностью, близкой 72, представитель А /// Близость к семейству с последовательностью, близкой 72, представитель А	LOC652689 /// FAM72A /// LOC653594 /// LOC653820

	ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
	225869_s_at	Hs.502989	unc-93 гомолог B1 (C. elegans)	UNC93B1
	226103_at	Hs.632387	Нексилин (F актин-связывающий белок)	NEXN
10	226603_at	Hs.489118	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L
	226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607
	226757_at	Hs.437609	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2
	227458_at	-	-	--
	227609_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1
	227697_at	Hs.527973	Супрессор передачи сигнала цитокина 3	SOCS3
15	228152_s_at	Hs.535011	Гипотетический белок FLJ31033	FLJ31033
	228230_at	Hs.517180	Рецептор А, активируемый пролифератором пероксисом, взаимодействующего комплекса 285	PRIC285
	228439_at	Hs.124840	Базовый лейциновый zipper фактора транскрипции, подобный ATF 2	BATF2
	228531_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9
20	228607_at	Hs.414332	2',5'-олигоденилат синтаза 2, 69/71 кДа	OAS2
	228617_at	Hs.441975	ХИАР-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP
	229450_at	-	-	-
	230036_at	Hs.489118	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L
	230314_at	Hs.112420	Транскрибированный локус, близкородственный XP_511805.1 Предположительно гипотетический белок XP_511805 [шимпанзе обыкновенный - Pan troglodytes]	-
25	231769_at	Hs.464419	F-box белок 6	FBXO6
	232034_at	Hs.599821	Гипотетический белок LOC203274	LOC203274
	232155_at	Hs.514554	KIAA1618	KIAA1618
	232375_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1
	232666_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтаза 3, 100 кДа	OAS3
	233425_at	Hs.631682	Цинковый палец, ССНС домен содержащий 2	ZCCHC2
30	233880_at	Hs.195642	Хромосома 17, открытая рамка считывания 27	C17orf27
	235061_at	Hs.291000	Протеинфосфатаза 1К (содержащая домен PP2C)	PPM1K
	235112_at	Hs.533491	KIAA1958	KIAA1958
	235157_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 14	PARP14
	235276_at	-	-	-
	235643_at	Hs.489118	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L
35	236156_at	Hs.127445	Липаза А, лизосомальная кислота, холестеринэстераза (болезнь Вольмана)	LIPA
	236692_at	-	-	-
	238439_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22
	238581_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5
	238743_at	Hs.546523	Полной длины клон кДНК CS0DK002YF13 клеток HeLa Cot 25-нормализованных Homo sapiens (человек)	-
40	239196_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22
	239277_at	-	-	-
	239979_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1

	ID зонда	UniGene ID	Название гена	Обозначение гена
45	241812_at	Hs.120323	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPT6
	241916_at	Hs.130759	Скрамблаза фосфолипидов 1	PLSCR1
	242020_s_at	Hs.302123	Z-ДНК связывающий белок 1	ZBP1
	242234_at	Hs.441975	ХИАР-ассоциированный фактор 1	BIRC4BP
	242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2
	242898_at	-	-	-

	243271_at	Hs.489118	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L
	44673_at	Hs.31869	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1
	AFFX-HUMISGF3A/M97935_3_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1
5	AFFX-HUMISGF3A/M97935_5_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1
	AFFX-HUMISGF3A/M97935_MB_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1

Сходным образом, используя 25 с высоким повышением регуляции ИФН-индуцируемых генов, экспрессия в образцах цельной крови пациентов с волчанкой и нормальных здоровых доноров исследуют, используя АГК (анализ главных компонент). С помощью АГК установили примерно 66% пациентов, больных волчанкой, имеющих сильную/умеренную ИФН I типа-индуцируемую подпись. См. на фиг.68а результаты анализа АГК и на фиг.68б для 25 генов, используемых в АГК.

Сверхэкспрессия генов ИФН I типа в цельной крови большего числа пациентов с СКВ, выявленная с помощью целого набора генома Affymetrix, показана в табл.23. Табл.23 и фиг.65 предоставляют дополнительное доказательство того, что высокий процент пациентов с СКВ проявляет по меньшей мере двухкратную сверхэкспрессию каждого отдельного гена ИФН I типа.

Таблица 23

Сверхэкспрессия ИФН I типа генов в цельной крови пациентов с волчанкой.

ID зонда	Название гена	Обозначение гена	Число образцов, изменение в которых ≥ 2	% образцов	Средний log2 величины кратности изменения
222816_s_at	Цинковый палец, ССНС домен содержащий 2	ZCCHC2	70	79,55	2,124
204415_at	Интерферон альфа индуцируемый белок 6	IFI6	67	76,14	3,007
217502_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2	65	73,86	1,913
235643_at	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	65	73,86	2,020
213797_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	62	70,45	2,978
214059_at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	61	69,32	3,050
202411_at	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	60	68,18	3,937
204439_at	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	60	68,18	2,847
242625_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	59	67,05	2,861
214453_s_at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	59	67,05	2,463
203153_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	59	67,05	2,034
242234_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	59	67,05	2,066
203595_s_at	интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 5	IFIT5	59	67,05	1,603
202086_at	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1,интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1	58	65,91	1,777
206133_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	58	65,91	1,803
216243_s_at	Антагонист рецептора интерлейкина 1	IL1RN	58	65,91	1,278
219863_at	hect домен и RLD 5	HERC5	57	64,71	1,795
202869_at	2',5'- олигоаденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	56	63,64	2,057

ID зонда	Название гена	Обозначение гена	Число образцов, изменение в которых ≥ 2	% образцов	Средний log2 величины кратности изменения
226702_at	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	56	63,64	1,797
205483_s_at	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15	56	63,64	1,979
204747_at	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3	56	63,64	1,675
1555464_at	Интерферон индуцированный с доменом 1 геликазы C	IFIH1	56	63,64	1,532
218400_at	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	55	62,50	1,932
227609_at	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	55	62,50	1,788
200986_at	ингибитор серпиновой пептидазы, таксон G (ингибитор C1),	SERPING1	55	62,50	1,503
202145_at	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E	54	61,36	2,242
239979_at	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	54	61,36	1,895
205552_s_at	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	54	61,36	1,945
225929_s_at	Хромосома 17, открытая рамка считывания 27	C17orf27	54	61,36	1,054
222154_s_at	ДНКполимераза-транскрипционный белок 6	DNAPTP6	53	60,23	2,030
205569_at	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	53	60,23	1,813
205660_at	Типа 2'-5'-олигоденилат синтетазы	OASL	53	60,23	1,677
219352_at	hesc домен и RLD 6	HERC6	52	59,09	1,663
210797_s_at	Типа 2'-5'-олигоденилат синтетазы	OASL	52	59,09	1,548
241916_at	Скрамблаза фосфолипидов 1	PLSCR1	52	59,09	1,396
208087_s_at	Z-ДНК связывающий белок 1	ZBP1	52	59,09	1,438
243271_at	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	52	59,09	1,126
219519_s_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	51	57,95	3,019
228617_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	51	57,95	1,473
202446_s_at	Скрамблаза фосфолипидов 1	PLSCR1	51	57,95	1,307

ID зонда	Название гена	Обозначение гена	Число образцов, изменение в которых ≥ 2	% образцов	Средний log2 величины кратности изменения
232095_at	SPLIT-ROBO Rho ГТФаза активирующий белок 2	SRGAP2	50	56,82	1,155
232666_at	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	49	55,68	1,862
204972_at	2',5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	49	55,68	1,642
202430_s_at	Скрамблаза фосфолипидов 1	PLSCR1	49	55,68	1,209
224701_at	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимераз, представитель 14	PARP14	49	55,68	1,098
219211_at	Убиквитин-специфичная пептидаза 18	USP18	48	54,55	2,365
206553_at	2',5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	48	54,55	1,582
219684_at	Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	48	54,55	1,534
230000_at	Хромосома 17, открытая рамка считывания 27	C17orf27	47	53,41	0,936
44673_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1	47	53,41	1,975
203596_s_at	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 5	IFIT5	47	53,41	1,327
218986_s_at	Гипотетический белок FLJ20035	FLJ20035	47	53,41	1,091

	242020_s_at	Z-ДНК связывающий белок 1	ZBP1	47	53,41	1,195
	212659_s_at	Антагонист рецептора интерлейкина 1	IL1RN	47	53,41	1,196
	228439_at	Базовый лейциновый zipper фактора транскрипции, подобный ATF2	BATF2	46	52,27	1,180
5	226757_at	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 2	IFIT2	46	52,27	0,882
	225291_at	Полирибонуклеотид нуклеотидил-трансфераза 1	PNPT1	46	52,27	0,957
	206026_s_at	Фактор некроза опухоли, альфа-индуцированный белок 6	TNFAIP6	46	52,27	0,942
10	222858_s_at	Двойной адаптер фосфотирозина и 3-фосфоинозитидов	DAPP1	46	52,27	1,055
	208436_s_at	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	45	51,14	1,146

ID зонда	Название гена	Обозначение гена	Число образцов, изменение в которых ≥ 2	% образцов	Средний log2 величины кратности изменения	
15	217933_s_at	Лейциновая аминопептидаза 3	LAP3	45	51,14	0,807
	228152_s_at	Гипотетический белок FLJ31033	FLJ31033	45	51,14	0,834
	230036_at	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	44	50,00	1,097
	228607_at	2',5'-олигоаденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	44	50,00	1,113
20	218543_s_at	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 12	PARP12	44	50,00	1,111
	226603_at	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	44	50,00	1,033
	204211_x_at	Эукариотический фактор 2 инициации трансляции-альфа киназа 2	EIF2AK2	44	50,00	1,050
	235157_at	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимераз, представитель 14	PARP14	44	50,00	0,940
25	209417_s_at	Интерферон-индуцированный белок 35	IFI35	44	50,00	0,957

Основываясь на наблюдениях разных сверхэкспрессируемых ИФН I типа генов у пациентов с СКВ, описанных выше, 21 ИФН I типа ген в цельной крови пациентов с волчанкой определяют в качестве потенциально применимых. См. табл.24.

30

Таблица 24

Двадцать один потенциально сверхэкспрессируемый ИФН I типа ген, применимый в качестве ФД маркера.

Образец	IFI44	IFI27	IFIL	OMIB	LAV3	LY6E	ISND2	HER5	IF16	ISG15	OAS2	SGH1	OAS2	USP18	RIP4	IFIT1	MX1	OAS1	EP3M	ILSRI	IFG28
A_37329 A13	23,67	3,34	2345	7,63	6,75	7,25	28,21	8,12	5,53	7,47	4,82	5,16	5,22	7,14	3,94	15,26	4,98	7,75	6,57	3,69	3,71
35 A_37330 A13	5,31	4,33	6,28	2,80	4,23	1,44	8,14	2,76	2,39	3,44	3,48	2,26	2,63	2,12	1,82	4,83	2,77	2,06	2,48	3,65	2,17
A_37343 A13	10,70	1,41	1031	2,51	2,23	2,94	11,76	2,52	1,25	1,97	2,63	0,96	2,38	2,85	2,73	7,39	2,82	3,78	2,97	2,12	2,89
A_37345 A16	37,55	30,71	2886	5,28	3,94	4,30	35,61	1,88	1,85	3,73	2,26	0,92	3,03	2,54	3,70	21,92	2,66	4,51	10,06	2,48	3,92
A_37360 A13	10,72	4,62	7,36	2,42	1,34	3,38	14,35	2,07	3,34	2,46	2,55	2,81	2,17	2,01	1,12	13,79	2,32	2,30	3,51	1,40	1,29
40 A_37361 A13	4,19	0,83	5,32	2,51	4,13	1,27	7,01	3,64	4,67	3,08	4,16	6,38	2,97	2,43	1,46	4,55	2,40	2,02	2,40	2,43	1,41
A_37365 A13	24,79	8,25	2645	15,76	18,11	11,33	54,51	13,72	15,37	16,02	10,79	10,33	8,85	9,57	7,07	23,56	8,22	11,56	16,51	5,93	7,49
A_37473 A13	0,88	0,96	0,53	0,63	0,65	0,85	0,27	0,39	0,48	0,70	0,25	0,26	0,50	0,96	1,35	0,31	0,77	0,68	0,59	1,45	1,48
45 A_37475 All	0,85	0,17	0,67	0,89	0,14	0,36	0,36	0,32	0,18	0,27	0,42	0,12	0,73	0,43	0,69	0,32	0,23	0,92	0,50	2,97	0,82
A_37476 A15	1,25	4,20	0,83	2,71	2,19	2,82	0,95	1,97	0,70	1,78	0,93	0,45	2,15	2,94	4,70	0,49	1,76	1,54	1,01	7,92	4,96
A_37477 All	0,78	17,78	0,54	0,37	0,40	2,26	0,11	0,28	0,65	1,99	0,28	0,57	0,35	1,18	3,44	0,23	0,96	1,65	0,51	2,05	3,50
A_37478 A14	1,53	5,56	0,98	1,90	2,24	1,89	0,82	1,65	0,71	2,89	0,50	1,00	1,64	1,86	4,20	0,39	1,73	2,40	1,23	8,18	4,51

	C_001	8,93	162,67	1629	41,43	4,13	35,49	14,75	10,03	5,34	31,98	5,95	13,14	6,35	15,81	1308	0,65	18,84	10,75	9,42	8,16	14,58
	C_002	30,64	136,38	53,11	15,25	6,78	7,33	20,98	4,88	6,52	8,78	6,28	6,49	5,58	23,17	6,56	15,64	6,73	9,22	7,10	3,62	6,68
	C_004	25,99	220,81	71,18	18,13	8,48	9,94	51,74	8,77	4,32	12,04	7,00	6,60	7,87	32,60	11,21	21,06	9,69	8,07	11,63	7,62	10,31
	C_005	11,39	324,78	63,12	44,63	6,71	14,93	50,68	11,58	7,46	22,37	11,03	23,05	11,90	63,56	10,70	19,74	17,43	14,42	9,62	5,59	9,02
5	C_006b	0,48	0,57	0,47	0,55	0,25	0,73	0,27	0,33	1,20	0,70	0,21	0,31	0,34	0,38	0,81	0,33	0,38	0,52	0,60	0,37	0,67
	C_007	63,08	498,86	71,47	31,25	9,75	25,15	124,43	17,26	12,01	30,68	4,98	4,68	11,92	37,94	14,21	32,73	13,92	12,20	14,28	14,36	11,18
	C_009	30,12	209,75	46,29	15,45	6,63	11,07	32,35	8,07	4,71	10,17	6,77	8,67	9,57	21,00	8,07	14,25	9,04	9,53	8,01	7,83	7,49
	C_010	24,31	85,83	42,22	21,61	10,78	15,14	49,98	12,94	7,29	19,29	10,90	7,34	10,34	18,34	7,80	12,47	8,32	11,58	12,30	7,21	7,03
	C_011	26,17	160,53	30,34	57,41	32,45	29,58	45,36	35,18	2,66	14,93	44,32	25,28	27,10	51,74	26,85	9,19	15,63	17,96	15,00	19,29	28,84
	C_012	48,84	131,90	85,63	15,28	7,85	10,17	57,95	8,19	5,21	8,71	7,76	4,55	10,17	31,27	10,46	27,35	8,32	7,66	12,35	6,33	9,08
10	C_013	3,14	2,21	4,97	1,84	1,79	0,73	6,65	2,66	1,34	1,02	1,85	0,74	1,41	2,45	2,69	3,55	2,14	1,32	3,19	2,30	2,31
	C_017	21,09	256,30	48,34	18,49	5,74	9,18	35,38	7,79	4,91	13,13	6,54	4,77	6,67	16,58	4,91	18,66	5,69	10,37	8,29	5,62	5,43

	Образец	IFI44	IFI27	IFI1	ONP16	LAMB	LY6E	RSND	HERC5	IFI16	ISG15	OAS	SCD1	OAS2	USP18	RTP4	IFIT1	MX1	OAS1	HS1M	PLSRI	IFC28
	C_018	71,14	177,60	97,17	41,72	11,95	28,82	98,76	16,75	10,97	27,33	18,71	9,84	16,48	75,02	18,41	44,09	23,41	12,66	18,71	12,52	15,63
	C_019	75,89	362,67	18,86	30,47	16,33	17,58	113,44	17,70	16,63	29,09	7,39	5,29	15,13	61,50	21,00	22,61	21,25	19,06	18,93	12,46	19,78
	C_020	49,27	149,00	96,50	40,29	13,89	23,41	77,48	16,52	10,21	30,40	6,26	5,92	11,57	48,59	13,57	34,76	13,99	11,76	13,89	8,63	13,38
15	C_10721	100,31	153,10	13,21	46,69	25,19	19,63	95,12	17,61	8,08	42,37	3,38	8,45	14,21	58,15	12,60	20,80	14,95	20,32	23,72	13,22	13,85
	C_10722b	7,05	3,09	4,15	2,50	3,07	1,82	2,62	1,75	0,61	1,29	0,40	0,58	1,55	5,30	1,56	3,31	1,98	1,87	4,22	3,40	1,54
	C_129141	49,92	189,36	47,56	32,63	11,84	24,45	50,62	15,98	15,19	50,39	12,14	6,27	13,98	26,94	12,80	33,17	10,47	17,41	16,85	8,43	13,63
	C_19171	32,06	8,24	26,46	13,54	9,78	6,63	41,14	12,40	5,23	10,87	7,65	8,53	8,22	12,46	5,35	25,74	11,90	5,68	8,13	6,33	5,56
	C_325532	77,48	163,43	90,25	236,52	162,67	30,05	73,47	26,40	25,86	193,45	35,73	130,31	28,23	71,63	23,96	33,26	13,14	20,71	25,62	12,29	27,39
	C_45311	5,39	0,81	2,19	1,36	0,54	1,08	1,15	0,79	1,05	1,42	0,17	0,30	0,88	1,08	2,50	1,43	1,29	2,19	2,02	2,20	2,80
20	C_71277	16,15	7,55	19,03	7,33	3,59	6,35	14,39	3,88	1,82	4,88	3,85	3,76	4,75	7,64	3,43	7,76	4,15	3,10	6,32	2,90	3,76
	C_72371	86,57	51,95	89,42	96,06	18,37	28,43	110,34	24,75	12,09	45,54	24,29	12,46	25,62	54,29	17,10	51,00	13,86	21,64	25,98	14,28	17,42
	Среднее	23,67	30,71	26,46	15,25	6,63	7,33	32,35	8,07	4,71	8,78	4,98	5,16	6,35	12,16	5,35	14,25	6,73	7,75	8,13	5,93	5,56
	Стандартное	28,22	101,10	40,00	25,02	12,14	11,37	38,03	9,19	5,94	18,76	7,62	9,39	8,07	22,10	8,17	15,62	7,95	8,32	9,27	6,55	8,16

Сверхэкспрессию указанных генов, выявленную первоначально с помощью матриц Affymetrix, подтверждают с помощью матриц Fluidigm dynamic. См. фиг.69.

Пример 8. Антитело MEDI-545 существенно нейтрализует ИФН I типа генную подпись у больных СКВ, обладающих от сильной до умеренной ИФН I типа генной подписью

В клиническом исследовании пациентов выявляют в качестве имеющих сильную/ умеренную ИФН I типа генную подпись, слабую ИФН I типа генную подпись, или не имеющих ИФН I типа генной подписи. Этим пациентов распределяют по указанным группам, основываясь на 149 генах. Табл.25 показывает число пациентов, больных волчанкой, включенных в клиническое исследование, которые были определены в каждую из этих трех групп, и показывает протокол лечения, по которому они были получены.

Таблица 25			
Распределение пациентов по ИФН I типа генной подписи перед лечением.			
Группа	Сильная и умеренная подпись	Слабая подпись	Нет подписи
РВО	10	5	2
0,3 мг/кг	5	0	1
1 мг/кг	2	2	2
3 мг/кг	3	2	1
10 мг/кг	4	3	0
30 мг/кг	3	2	1
Всего	27	14	7

Пациенты с СКВ, у которых установили наличие сильных и умеренных ИФН I типа генных подписей, все имеют в среднем 4-кратное повышение экспрессии топовых 25 с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа генов; среднее 2-кратное увеличение экспрессии топовых 50 ИФН I типа генов с наибольшей повышенной регуляцией и

процент итоговых генов исследованного заболевания, являющихся ИФН I типа индуцируемыми, 3,8. Среднее кратное увеличение топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых генов для каждого пациента, обладающего сильной/умеренной ИФН I типа подписью или слабой подписью в исследовании, представлено на фиг.28.

5 Лечение пациентов с СКВ из таких разных групп позволило установить, что нейтрализация ИФН I типа генной подписи антителом MEDI-545 является специфической. Фиг.29(а) показывает, что группа пациентов с СКВ, обладающих ИФН I типа генной подписью, практически все топовые 39 генов, нейтрализованных на 14 сутки после
10 обработки антителом MEDI-545, являются генами ИФН I типа подписи (см. гены, выделенные желтым цветом; процент подавления генов ИФН I типа подписи варьирует в диапазоне 30,5-64,7). Напротив, ни один из топовых 39 нейтрализованных генов у
15 пациентов с СКВ, получавших плацебо, не является геном ИФН I типа подписи. См. фиг.29(в). Пациенты с СКВ, которые утратили ИФН I типа подпись и были обработаны антителом MEDI-545, проявляют промежуточный вариант нейтрализации, при котором
15 некоторые гены ИФН I типа подписи нейтрализованы. (См. фиг.29(б); желтым цветом отмечены гены ИФН I типа подписи, которые были нейтрализованы на 19%-44,9%).

Проводят дальнейшее деление больных СКВ по сильной, умеренной и слабой ИФН I типа генной подписи. Вкратце, исследуют 25 наиболее высоко сверхэкспрессируемых генов, индуцируемых ИФН I типа, у отдельных пациентов с СКВ, полученных из их
20 *in vivo* цельной крови здорового донора, простимулированной сывороткой больного СКВ, и среднее кратное изменение этих 25 генов используют для конструирования оценки ИФН I типа генной подписи для каждого пациента с СКВ. Фиг.84 показывает распределение оценок ИФН I типа генных подписей 46 профилированных больных
25 СКВ. Пациентов с СКВ разделяют на 3 группы, основываясь на оценке их ИФН I типа генной подписи: высокой ИФН I типа генной подписи (оценка >10), умеренной ИФН I типа генной подписи (оценка 4-10) и слабой ИФН I типа генной подписи (оценка <4).

Выбор панели 21 ИФН I типа-индуцируемых генов в цельной крови пациентов с СКВ
Для отбора малой устойчивой панели генов, индуцируемых ИФН I типа, которые могут быть использованы для анализа НТР, генную панель сокращают до 21 гена. Для
30 идентификации 21 потенциального ФД и диагностического маркера 807 ИФН- α / β -индуцируемых зондов, выявленных с помощью стимуляции *ex vivo* цельной крови здоровых доноров с помощью десяти подтипов ИФН- α (2а, 4б, 5, 6, 7, 8, 10, 14, 16 и 17) и ИФН- β , используют в качестве стартовой точки маркеров-кандидатов. Образцы
35 цельной крови в общей сложности от 46 пациентов с СКВ, полученные из коммерческого источника, и 24 от здоровых нормальных контрольных субъектов используют для определения ИФН I типа-индуцируемых зондов, регуляция которых повышена в цельной
40 крови пациентов, больных СКВ. 114 сверхэкспрессированных зондов ($q \leq 0,05$; кратность изменения ≥ 2) обнаруживают в цельной крови больных СКВ, являются ИФН I типа-индуцируемыми, используя SAM и FDR.

Для того чтобы определить, действительно ли сверхэкспрессируемые ИФН I типа-индуцируемые гены в цельной крови пациентов с СКВ могут быть нейтрализованы
40 анти-ИФН α моноклональным антителом, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) одного из здоровых доноров стимулируют *ex vivo* сывороткой от шести конкретных пациентов с СКВ. Здоровых доноров предварительно исследуют, чтобы
45 исключить тех доноров, у которых может быть вирусная инфекция. Регуляция 161 ИФН I типа-индуцируемых зондов повышена в 2 раза или более в МКПК здорового донора после стимуляции ≥ 1 сывороткой пациента, больного СКВ, у которых сверхэкспрессия этих генов супрессирована $\geq 50\%$ и $\geq 70\%$ действием анти-ИФН α моноклонального

антитела и анти-ИФН α R моноклонального антитела, соответственно.

Пересечение между указанным списком из 161 зонда и ранее описанным списком из 114 зондов составляет 80 зондов. Каждый из указанных 80 зондов ранжируют и по величине кратного среднего изменения по всем больным СКВ, и по процентам
 5 пациентов, проявляющих изменение в 2 или более раз. В целом, 21 наиболее распространенный сверхэкспрессируемый ИФН I типа-индуцируемый ген (эти гены являются уникальными по применению NetAffx аннотационного файла для анализа Affymetrix U133 2,0 plus array; EST исключают) из указанного ранжирования оставляют для статистического перечня зондов, используемых для измерения ФД. Оценку ИФН
 10 I типа подписи затем производят по среднему значению этих генов (21 ген).

По указанному 21 гену необходимо пересчитать пороговые значения, которые были ранее установлены для классификации больных СКВ по ответам ИФН I типа генных подписей (сильной, умеренной или слабой, основываясь на Affymetrix) для понижения плотности платформы (анализ на основе TaqMan). Метод оценки требуется для
 15 конверсии оценки ИФН I типа подписи, основанной на топовых 25 по-разному экспрессируемых генах (отдельно для каждого больного СКВ) на платформе Affymetrix для оценки ИФН I типа подписи, основанной на 21 гене, выбранном для анализа TaqMan. Этот способ используют для компенсации 3 основных различий между двумя платформами: (1) числом зондов, используемых для ИФН I типа подписи (25 генов,
 20 динамически определенных для каждого пациента на платформе Affymetrix, против перечня 21 статистического гена в исследовании на основе TaqMan), (2) различия чувствительности между 2 платформами, и (3) шкал динамического ранжирования для каждой платформы. Во-первых, рассчитывают величины кратности изменения (по шкале \log_2) для 155 тип I-индуцируемых зондов между 35 случайным образом
 25 отобранных пациентов с СКВ и стандартной величиной набора нормальных здоровых контролей. Гены с топовыми в 25 раз увеличенными величинами определяют для каждого пациента по платформе Affymetrix (этот набор генов позволяет варьировать от пациента к пациенту, в зависимости от того, какой ИФН I типа-индуцируемых генов экспрессируется на наиболее высоком уровне). Затем среднее кратное изменение
 30 подсчитывают от топовых 25 генов для каждого пациента с СКВ. Такой же подсчет проводят с теми же пациентами, используя статистический 21 ген по исследованию, основанному на TaqMan-based. Такой набор генов выявляют для каждого пациента, и среднее кратное изменение подсчитывают, предпочтительно основываясь на 21 гене, а не на 25 динамических генах по платформе Affymetrix. Затем создают простую модель
 35 регрессии, используя эти два вектора равной длины (35 величин кратного изменения), и коэффициенты этой модели используют для подсчета фактора конверсии (из платформы Affymetrix для исследования на основе TaqMan) для величин порогового ответа, на основании которых больных СКВ разделяют на категории ИФН I типа генных подписей: сильную (>10 по Affymetrix; $>5,53$ по TaqMan), умеренную (между 4 и 10 по Affymetrix;
 40 между 1,91 и 5,53 по TaqMan) или слабую (<4 по Affymetrix; $<1,91$ по TaqMan). Используя указанные разделяющие пороговые значения для стратификации больных, подписи (т.е. средние кратные изменения), которые были подсчитаны по 21 гену методом на основе TaqMan, сопоставляют с такой же величиной от топовых 25 с повышенной регуляцией ИФН I типа-индуцируемых генов.

Преобладание и кратное изменение (выраженное в \log_2) 21 ИФН α/β -индуцируемого гена в цельной крови у 111 пациентов с СКВ представлены ниже в табл.32.

Таблица 32

Распространение и кратность изменения экспрессии 21 гена, индуцируемого ИФН α/β , в цельной крови пациентов с СКВ					
Зонд	Величина Q	Кратность	Распространение	Название гена	Обозначение гена
204415_at	qv<1e-16	9,38	78,20	Интерферон альфа индуцируемый белок 6	IFI6
213797_at	2.67E-12	8,27	71,80	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2
214059_at	7.18E-14	7,93	70,90	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44
204439_at	5.85E-12	6,45	69,10	Белок, близкий интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L
202411_at	6.35E-12	14,42	67,30	Интерферон альфа индуцируемый белок 27	IFI27
202086_at	1.09E-09	3,26	66,40	Устойчивость 1 миксовируса (вируса гриппа), интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1
203153_at	3.90E-07	3,52	65,50	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 1	IFIT1
219863_at	8.05E-11	3,27	64,50	hsc1 домен и RLD 5	HERC5
205483_s_at	1.23E-13	3,71	63,60	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15
205569_at	qv<1e-16	3,91	62,70	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3
218400_at	1.01E-10	3,65	62,70	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3
202869_at	4.95E-11	3,77	61,80	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46кДа	OAS1
227609_at	7.41E-10	3,16	60,90	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11
204747_at	9.78E-11	3,04	60,90	Интерферон-индуцированный белок с тетратрикопептидными повторами 3	IFIT3
202145_at	qv<1e-16	4,65	60,90	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E
204972_at	qv<1e-16	3,06	58,20	2',5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2
241916_at	6.29E-07	2,46	56,40	Фосфолипидная скрамблаза 1	PLSCR1
44673_at	qv<1e-16	3,91	55,50	Связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 1, сиалоадгезин	SIGLEC1

Зонд	Величина Q	Кратность	Распространение	Название гена	Обозначение гена
219211_at	2.54E-13	4,83	55,50	Убиквитин-специфичная пептидаза 18	USP18
219684_at	2.75E-07	2,47	50,00	Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4
241812_at	5.25E-07	1,84	38,20	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPTP6

Указанный 21 ген нейтрализуют доза-зависимым способом с помощью антитела MEDI-545. См. фиг.86 и 89. Heatmap (фиг.87а) и АГК расчеты (фиг.87б) с применением указанного 21 гена показывают нейтрализацию повышенной регуляции ИФН α/β генной подписи у пациентов с СКВ после применения MEDI-545 в количестве 30 мг/кг, но не у пациентов с СКВ после применения плацебо (фиг.88). Таким образом, доказано, что указанные гены могут применяться в качестве набора ФД маркеров.

Разделение 35 пациентов по интенсивности ИФН I типа генной подписи, используя 21 ген

Фиг.85 показывает разделение 35 пациентов с СКВ на группы с высокими (20 пациентов), умеренными (8 пациентов) и слабыми (7 пациентов) ИФН I типа генными подписями, основанное на распределении величин кратности изменения (шкала \log_2) всех 21 ИФН I типа-индуцируемых генов и разделенное на каждую группу по среднему кратному изменению указанного распределения 21 гена у каждого пациента (вертикальные пунктирные линии), по измерениям динамическим анализом Fluidigm. Из фиг.85 следует, что распределение у каждого пациента проявляет небольшое отличие в линии наклона и в основной форме, что отражает разнообразие уровней разной

тяжести больных СКВ, основанное на отобранном 21 тип ИФН-индуцируемом гене. В графике АГК для всех больных СКВ, профилированных в настоящем исследовании (n=100), и для 24 контрольных образцов от здоровых индивидуумов, используя 21 ИФН I типа-индуцируемый ген, наблюдают четкое различие между больными СКВ со сверхэкспрессируемой ИФН I типа генной подписью и со слабой или не выявляемой ИФН I типа генной подписью (фиг.82в). Кроме того, пациентов с СКВ со слабыми и не выявляемыми ИФН I типа генными подписями объединяют вместе со здоровыми донорами. Важно, что разделение между указанными группами, используя панель из 21 гена ИФН I типа-индуцируемых генов, схоже с разделением, получаемым с более крупным набором, состоящим из 114 генов (фиг.81а и 81б).

Пример 9. Множественные ИФН I типа подтипы обладают повышенной регуляцией в цельной крови больных СКВ

Для идентификации подтипов ИФН I типа, ответственных за индукцию ИФН I типа подписи больных СКВ, измеряют уровни иРНК ИФН I типа генов в цельной крови больного СКВ.

Анализ генной экспрессии проводят, используя TaqMan Low Density Array (TLDA) фирмы Applied Biosystems. Экспрессию подтипов ИФН I типа α 1, 2, 5, 6, 7, 8, 14, 17 и 21 подвергают мониторингу и сравнивают в цельной крови у пациентов с СКВ относительно здоровых добровольцев.

Двухнитевую кДНК каждого образца пациента предварительно амплифицируют, используя набор TaqMan PreAmp Master Mix kit (фирма Applied Biosystems). Предварительно амплифицируют кДНК, проводя 10 циклов ПЦР в каждом из образцов, полученных от пациентов, используя объединенный раствор праймеров, пару для каждого гена, исследуемого на чипе. Предварительно амплифицированную кДНК разводят 1:5 в ТЕ. Объем 50 мкл разведенной предварительно амплифицированной кДНК вносят в 50 мкл смеси 2x TaqMan Universal PCR Master Mix (фирма Applied Biosystems) и перемешивают. Чип нагружают смесью, используя стандартные методы, и нагруженный чип пропускают через быструю систему реального времени ПЦР 7900HT (фирма Applied Biosystems). Анализ данных получаемых величин Ct проводят с применением программного продукта SDSv2.2.2 (фирма Applied Biosystems).

Фиг.27 показывает относительную сверхэкспрессию иРНК девяти подтипов ИФН α в цельной крови пациентов с волчанкой относительно здоровых добровольцев. Регуляция многих из подтипов ИФН α повышена на уровне иРНК в цельной крови пациентов с СКВ.

Фиг.66 показывает, что гены ИФН β , ИФН ω и ИФНAR1 и ИФНAR2 также сверхэкспрессируются в цельной крови пациентов с волчанкой относительно здоровых добровольцев.

Фиг.82 показывает, что регуляция транскриптов ФНО- α , ИФН- γ , ИФН- γ R1 и ИФН- γ R2 также повышена в цельной крови пациентов с СКВ (фиг.82). Однако относительное значение сверхэкспрессии указанных транскриптов меньше значения представителей ИФН I типа семейства, особенно подтипов ИФН- α .

Пример 10. Ex vivo ИФН-престимулированная цельная кровь и кератиноциты здоровых индивидуумов выявляют панель ИФН I типа-индуцируемых генов, важных для псориаза.

Для идентификации ИФН I типа-индуцируемых генов, сверхэкспрессированных в кератиноцитах из повреждений у пациентов с псориазом, цельную кровь и кератиноциты здоровых доноров стимулируют ex vivo с панелью подтипов ИФН α , а также ИФН β , ИФН γ и ФНО α .

Цельная кровь

Цельную кровь собирают от здоровых доноров в пробирки с гепарином. Общий объем крови, полученный от каждого донора, помещают в одну культуральную колбу, и 3 мл от общего объема вносят в отдельную лунку 6-луночного планшета для культивирования. Отдельные лунки с кровью затем подвергают различной обработке, включая: растворитель (1х ФСБ), панель подтипов ИФН α (ИФН α 2a, -4b, -5, -6, -7, -8, -10, -16, -17), ИФН β , ИФН ω , ИФН λ , ИФН γ , лейкоцитарный ИФН, или ФНО α . После обработки кровь мягко перемешивают пипеткой и инкубируют при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 4 ч (обработку ФНО α проводят в течение и 2 ч, и 4 ч). После периода инкубирования 2,5 мл цельной крови переносят в пробирку RAXgene RNA и переворачивают 8-10 раз. Пробирки RAXgene инкубируют при комнатной температуре в течение двух ч и затем замораживают (-20°C в течение ночи, -70°C для длительного хранения) до следующего применения. Индукцию генной экспрессии условиями обработки проводят, используя чипы Affymetrix GeneChip[®] human genome U133 plus v2.0.

Различные ИФН α подтипы и ИФН β 900-1200 зонды установлены по повышенной регуляции по меньшей мере в 2 раза. Из них у 689 наборов зондов (примерно 1,3% от всех наборов зондов на чипе Affymetrix human genome U133 plus v2.0) однородно повышена регуляция по меньшей мере в 2 раза у всех доноров всеми десятью ИФН α подтипами и ИФН β . Используя тот же подход, 336 наборов зондов выявляют по сниженной регуляции ИФН α/β в простимулированной *ex vivo* цельной крови.

Изменения генной экспрессии в цельной крови здоровых пациентов, простимулированной ФНО α , также наблюдают и через 2 ч, и через 4 ч. Всего регуляция у всех 234 и 72 наборов зондов повышена и понижена, соответственно по меньшей мере в два раза у всех доноров. Кроме того, ИФН γ проба цельной крови за 4 ч индуцирует повышенную регуляцию 304 наборов зондов и пониженную регуляцию 52 наборов зондов по меньшей мере в 2 раза. Небольшое наложение наблюдают в наборах зондов, регуляция которых повышена ИФН α/β и ФНО α (40 зондов). Напротив, повышенное наложение наблюдают в наборах зондов, регуляция которых повышена ИФН α/β и ИФН γ . Регуляция 198 зондов повышается по меньшей мере в 2 раза под воздействием и ИФН α/β , и ИФН γ . Из 198 зондов, регуляция которых повышена по меньшей мере в 2 раза под воздействием и ИФН α/β , и ИФН γ , величина повышенной регуляции под действием ИФН α/β выше примерно для 2/3 этих зондов (величина *p* меньше 0,05) по сравнению с ИФН γ .

Фиг.30 показывает иерархическое кластерирование 1384 наборов зондов, по-разному регулировавшихся или ИФН α/β , или ИФН γ , или ФНО α в простимулированной *ex vivo* цельной крови. Из такого иерархического кластерирования сходный ответ цельной крови на введение ИФН α подтипов и ИФН β может быть легко установлен, поскольку может быть близкий, но резко отличный эффект ИФН γ от ИФН α/β и резко отличный эффект ФНО α от ИФН α/β .

Фиг.31а показывает иерархическое кластерирование относительной экспрессии только топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов, выявленных в цельной крови, стимулированной *ex vivo*.

Кератиноциты

Нормальные кератиноциты человека (EpiDerm system, фирма MatTek, Inc.) выращивают в отсутствии сыворотки по инструкциям производителя. Вкратце, кератиноциты поддерживают на вставках культуры тканей на поверхности воздушной жидкости для поддержания многослойного, полностью дифференцированного

эпителиального фенотипа. Кератиноциты стимулируют лейкоцитарным ИФН человека (15, 50, 150, МЕд/мл, фирма PBL Biomedical Labs), ИФН α 2а человека (15-350 МЕд/мл, фирма PBL Biomedical Labs), рекомбинантным ФНО α человека (0,1 нг/мл, фирма R+D Systems) или рекомбинантным ИФН γ человека (3 нг/мл, фирма R+D Systems).

5 Эпидермальные культуры собирают через 2, 4 или 18 ч после лечения для анализа транскриптов. Более 100 наборов зондов выявляют в качестве сверхэкспрессированных в культурах кератиноцитов, стимулированных ИФН α 2а и лейкоцитарным ИФН человека.

Фиг.31б показывает иерархическое кластерирование относительной экспрессии 25 ИФН I типа-индуцируемых генов в простимулированных *ex vivo* кератиноцитах. 25 ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов используют для получения иерархического кластерирования топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых зондов, выявленных в простимулированной *ex vivo* цельной крови (см. фиг.31а). Многие из топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов в *ex vivo* простимулированной цельной крови также индуцируются в простимулированных *ex vivo* кератиноцитах. См., например, MX1, IFI27, OAS1, IFI6, IF144L, etc.

Кроме того, многие из указанных генов содержатся среди наиболее сверхэкспрессированных генов в поврежденной коже у пациентов, больных псориазом. См. обсуждение в примере 11 ниже.

20 Пример 11. Профилирование матрицы целого генома выявляет ИФН α / β сигнальный метаболический путь в качестве наиболее существенно активированного метаболического пути в поврежденной коже у пациентов, больных псориазом.

Проводят сравнение профилей генной экспрессии в образцах кожи от здоровых доноров и парных неповрежденных/поврежденных образцах кожи пациентов с псориазом для идентификации подписи генной экспрессии, индуцированной тип-1 интерфероном, ассоциированной с повреждениями кожи при псориазе. Вкратце, получают образцы кожи от 21 нормального здорового контрольного донора (5 образцов, полученных от фирмы Biochain, 14 полученных от фирмы ILSbio, и 2 из лаборатории доктора James Krueger) и 26 парных неповрежденных/поврежденных образцов кожи от 24 пациентов с псориазом (21 пара, полученная от фирмы Asterand, и 5 из лаборатории доктора James Krueger). Получают три дополнительных образца поврежденной кожи от трех пациентов с псориазом. Указанные 3 дополнительных образца поврежденной кожи утратили неповрежденный парный образец кожи, поскольку образец неповрежденной кожи или не дает достаточного количества кРНК для гибридации, или сканирующая матрица для образца неповрежденной кожи обладает высоким коэффициентом пересчета, превышающим стандартный в более чем три раза.

Суммарную РНК из образцов экстрагируют, используя набор Qiagen RNeasy-Mini (Hilden, Германия). Чистоту и концентрацию экстрагированной РНК определяют спектрофотометрически (260/280>1,9). Качество РНК оценивают на анализаторе Agilent 2100 Bioanalyzer, используя РНК 6000 Nano LabChip[®]. Получение меченой биотином амплифицированной кРНК из 2 мкг суммарной РНК проводят, используя набор для синтеза кДНК Affymetrix GeneChip[®] One-Cycle и набор для нанесения метки the Affymetrix GeneChip[®] IVT. Концентрацию и чистоту продукта кРНК определяют спектрофотометрически.

20 мкг каждой меченой биотином кРНК фрагментируют для гибридации на матрицах Affymetrix GeneChip[®] human genome U133 plus v2.0. Фрагментированную кРНК готовят для гибридации согласно указаниям в руководстве Affymetrix GeneChip[®].

Гибридизацию проводят в течение ночи в модели 320 ротационной печи для гибридизации, установленной на температуру 45°C. Все GeneChip® промывают и окрашивают на установке Affymetrix Model 450 Fluidics station. Матрицы сканируют на сканнере Affymetrix GeneChip® Scanner 3000. Сбор данных и первоначальную оценку состояния матрицы проводят с помощью программного обеспечения GeneChip Operating Software (GCOS).

Программное обеспечение ArrayAssist® Lite фирмы Stratagene (La Jolla, Калифорния) используют для подсчета суммарных уровней зондов (алгоритм нормализации GC-RMA) по файлам матриц CEL. Пакеты R (группа разработки R) samr & qvalue используют для выработки по-разному регулируемых генов. АГК и иерархическое кластерирование проводят с помощью и SpotFire, и R (группа разработки R). SAM & FDR используют для выбора по-разному регулируемых генов (парное сравнение между поврежденной и неповрежденной кожей, поврежденной и нормальной кожей, и неповрежденной и нормальной кожей). Наборы зондов, с кратным изменением по меньшей мере в два раза, и величина q, меньше или равная 0,05, рассматривают в качестве по-разному регулируемых. АГК и иерархическое кластерирование проводят и в SpotFire, и в bioconductor R.

В целом регуляция 1408 наборов зондов повышена и 1465 наборов зондов понижена в поврежденной коже по сравнению с кожей без язв. Хотя гены с пониженной регуляцией превышают по численности гены с повышенной регуляцией в поврежденной коже, величина дифференциальной регуляции генов с повышенной регуляцией намного выше в целом. Например, регуляция 318 наборов зондов повышена по меньшей мере в четыре раза в поврежденной коже, хотя регуляция только 84 наборов зондов понижена по меньшей мере в 4 раза в поврежденной коже. Среди них регуляция 96 наборов зондов повышена по меньшей мере в восемь раз в поврежденной коже, хотя регуляция только шести наборов зондов понижена по меньшей мере в восемь раз.

463 наборов зондов также с повышенной регуляцией и 489 наборов зондов с пониженной регуляцией в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей. Фиг.45 показывает диаграмму Венна наборов зондов с повышенной (или пониженной) регуляцией в поврежденной коже и в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей здоровых людей. Только 70 из 1408 наборов зондов с повышенной регуляцией в поврежденной коже также обладают повышенной регуляцией в неповрежденной коже. При этом только 43 из 1465 наборов зондов с пониженной регуляцией в поврежденной коже также обладают пониженной регуляцией в неповрежденной коже. Эти данные означают, что молекулярные процессы и биологические изменения, произошедшие в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей, существенно отличаются от молекулярных процессов и биологических изменений, которыми отличаются нормальная кожа относительно неповрежденной кожи.

Для идентификации наиболее статистически значимых метаболических путей, измененных при псориазе, перечень по-разному регулируемых генов подвергают GeneGo для анализа метаболического пути и сети. Вкратце, анализ метаболического пути и сети проводят с интегрированным программным обеспечением MetaCore™ от фирмы GeneGo, Inc. (Сант-Джозеф, Мичиган). Значимость, полученная для определенного метаболического пути и сети, почти соответствует по гипергеометрическому распределению, причем p-величина в существенной степени соответствует вероятности случайного картирования определенного набора генов, получая число генов в наборе всех генов на картах метаболических путей, генов по карте определенного

метаболического пути и генов в эксперименте.

Пятьдесят семь сигнальных метаболических путей существенно изменены в повреждениях кожи по сравнению с неповрежденной кожей, большинство из которых участвует в иммунном ответе и клеточном цикле. Сигнальный метаболический путь

5 ИФН α/β наибольшим образом изменен в поврежденной коже с величиной $p=3,8 \times 10^{-13}$. Представители сигнального метаболического пути ИФН α/β , например, ИФН α , ИФН β , ИФНAR1, ИФНAR2, STAT1, IRF1, MPL, ISG15, IFI6, все были в значительной степени сверхэкспрессированы в поврежденной коже по сравнению с незатронутой кожей.

10 В целом, 22 сигнальных метаболических пути активированы и 37 сигнальных метаболических путей ингибированы ($p < 0,05$) в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Все активированные предполагаемые сигнальные метаболические пути являются или цитокин-, или хемокин-опосредованными сигнальными метаболическими путями или вовлечены в иммунные ответы. Например, сигнальные метаболические пути ИФН γ , ФНО α и онкостатина М активируются в поврежденной коже пациентов с псориазом. Из всех сигнальных метаболических путей, измененных в поврежденной коже и в неповрежденной коже, сигнальный метаболический путь ИФН α/β возглавляет перечень с величиной $p=6,6 \times 10^{-26}$ (фиг.46). Компоненты метаболического пути, например, подтипы ИФН α , а также ИФН β , ИФНAR1, ИФНAR2, STAT1, IRF1, MPL, ISG15, IFI6 в существенной степени сверхэкспрессируются в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей пациентов с псориазом.

Используя перечень наборов зондов, для которых установлено, что они ИФН I типа-индуцируемые, в цельной крови и в кератиноцитах в исследованиях по стимуляции *ex vivo* (пример 10), 164 из 1408 (примерно 11,7%) наборов зондов с повышенной регуляцией в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи выявляют в качестве ИФН I типа-индуцируемых. Точный критерий Фишера подсчитывает величину p (односторонний критерий t -теста), составляющую менее 0,0001, следовательно наблюдаемая сверхэкспрессия ИФН I типа генов в поврежденной коже пациентов с псориазом является статистически значимой. ИФН I типа индуцированные гены также являются многими из генов с наибольшей повышенной регуляцией в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи при псориазе. 19% топовых 100 и 200 наборов зондов с наиболее повышенной регуляцией в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи являются генами ИФН I типа. См. фиг.47а и б для топовых 100 наборов генов с повышенной регуляцией в поврежденной коже. Эти гены включают STAT1, ключевой компонент при формировании комплекса ISGF3; IRF7, главный регулятор ИФН α/β опосредованного иммунного ответа; ген MYD88, который направляет индукцию CD8⁺ Т-клеточных ответов с IRF7; IRF1, активатор транскрипции генов ИФН I типа; представители OAS1, OAS2, OAS3 семейства OAS, медиаторы устойчивости к вирусной инфекции; ISG15, убиквитин-подобный белок, который становится конъюгированным со многими клеточными белками при активировании под действием ИФН α/β ; и представители сигнальных метаболических путей ISG15, например, USP18, UBE2L6 и HERC5. Такое расширение ИФН I типа генов представляет их в качестве наиболее сверхэкспрессированных генов в поврежденной коже пациентов с псориазом.

45 Табл.26 перечисляет в порядке уменьшения 50 топовых 50 ИФН индуцированных зондов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей у больных псориазом. Табл.26 не только сравнивает кратное изменение на основе \log_2 ($\log_2 fc$) и величину q для каждого из 50 с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа-

индуцируемых генов в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи у пациентов с псориазом, но также сравнивает основанное на \log_2 кратное изменение и величину q для указанных 50 генов в неповрежденной коже пациентов с псориазом относительно здоровых контрольных пациентов.

5

Таблица 26
Частота повышенной регуляции топовых 50 ИФН I типа индуцированных зондов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей у пациентов с псориазом

10

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Сравнение поврежденной кожи с неповрежденной		Сравнение неповрежденной кожи с нормальной	
				Log2 fc	Величина q	Log2 fc	Величина q

15

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Сравнение поврежденной кожи с неповрежденной		Сравнение неповрежденной кожи с нормальной	
				Log2 fc	Величина q	Log2 fc	Величина q
219403_s_at	Hs.44227	Гепараназ	HPSE	4,598	4.46E-22	0,226	0,23589
204972_at	Hs.414332	2',5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	4,098	8.57E-14	0,096	0,28896
205660_at	Hs. 118633	Типа 2'-5'-олигоденилат синтетазы	OASL	4,030	1.34E-12	0,029	0,20341
227609_at	Hs.546467	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11	4,002	1.14E-14	-0,254	0,10796
227458_at	-	-	-	3,859	9.31E-14	-0,591	0,05449
219352_at	Hs.529317	hect домен и RLD 6	HERC6	3,842	9.49E-16	-0,460	0,04810
216834_at	Hs.75256	Регулятор передачи сигнала G-белка 1	RGS1	3,809	2.47E-17	-5,269	0,00000
204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 10	CXCL10	3,697	2.97E-12	0,338	0,13024
226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	3,572	2.37E-16	-0,156	0,26500
242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	3,403	1.65E-12	-0,070	0,31309
213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	3,243	3.36E-10	0,004	0,36209
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1	3,235	5.28E-14	0,050	0,33453
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, масса 40/46 кДа	OAS1	3,222	2.41E-14	0,328	0,13669
210797_s_at	Hs.1 18633	Типа 2'-5'-олигоденилат синтетазы	OASL	3,216	1.63E-09	0,005	0,34940
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	3,205	4.73E-13	0,120	0,30073
202411_at	Hs.532634	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	3,165	4.81E-12	-0,154	0,26878
202869_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, масса 40/46 кДа	OAS1	3,150	2.47E-14	0,248	0,21403
205483_s_at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15	3,088	4.37E-13	-0,273	0,11013
209969_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	2,993	7.95E-17	0,199	0,20072
228531_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9	2,846	5.24E-14	-0,033	0,35359
204415_at	Hs.523847	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	2,769	7.23E-09	-0,045	0,29074

45

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Сравнение поврежденной кожи с неповрежденной		Сравнение неповрежденной кожи с нормальной	
				Log2 fc	Величина q	Log2 fc	Величина q
214453_s_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	2,679	1.94E-12	0,086	0,32618

	222838_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	2,659	1,60E-16	-0,046	0,31222
	219684_at	Hs.43388	Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	2,649	3,73E-11	0,497	0,04912
5	203127_s_at	Hs.435661	Сериновая пальмитоил-трансфераза, субъединица длинной цепи основания 2	SPTLC2	2,628	1,04E-20	-1,016	0,00017
	205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	2,569	2,64E-09	0,293	0,22865
	219691_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9	2,559	1,30E-13	0,011	0,37349
10	223220_s_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 9	PARP9	2,553	1,08E-15	0,069	0,31416
	AFFX-HUMISG	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	2,525	1,64E-10	0,706	0,03338
	212268_at	Hs.381167	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 1	SERPINB1	2,510	3,02E-15	-0,605	0,07749
15	216202_s_at	Hs.435661	Сериновая пальмитоил-трансфераза, субъединица длинной цепи основания 2	SPTLC2	2,507	1,17E-13	-0,682	0,01693
	229450_at	-	-	-	2,492	1,50E-14	0,224	0,20674
	208436_s_at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	2,448	6,90E-15	-0,578	0,01612
	AFFX-HUMISG	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	2,444	3,03E-10	0,516	0,05854
20	204747_at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	2,424	2,15E-14	0,365	0,07219
	229390_at	Hs.381220	Гипотетический белок LOC441168	RP1-93H18.5	2,400	2,59E-12	-0,369	0,11426
	218400_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	2,397	3,83E-14	0,179	0,11631
25	235276_at	-	-	-	2,386	3,61E-15	0,057	0,32771
	203153_at	Hs.20315	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	2,351	1,17E-10	0,054	0,34454
	210873_x_at	Hs.348983	Фермент-каталитический	APOBEC3A	2,348	1,35E-07	-0,048	0,30119

30	ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Сравнение поврежденной кожи с неповрежденной		Сравнение неповрежденной кожи с нормальной	
					Log2 fc	Величина q	Log2 fc	Величина q
			полипептид, корректирующий иРНК апопротеина В, родственный каталитический полипептид 3А					
35	204698_at	Hs.459265	Простимулированный интерфероном ген экзонуклеазы 20 кДа	ISG20	2,337	1,50E-12	-0,644	0,05052
	232666_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	2,236	4,50E-10	0,077	0,04816
	222881_at	Hs.44227	Гепараназа	HPSE	2,230	3,47E-15	0,221	0,17127
40	205241_at	Hs.567405	SCO цитохром оксидазы недостаточный гомолог 2 (дрожжи)	SCO2	2,208	1,90E-17	-0,285	0,08517
	AFFX-HUMISG	Hs.5653675	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	2,205	5,29E-10	0,397	0,10218
	206553_at	Hs.414332	2',5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	2,183	1,34E-09	0,043	0,14755
	207387_s_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	2,160	9,38E-14	0,014	0,37488
	219716_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	2,123	3,03E-11	-0,126	0,19251
45	202270_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67 кДа	GBP1	2,113	4,67E-14	-0,053	0,31367

Удаление EST, гипотетических белков и дубликаций генов в результате идентификации наборами множественных зондов представлено в табл.27. Табл.27 представляет в

понижающемся порядке топовые 50 генов с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Для генов, идентифицированных более чем одним набором зондов, приводят только набор зондов, выявленных в качестве обладающих самой высокой регуляцией.

5

Таблица 27
Топовых 50 ИФН I типа индуцированных генов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей у пациентов с псориазом

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Log2 fc	Величина q (fdr)	% превалирования
219403_s_at	Hs.44227	Гепараназа	HPSE	4,60	4.46E-22	100
204972_at	Hs.414332	2',5'-олигоаденилат синтетаза 2, 69/71 кДа	OAS2	4,10	8,57E-14	96,15
205660_at	Hs.118633	Фермент, родственник 2'-5'-олигоаденилат синтетазе	OASL	4,03	1.34E-12	96,15

10

15

20

25

30

35

40

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Log2 fc	Величина q (fdr)	% превалирования
2276099_at	Hs.546467	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	4,00	1.14E-14	92,31
219352_at	Hs.529317	hesc домен и RLD 6	HERC6	3,84	9,49E-16	96,15
216834_at	Hs.75256	Регулятор передачи сигнала G-белка 1	RGS1	3,81	2,47E-17	100,00
204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 10	CXCL10	3,70	2,97E-12	100,00
242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	3,40	1,65E-12	88,46
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	MX1	3,24	5,28E-14	92,31
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-олигоаденилат синтетаза 1, масса 40/46 кДа	OAS1	3,22	2,41E-14	96,15
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	3,21	4,73E-13	88,46
202411_at	Hs.532634	интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	3,17	4,81E-12	92,31
205483_s_at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15	3,09	4,73E-13	92,31
209969_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	2,99	7,95E-17	96,15
228531_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9	2,85	5,42E-14	92,31
204415_at	Hs.523847	интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	2,77	7,23E-09	84,62
214453_s_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	2,68	1,94E-12	92,31
222838_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	2,66	1,60E-16	92,31
219684_at	Hs.43388	Рецепторный транспортный белок 4	RTP4	2,65	3,73E-11	88,46
203127_s_at	Hs.435661	Сериновая пальмитоилтрансфераза, субъединица длинной цепи основания 2	SPTLC2	2,63	1,04E-20	100,00
205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	2,57	2,64E-09	96,15
223220_s_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 9	PARP9	2,55	1,08E-15	88,46

45

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Log2 fc	Величина q (fdr)	% превалирования
212268_at	Hs.381167	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 1	SERPINB1	2,51	3,02E-15	88,46
208436_s_at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	2,45	6,90E-15	96,15
204747_at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	2,42	2,15E-14	92,31

	218400_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	2,40	3,83E-14	100,00
	203153_at	Hs.20315	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	2,35	1,17E-10	84,62
5	210873_x_at	Hs.348983	Фермент-каталитический полипептид, корректирующий иРНК апопротеина В, родственный каталитический полипептид 3А	APOBEC3A	2,35	1,35E-07	80,77
	204698_at	Hs.459265	Простимулированный интерфероном ген экзонуклеазы 20 кДа	ISG20	2,34	1,50E-12	92,31
	205241_at	Hs.567405	Гомолог, недостаточный по синтезу цитохром оксидазы 2 (дрожжи)	SCD2	2,21	1,90E-17	96,15
10	207387_s_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	2,16	9,38E-14	92,31
	219716_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	2,12	3,03E-11	92,31
	202270_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67 кДа	GBP1	2,11	4,67E-14	92,31
	229625_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5	2,07	7,52E-10	88,46
	228617_at	Hs.441975	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	2,05	3,41E-12	84,62
15	206513_at	Hs.281898	Отсутствует при меланоме 2	AIM2	2,04	2,32E-08	76,92
	218943_s_at	Hs.190622	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 58	DDX58	2,00	1,39E-10	88,46
	203148_s_at	Hs.575631	Белок 14, содержащий трехраздельный мотив	TRIM14	1,94	2,17E-17	96,15
	213293_s_at	Hs.501778	Белок 22, содержащий трехраздельный мотив	TRIM22	1,89	1,36E-12	88,46
20	214838_at	-	SFT2 домен-содержащий белок 2	SFT2D2	1,88	5,30E-17	92,31
	231769_at	Hs.464419	F-box белок 6	FBXO6	1,86	6,34E-14	88,46
	227697_at	Hs.527973	Супрессор передачи сигнала цитокина 3	SOCS3	1,82	4,55E-10	88,46

ID зонда	Unigen ID	Название гена	Обозначение гена	Log2 fc	Величина q (fdr)	% превалирования	
25	206632_s_at	Hs.226307	Фермент-каталитический полипептид, корректирующий иРНК апопротеина В, родственный каталитический полипептид 3А	APOBEC3B	1,81	9,42E-10	92,31
	201649_at	Hs.425777	Убикветин-конъюгирующий фермент E2L 6	UBE2L6	1,81	2,15E-13	84,62
	204702_s_at	Hs.404741	Подобный ядерному фактору (эритроидному деривату) 3	NFE2L3	1,80	1,71E-16	96,15
30	202531_at	Hs.436061	Фактор регуляции активности интерферона 1	IRF1	1,79	2,13E-13	80,77
	204994_at	Hs.926	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 2 (мышь)	MX2	1,75	7,99E-09	69,23
	215966_x_at	'	Псевдоген глицеринкиназы 3	GKP3	1,73	3,33E-11	80,77
	207655_s_at	Hs.444049	В-клеточный линкер	BLNK	1,71	2,28E-14	96,15
35	216598_s_at	Hs.303649	Лиганд хемокина 2 (мотив C-C)	CCL2	1,71	4,80E-07	65,38

Кратность изменений (fold changes - log₂ fc) рассчитывают, основываясь на соотносительных уровнях транскрипции между парными образцами поврежденной и неповрежденной кожи. Величины q рассчитывают, основываясь на степени ложных оценок (false discovery rate - FDR). Доминирование представлено в виде процентного соотношения 26 парных образцов поврежденной и неповрежденной кожи по меньшей мере двукратную сверхэкспрессию генов, перечисленных в таблице.

Указанные топовые 50 ИФН I типа-индуцированные гены в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи у больных псориазом сверхэкспрессируются, в среднем, больше от 3,2 раз (CCL2 и BLNK) до 24 раз (HPSE) в поврежденной коже. Кроме того, у всех генов, представленных в таблице, за исключением CCL2 и AIM2, была повышена регуляция по меньшей мере у 84% биопсийных парных образцов поврежденной/неповрежденной кожи (23 из 26 пар) от пациентов с псориазом. Такая сильная повышенная регуляция крупной панели ИФН I типа генов в образцах

поврежденной кожи относительно образцов неповрежденной кожи больных псориазом предоставляют весомый довод для их применения в качестве ФД маркеров.

Выше вкратце было указано, что повышенную регуляцию тип-I интерферон-индуцируемых генов устойчиво наблюдают у пациентов с псориазом. Табл.28 представляет стандартное и среднее кратное изменение топовых 25 с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа наборов зондов для каждой пары образцов поврежденной/неповрежденной кожи. Топовые 25 с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа наборов зондов постоянно наблюдают при выявлении повышенной генной экспрессии в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи каждого отдельного больного псориазом.

Таблица 28
Стандартные и средние кратные величины изменения топовых 25 с наибольшей повышенной регуляцией ИФН I типа-индуцируемых генов в 26 парах поврежденной кожи по сравнению с поврежденной кожей

ID зон-да	UniGene ID	Обо-значе-ние гена	Номера пар																									
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
21940B_s.at	H44227	HPSE	678	2431	3528	2794	3731	2856	2624	1287	1029	7,12	1982	2578	3021	2401	5680	1070	3520	1142	5,86	1273	2578	3081	3226	2458	4850	1083
204972_at	H44482	OAS2	1260	2122	1,19	2,44	483	483	332	436	132	7,36	2817	4,04	2463	734	1584	969	1027	3028	9,26	3011	1638	2427	603	2532	1319	9,07
205660_at	H11863	OASL	7,19	1348	4,51	9,03	6219	5023	3112	5405	9,72	9,94	1,10	2,31	2475	4470	1191	4938	1746	1466	3360	1727	8497	2422	9212	4644	5406	3966
2276099_at	H54647	EPSTP1	1125	2184	-143	1,38	5701	3214	1440	2342	1053	5580	3287	8,86	3954	4771	3384	7812	1434	2586	3341	1216	1924	1786	2812	2243	7818	1090
227458_at	-	-	1669	1094	1935	3,11	5431	2330	3076	1059	3,25	4043	4137	6,70	2683	2319	3788	7078	7898	1904	2619	4950	5,43	2489	2413	1145	2015	9,87
219352_at	H52817	HERC6	7,86	1570	2,38	1,46	4925	51:01	1164	1963	2035	2172	1584	5,82	1088	2306	3042	1187	1103	2694	9,90	1646	1906	3332	2738	1908	2656	8,66
216834_at	H57226	PGS1	2792	8,50	1790	6,81	3842	1625	4,97	2152	1012	2432	1970	9,91	9441	1483	2310	1564	1335	3190	1008	8,02	2,44	1349	1583	2264	2915	1483
204533_at	H63286	CXCL10	3,92	3,01	8,72	3,91	2460	1312	1337	1514	4,75	6486	5631	2230	1275	8,30	1661	2811	1295	3079	6610	1772	1189	1212	4127	1090	3014	5,86
226702_at	H57155	ICCD187	3,59	5,77	3,10	1,27	6000	1276	1472	2200	9,53	5899	2755	2,99	5,99	3975	2566	2299	1979	3006	4,88	4530	1442	7,91	3287	1450	1985	3,13
242625_at	H17518	RSAD2	4,57	6,19	1,79	1,24	6613	5191	1928	2336	4,02	3204	8,80	1,76	5,64	1636	1597	9485	9,47	1458	4,64	3367	1626	1067	6896	2021	4057	5,99
213797_at	H17518	RSAD2	8,33	7,37	1,16	1,00	7864	3308	1198	2513	1,86	2173	8,43	2,73	3,23	3191	1204	4852	8,11	1261	1192	2402	2500	1094	7304	1736	2833	6,29
202086_at	H51737	MX1	5,03	9,17	1,25	1,08	2197	3008	1463	2354	1133	1856	1171	3,08	8,93	2018	8,68	8672	1104	1900	7,24	4,00	1216	1063	2880	1108	2774	5,68
205552_s.at	H52470	OAS1	5,93	1105	1,19	2,76	2108	2300	1176	2737	7,71	1923	2014	3,49	2,82	3785	2191	3343	6,13	2410	5,86	2,63	4,18	1346	2142	9,30	3215	1609
210797_s.at	H11863	OASL	2,04	6,90	1,32	1,34	4594	3106	1686	6661	9,25	1,69	1,73	1,20	1900	2373	1,62	4388	1171	1030	2636	2,27	7851	1588	6578	3347	3532	1882
204439_at	H38924	IFI44L	4,52	6,71	-3,59	-1,06	1449	5816	9,25	3221	6,68	3749	3182	3,96	1943	1666	2281	2386	6,81	2084	3,18	1790	1216	7,60	1842	4,52	2593	1,12
202411_at	H53634	IFI27	1097	1552	1,94	2,66	1212	3887	1483	2763	1712	1722	1769	5,81	9,36	2610	1585	3894	2,01	3069	4,59	-4,73	3,46	1089	2217	7,00	5018	7,37
202569_at	H52470	OAS1	5,34	7,99	2,04	2,09	1623	3248	1329	3047	1275	4900	1015	5,52	2,31	1894	1952	3657	4,58	1619	4,81	8,96	4,73	1105	1167	7,13	1820	7,39
205483_s.at	H45845	ISG15	5,64	4,37	1,65	1,10	1982	4024	8,30	1389	7,00	1218	1449	4,47	6,78	1924	1065	5701	3,67	1265	2,96	2,57	1130	5,71	3441	1806	3048	5,07
209969_s.at	H56636	STAT1	6,14	6,12	2,85	2,00	3839	1650	1035	7,10	1290	1732	1241	3,77	1431	7,49	2500	1873	5,45	9,63	9,18	1730	7,10	9,27	1103	1091	1291	4,37
228531_at	H66641	SAMD9	5,07	5,24	2,52	1,79	1256	1267	5,76	1563	9,88	1294	2085	1,97	4,70	2424	1522	2012	1049	1039	5,60	1430	6,80	6,38	1624	1246	1349	6,75
204415_at	H52817	IFI16	1,62	6,53	-201	1,00	1390	2574	5,59	1688	4,66	1165	6,45	3,30	5,43	3076	3,29	3893	4,08	2010	2,08	1,00	4845	1615	3843	1735	5257	6,86
214453_s.at	H82316	IFI44	2,60	6,23	-289	1,22	1476	1055	4,43	9,99	2,67	1232	2567	3,66	8,26	1822	2,57	6165	6,49	2083	8,32	1076	4,93	5,66	1327	8,02	2671	2,03
222838_at	H51726	SLAMF7	5,26	7,36	1,70	1,97	1055	8,75	5,56	9,97	6,78	1062	1591	5,44	1909	5,39	1443	6,86	1010	8,89	1542	7,99	4,69	5,06	5,92	5,61	1122	9,01
219684_at	H43388	RTP4	3,11	1312	-307	-1,11	1335	1810	6,50	1009	3,48	3025	2389	8,83	6,66	1647	1087	1865	3,40	1736	5,96	1,92	5,90	8,90	4,55	4,92	2875	3,91
208127_s.at	H48661	SPILC2	6,06	5,07	4,11	3,50	8,18	5,50	1149	8,25	2,73	4,53	6,24	5,57	5,61	1138	8,26	7,73	1082	7,32	4,82	3,64	9,24	5,35	9,32	1311	1100	1289
Стандартное кратное изменение			0,04	9,92	4,12	3,20	4340	2018	2241	2745	8,55	2673	1914	6,13	1725	2518	1849	6316	1302	1909	1649	1430	1821	1365	3382	1594	3561	1307
Среднее кратное изменение			5,93	7,37	1,79	1,79	3731	2300	1198	2200	9,25	1923	1769	4,04	9,36	2306	1585	4388	1027	1904	7,24	1216	1189	1067	2738	1311	2875	7,37

Фиг.32 представляет график распределения стандартных и средних кратных изменений среди разных пар поврежденной и неповрежденной кожи. Распространенная и однородная повышенная регуляция большинства сверхэкспрессированных ИФН I типа генов в поврежденной коже больных псориазом подтверждает их применение в качестве ФД маркеров.

Семнадцать наборов зондов также были отмечены в качестве недостаточно экспрессированных в поврежденной коже и также их регуляция была понижена под действием ИФН α/β в исследованиях по стимуляции ex vivo, описанных в примере 10.

К этим генам относятся гены CYP1B1, TGST1, RRAGD, IRS2, MGST1, TGFBR3 и RGS2.

Пример 12. Экспрессия ИФН I типа генов существенно не изменена в нормальной коже по сравнению с неповрежденной кожей больных псориазом.

Хотя массив данных, полученных в примере 11, показывает сверхэкспрессию различных генов, индуцируемых ИФН I типа в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей, выявляют только 5 наборов зондов, сверхэкспрессированных в неповрежденной коже по сравнению с нормальной контрольной кожей. Величина p -точного критерия Фишера (двухнаправленный t -тест) составляет 0,581, что подтверждает, что сверхэкспрессия ИФН I типа генов не является статистически значимой в неповрежденной коже больных псориазом относительно здоровой кожи.

В табл.26 (пример 11) показано, что большинство генов, выявленных в качестве топовых ИФН I типа-индуцированных генов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей, сопоставимо экспрессируются в неповрежденной коже относительно нормальной контрольной кожи (несколько генов, например, RGS1 и SPTLC2, обладают пониженной регуляцией в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей). Фиг.33 представляет графически относительную экспрессию трех генов, индуцируемых ИФН I типа (HPSE, OASL и HERC6; индуцированы в качестве топовых 50 ИФН I типа-индуцированных наборов зондов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей), и 1 ген, не относящийся к ИФН I типа-индуцируемому гену (SERPINB4), и в (а) поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей, и (б) в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей. Сверхэкспрессия генов HPSE, OASL и HERC6 в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей статистически значима (что доказывает очень малая величина p) и крупномасштабна (стандартная сверхэкспрессия имеет кратность 12-250). Сверхэкспрессия гена SERPINB4 в неповрежденной коже примерно в 3-4 раза больше по сравнению с нормальной кожей, но больше примерно в 200 раз в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей.

Анализ образцов нормальной здоровой, поврежденной при псориазе и неповрежденной при псориазе кожи с применением 164 наборов зондов, идентифицированных в примере 11 в качестве ИФН I типа индуцируемых, показывает скопление образцов поврежденной при псориазе кожи и скопление образцов неповрежденной при псориазе кожи и нормальной здоровой кожи. Фиг.34а представляет heatmap неконтролируемого иерархического скопления всех поврежденных, неповрежденных и нормальных образцов кожи, профилированных с применением 164 ИФН I типа-индуцируемых наборов зондов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей у пациентов с псориазом. Показано, что почти все (кроме трех) образцы поврежденной кожи кластерированы вместе, а также примерно все образцы неповрежденной и нормальной кожи кластерированы вместе. Фиг.34б представляет план АГК образцов кожи, используя те же 164 с повышенной регуляцией ИФН I типа-индуцируемые наборы зондов. Кроме того, нормальные образцы кожи и неповрежденные образцы кожи преимущественно кластерированы вместе, показывая сходные уровни экспрессии 164 генов. Кроме того, большинство образцов поврежденной кожи отделено от образцов нормальной и неповрежденной кожи, свидетельствуя, что образцы поврежденной кожи проявляют отличительную сверхэкспрессию ИФН I типа-индуцируемых генов, которые были отделяемы от уровней генной экспрессии нормальных и неповрежденных образцов кожи.

Указанные наблюдения дополнительно подтверждают анализом метаболического пути гена. Анализ GeneGo показывает, что возможность изменения в ИФН α/β

сигнальном метаболическом пути неповрежденной кожи больных псориазом относительно нормальной кожи имеет величину r , близкую к 1. Отличительное разделение образцов поврежденной кожи от образцов неповрежденной кожи и образцов нормальной кожи наблюдают даже в том случае, если кластерирование образцов основано на профиле транскрипции целой последовательности генома. См. фиг.47.

Пример 13. Подтверждение повышенной регуляции ИФН I типа-индуцируемого гена в поврежденной коже больных псориазом методами taqMan-based

Динамическую совокупность BioMark™ 48,48 (метод, основанный на taqMan) фирмы Fluidigm используют для подтверждения результатов исследований чипов генома человека Affymetrix GeneChip® human genome U133 plus v2.0, результаты показывают, что повышена регуляция генов ИФН I типа в поврежденной коже при псориазе относительно неповрежденной кожи при псориазе или нормальных образцов кожи.

Восемнадцать пар поврежденных и неповрежденных образцов кожи от 18 пациентов, больных псориазом, используют для анализа генной экспрессии. Двадцать девять из числа указанных генов являются ИФН I типа индуцируемыми генами, хотя 11 генов были с высоко повышенной регуляцией в поврежденной коже, но они не являются ИФН-индуцируемыми генами, например, S100A9, S100A12, SERPINGB4 и KLK13. Каждый ген отбирают, основываясь на преобладании и существенной сверхэкспрессии в поврежденной коже. Сверхэкспрессию всех генов в поврежденной коже подтверждают методом taqMan КРВ-ПЦР, большинство этих генов показывает очень хорошую корреляцию между микроматрицей и taqMan анализами. Фиг.35 показывает taqMan данные по сверхэкспрессии каждого из десяти (OAS2, OASL, EPSTI1, MX1, IFI44L, IFI44, HERC6, HPSE, ISG15 и STAT1) ИФН I типа-индуцируемых генов в поврежденной коже в 18 парных образцах поврежденной/неповрежденной кожи.

В целом, результаты анализа на основе taqMan и анализа матрицы Affymetrix хорошо коррелируют, подтверждая, что гены, выбраны в качестве сверхэкспрессированных ИФН I типа-индуцированных генов в поврежденной коже больных псориазом. Распределение коэффициентов корреляции между анализом на основе taqMan и анализом матрицы Affymetrix для 40 сверхэкспрессированных генов представлены на фиг.36а. У девятнадцати сверхэкспрессированных генов коэффициенты корреляции превышают 0,85, подтверждая корреляцию между микроматрицей и анализом, основанном на taqMan. Другие 17 генов обладают высокими коэффициентами корреляции между микроматрицей и анализом, основанном на taqMan, равными 0,5-0,85. Фиг.36б показывает распределение коэффициентов корреляции между анализом на основе taqMan и анализом матрицы Affymetrix для 29 ИФН I типа-индуцированных генов 18 пациентов с псориазом. Кроме того, многие из генов обладают высокими коэффициентами корреляции, превышающими величину 0,90. Наряду с другими к этим генам относятся гены IFI27, CXCL10, ISG15 и MX1.

Фиг.37а-37г и 38 показывают детальные данные по генной экспрессии, полученные из исследований на основе микрочипов и taqMan для нескольких ИФН I типа-индуцируемых генов в парных образцах поврежденной/неповрежденной кожи. Эти данные доказывают, что сходные уровни сверхэкспрессии ИФН I типа-индуцированных генов в поврежденной коже больных псориазом выявляют между исследованиями методом на основе taqMan и методом с применением микрочипов и, следовательно, высокие коэффициенты корреляции, обсуждавшиеся выше. Фиг.37а и 37б показывают сходную сверхэкспрессию ISG15 в каждом из 18 парных образцов кожи с повреждениями/без повреждений по определению методом на основе taqMan (37а) и с применением микрочипов (37б). Фиг.37в и 37г показывают сверхэкспрессию MX1 в каждом из 18

парных образцов кожи с повреждением/без повреждения по определению методом taqMan (37в) и с применением микрочипов (37г). Коэффициент корреляции между методом на основе taqMan и методом с применением микрочипов составляет 0,9735 для ISG15 и 0,9836 для MX1. Фиг.38 показывает измерение близкой сверхэкспрессии ИФН I типа-индуцируемых генов IFI27 и CXCL10 методом на основе taqMan и методом с применением микрочипов в каждой из 18 пар образцов поврежденной/неповрежденной кожи.

Коэффициент корреляции между результатами, полученными методом на основе taqMan и методом с применением микрочипов, для IFI27 и CXCL10 составляет 0,9456 и 0,9455, соответственно.

Пример 14. ИФН α антитело нейтрализует генную экспрессию, индуцированную ИФН α I типа, в ex vivo простимулированных кератиноцитах здоровых добровольцев.

Выделяют кератиноциты здоровых добровольцев и стимулируют ex vivo возрастающими дозами ИФН α 2а и лейкоцитарного ИФН для индукции варианта возрастающей ИФН I типа α -индуцированной генной экспрессии. Анти-ИФН α антитело может нейтрализовать вариант ИФН I типа α -индуцированной генной экспрессии доза-зависимым образом.

Нормальные кератиноциты человека (EpiDerm system, MatTek, Inc.) выращивают в условиях без сыворотки по инструкциям производителя. Вкратце, кератиноциты поддерживают на вставках культуры ткани на поверхности воздуха-жидкости для поддержания многослойного полностью дифференцированного эпителиального фенотипа. Кератиноциты стимулируют лейкоцитарным ИФН человека (15-150 МЕд/мл, фирма PBL Biomedical Labs) и ИФН α 2а человека (15-350 МЕд/мл, фирма PBL Biomedical Labs). В некоторые лунки добавляют гуманизированное анти-человеческий ИФН α моноклональное антитело (0,01-100 мкг/мл; продукт MEDI-545, фирма MedImmune, Inc) или изотипическое подобранное контрольное антитело несоответствующей специфичности (продукт R347, фирма MedImmune, Inc) одновременно со стимулирующим воздействием цитокина. Эпидермальные культуры собирают через 2, 4 или 18 ч после обработки для анализа транскрипции. Экспрессию генов, индуцированную ИФН I типа, измеряют, используя BioMark™ 48.48 dynamic array.

Регуляцию экспрессии большинства ИФН I типа-индуцированных генов повышают в ИФН α 2а- и лейкоцитарный интерферон-стимулированных кератиноцитах доза-зависимым образом. Такая повышенная регуляция ИФН I типа-индуцированных генов, или ИФН α 2а, или лейкоцитарным интерфероном, подобным образом ингибируется доза-зависимым образом с помощью ИФН α моноклональным антителом (MEDI-545). Контрольное антитело R347 не имеет существенного воздействия на нейтрализацию ИФН I типа-индуцированных генов.

Доза-зависимая нейтрализация трех генов, индуцированных ИФН I типа (ISG15, USP18 и IFIT2), антителом MEDI-545 в кератиноцитах, простимулированных ИФН α 2а или лейкоцитарным ИФН, представлена на фиг.39. Фиг.39 (а), (в) и (д) показывают, что MEDI-545 нейтрализует сверхэкспрессию генов ISG15, USP18 и IFIT2, индуцируемых ИФН I типа, соответственно, в кератиноцитах, простимулированных 350 МЕд/мл ИФН α 2а. Каждый из этих генов нейтрализован на 100% с помощью MEDI-545. Фиг.39 (б), (г) и (е) показывает, что MEDI-545 нейтрализует сверхэкспрессию генов ISG15, USP18 и IFIT2, индуцированных ИФН I типа соответственно, в кератиноцитах, простимулированных с помощью 150 МЕд./мл лейкоцитарного ИФН. Нейтрализация этих генов с помощью MEDI-545 составляет 70-100%, что неудивительно, поскольку which лейкоцитарный ИФН содержит и ИФН α , и ИФН β . MEDI-545 эффективно

нейтрализует большинство подтипов ИФН α , но не ИФН β . Эти данные по нейтрализации представляют дополнительное доказательство того, что ИФН I типа-индуцируемые гены в цельной крови и кератиноцитах, простимулированных *ex vivo* (пример 10), являются ИФН I типа-индуцированными генами. Они также подтверждают повышенную регуляцию экспрессии указанных генов в поврежденной псориазом коже относительно неповрежденной кожи из-за индукции ИФН I типа.

Пример 15. Повышена регуляция различных ИФН I типа подтипов в поврежденной коже у пациентов, больных псориазом.

Для идентификации подтипов ИФН I типа, ответственных за индукцию подпписи ИФН I типа в повреждениях кожи у пациентов с псориазом, измеряют уровни иРНК генов ИФН I типа в псориазных повреждениях кожи.

Анализ генной экспрессии проводят, используя а TaqMan Low Density Array (TLDA) фирмы Applied Biosystems. Экспрессию 23 генов, включая подтипы 1, 2, 5, 6, 7, 8, 14, 17 и 21 ИФН α I типа; интерфероны - I типа ИФН β , κ и ω ; ИФН γ ; ИФН α рецепторы ИФНAR1 и ИФНAR2; ИФН γ рецепторы ИФНGR1 и ИФНGR2; ИФН α I типа индуцируемые гены RSAD2, OAS3, IFI44, MX1 и CXCL10; и ФНО α подвергают мониторингу и сравнивают в парах поврежденной и неповрежденной кожи 18 пациентов с псориазом.

Двухнитевую кДНК образца каждого пациента предварительно амплифицируют, используя набор TaqMan PreAmp Master Mix kit (фирма Applied Biosystems). Предварительно амплифицированную в 10 циклах ПЦР кДНК в образце каждого пациента, используя объединенный раствор праймеров, пару для каждого гена анализируют на матрице. Предварительно амплифицированную кДНК разводят 1:5 в ТЕ. 50 мкл разбавленной предварительно амплифицированной кДНК добавляют к 50 мкл 2х смеси TaqMan Universal PCR Master Mix (фирма Applied Biosystems) и перемешивают. Матрицу нагружают смесью с помощью стандартных процедур, и загруженную матрицу исследуют в системе быстрой ПЦР реального времени 7900HT (фирма Applied Biosystems). Анализ данных получаемых величин Ct проводят с программным обеспечением SDSv2.2.2 (фирма Applied Biosystems).

Фиг.40а показывает относительную сверхэкспрессию иРНК девяти подтипов ИФН α в поврежденной коже по сравнению либо с неповрежденной кожей, либо с нормальной кожей. За исключением ИФН α 5 (регуляция повышена примерно в 4,6 раз; средняя кратность изменения, $p < 0,001$), ни у одного из подтипов ИФН α не был существенно изменен уровень иРНК в неповрежденной коже по сравнению с тем же показателем в нормальной коже ($p < 0,05$). Однако повышена регуляция всех подтипов ИФН α на уровне иРНК в поврежденной коже по сравнению с иРНК в нормальной коже (или неповрежденной коже) при статистически значимой сверхэкспрессии ИФН α 1, ИФН α 5, ИФН α 8, ИФН α 14, ИФН α 17, ИФН α 21 ($p < 0,05$). Фиг.40б показывает сверхэкспрессию других представителей ИФН I типа семейства, ИФН β , - κ и - ω иРНК в поврежденной коже по сравнению либо с неповрежденной кожей, либо с нормальной кожей. Изменения иРНК ИФН β и ИФН ω в неповрежденной коже являются незначительными. Однако повышенная регуляция указанных иРНК существенна в поврежденной коже по сравнению с нормальной кожей (величины p 0,022 и 0,049 соответственно). Повышена регуляция ИФН κ иРНК примерно в 1,6 раза (среднее кратное изменение, $p = 0,03$) в неповрежденной коже, причем регуляция резко повышается в 62,6 раза (среднее кратное изменение) в поврежденной коже по сравнению с нормальной кожей ($p < 0,001$). Кроме того, рецепторы для ИФН I типа, ИФНAR1 и ИФНAR2 также существенно сверхэкспрессируются в поврежденной коже пациентов с псориазом на уровне

транскрипции (величины $p < 0,001$; фиг.40в). Хотя повышенная регуляция ИФНА2 существенна в неповрежденной коже, для ИФНА1 это не так (фиг.40в). В совокупности представленные данные убедительно доказывают, что уровни иРНК представителей семейства ИФН I типа сопоставимы между неповрежденной кожей и здоровой нормальной кожей (за исключением ИФНА5 и ИФНК) и однородно сверхэкспрессированы в поврежденной коже больных псориазом.

Табл.29 перечисляет коэффициенты корреляции сверхэкспрессии молекул иРНК представителя ИФН I типа семейства (ИФН I типа α подтипы 1, 2, 5, 6, 7, 8, 14, 17 и 21; и ИФН β , ИФНК и ИФН ω) в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей больных псориазом. Из 12 измеренных представителей семейства ИФН I типа сверхэкспрессия ИФНА1, 2, 8 и 14 в поврежденной коже коррелирует наиболее согласованно со сверхэкспрессией других представителей семейства ИФН I типа за исключением ИФНА5, который показывает самую слабую корреляцию с другими представителями семейства ИФН I типа.

Табл.29

Коэффициент корреляции сверхэкспрессии представителей семейства ИФН I типа в кожных язвах у пациентов с псориазом

	ИФНА1	ИФНА2	ИФ-НА5	ИФНА6	ИФНА7	ИФНА8	ИФ-НА14	ИФ-НА17	ИФ-НА21	ИФНВ1	ИФНК	ИФН ω 1
ИФНА1	1											
ИФНА2	0,66	1										
ИФНА5	0,11	0,20	1									
ИФНА6	0,45	0,47	-0,01	1								
ИФНА7	0,77	0,79	0,09	0,68	1							
ИФНА8	0,64	0,99	0,19	0,49	0,84	1						
ИФНА14	0,84	0,94	0,28	0,44	0,72	0,94	1					
ИФНА17	1,00	0,96	0,15	0,07	0,77	0,97	0,94	1				
ИФНА21	0,71	0,49	0,50	0,42	0,81	0,49	0,61	0,75	1			
ИФНВ1	0,54	0,86	0,28	0,33	0,69	0,96	0,80	0,93	0,54	1		
ИФНК	0,78	0,73	0,09	0,59	0,27	0,73	0,77	0,03	0,22	0,54	1	
ИФН ω 1	0,73	0,72	0,44	0,22	0,75	0,70	0,77	0,93	0,90	0,73	0,26	1

Пример 16. Совместная сверхэкспрессия ИФН I типа, тип-II ИФН и ФНО α и их генные подписи в поврежденной коже или у пациентов с псориазом

Участие ИФН γ и ФНО α иРНК сигнальных метаболических путей также оценивают в парных образцах поврежденной/неповрежденной кожи больных псориазом и здоровых людей. Выше в примере 15 обсуждали, что TLDA фирмы Applied Biosciences используют для измерения ИФН γ , ИФН γ 1, ИФН γ 2 и ФНО α иРНК в поврежденной и неповрежденной коже больных псориазом и в нормальной коже здоровых людей.

В отличие от наблюдений уровней экспрессии ИФН I типа иРНК, ИФН γ , уровни ИФН γ 1, ИФН γ 2 и ФНО α иРНК существенно сверхэкспрессируются в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей здоровых людей (фиг.41; величины p 0,02, $< 0,001$, $< 0,001$ и $< 0,001$ соответственно). Повышена регуляция ФНО α иРНК примерно в 5,7 раза, а регуляция молекул иРНК ИФН γ , ИФН γ 1 и ИФН γ 2 повышена примерно в 1,5, 2,2 и 2,8 раз по сравнению с регуляцией в нормальной коже (средняя кратность изменения; фиг.41). Однако, подобно интерферонам первого типа (ИФН I типа), повышена регуляция указанных генов в поврежденной коже по сравнению с либо неповрежденной кожей (величины p 0,04, 0,01, 0,001 и 0,007 соответственно), либо с нормальной кожей (величины $p < 0,001$ для всех указанных генов; фиг.41). У молекул иРНК ФНО α , ИФН γ , ИФН γ 1 и ИФН γ 2 повышена регуляция примерно в 33,5, 116,7, 11,6 и 8,4 раза в поврежденной коже по сравнению с указанным показателем в нормальной коже. Такие наблюдения свидетельствуют, что варианты экспрессии

иРНК для ИФН γ и ФНО α отличаются от вариантов экспрессии представителей семейства ИФН I типа, которые соизмеримы у здоровой и неповрежденной кожи (за исключением ИФН α 5 и ИФН κ), о регуляция которых повышена в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей у пациентов, больных псориазом.

5 Пример 17. Идентификация генов, индуцированных тип-II ИФН и ФНО α , в простимулированной *ex vivo* цельной крови, которые индуцируются в кожных повреждениях у больных псориазом

Подобно описанию в примере 10 цельную кровь здоровых доноров стимулируют *ex vivo* панелью подтипов ИФН α , а также ИФН β , ИФН γ и ФНО α . Стимулирование
10 цельной крови *ex vivo* с помощью ИФН γ или ФНО α выявляют наборы зондов, связанных с потенциальными ИФН γ - или ФНО α -индуцируемыми генами. Наборы трехсот четырех зондов идентифицируют на основании по меньшей мере 2-кратного повышения регуляции под действием ИФН γ четыре часа после стимуляции. Наборы двухсот тридцати четырех зондов идентифицируют на основании по меньшей мере 2-
15 кратного повышения регуляции под действием ФНО α и два часа, и четыре часа после стимуляции.

Наборы зондов, выявленные *ex vivo* в качестве связанных с индукцией ИФН γ или ФНО α , сравнивают с общим набором 1408 зондов (пример 11), для которых была установлена повышенная регуляция в поврежденной коже относительно неповрежденной
20 кожи больных псориазом. С помощью указанного метода наборы 106 и 35 зондов, включаемых в общее число 1408 зондов повышенной регуляции в поврежденной коже, выявляют в качестве ИФН γ - или ФНО α -индуцируемых, соответственно (фиг.42). Наборы 106 зондов, выявленных в качестве индуцированных ИФН γ , показаны на фиг.49. Наборы 35 зондов, выявленных в качестве индуцированных ФНО α , показаны
25 на фиг.50. Наборы 164 зондов, показанных на фиг.42 в качестве выявленных ИФН I типа-индуцированных, показаны на фиг.51. Точный тест Фишера показывает, что обе величины p (односторонний критерий - t -тест) сверхэкспрессии ИФН γ или ФНО α индуцируемых генов в поврежденной коже меньше 0,0001. Сверхэкспрессия ИФН γ и ФНО α индуцируемых генов является существенной.

30 Также используя перечень наборов зондов, о которых стало известно в исследованиях *ex vivo*, что они индуцируются ИФН I типа, ИФН γ и ФНО α , устанавливают, что ИФН I типа-, ИФН γ - и ФНО α -индуцируемые гены, регуляция которых повышена по меньшей мере в 2 раза в каждом из образцов поврежденной кожи относительно образцов неповрежденной кожи. Фиг.43 показывает число ИФН I типа-, ИФН γ - и ФНО α -
35 индуцируемых генов с повышенной регуляцией в каждом из 26 парных образцов поврежденной и неповрежденной кожи. Повышенное число ИФН I типа-индуцируемых генов с повышенной регуляцией в определенном биопсийном образце поврежденной кожи обычно приводит к повышению сверхэкспрессии большего числа ИФН γ - и ФНО α -индуцируемых генов в одном и том же биопсийном образце поврежденной кожи. Это
40 наблюдение подтверждается строгой корреляцией в совместной активации этих трех наборов генов с коэффициентами корреляции 0,9811, 0,9179 и 0,9372, используя двухсторонний парный критерий - t -тест, для сравнения повышенной регуляции ИФН I типа- и ИФН γ -, ИФН I типа- и ФНО α -, и ИФН γ - и ФНО α -индуцируемых генов в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей (фиг.43а).

45 Сходный анализ проводят для генов с пониженной регуляцией в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей больных псориазом (фиг.42). Из общего числа 1465 зондов, регуляция которых понижена в поврежденной коже относительно неповрежденной кожи, только 17, 5 и 5 индуцируются ИФН I типа, ИФН γ и ФНО α .

Хотя установлено, что повышена регуляция молекул ИФН γ и ФНО α иРНК в коже без повреждений у пациентов, больных псориазом, при сравнении с нормальной кожей здоровых людей, ИФН γ -и ФНО α -индуцируемые гены не проявляют существенной сверхэкспрессии в неповрежденной коже (фиг.42). Отсутствие генетических подписей ИФН I типа, ИФН γ и ФНО α -индуцируемых генов в неповрежденной коже по сравнению с нормальной кожей, даже если молекулы иРНК ИФН γ и ФНО α сверхэкспрессируются в неповрежденной коже, означают, что и ИФН γ , и ФНО α белки не были образованы в неповрежденной коже, или другие сигнальные молекулы могут оказывать подавляющий эффект на метаболические пути ИФН γ и ФНО α в неповрежденной коже пациентов, больных псориазом.

Пример 18. Иммуногистохимический анализ биопсийных образцов поврежденной кожи больных псориазом, неповрежденной кожи больных псориазом и кожи здоровых доноров показывает повышенные белковые уровни генов, индуцированных ИФН I типа.

Чтобы установить, приводит ли высокая сверхэкспрессия ИФН I типа-индуцируемых генов в пораженной псориазом коже к сходным изменениям в экспрессии белков, иммуногистохимические анализы проводят для оценки наличия белков STAT1 и ISG15 в коже. Кроме того, анализ клеточных инфильтратов (pDC, mDC и CD4-положительных клеток) выполняют для сравнения числа типов ИФН-продуцируемых клеток и воспалительных клеток в биопсийных образцах поврежденной кожи по сравнению с неповрежденной и здоровой кожей.

Мгновенно замороженные биопсийные образцы поврежденной при псориазе, неповрежденной при псориазе и нормальной кожи делят на две части. Половину каждого образца погружают в О.С.Т., нарезают на части размером 5 мкм, помещают на «плюс» стекла и фиксируют в холодном ацетоне. Нарезанные образцы инкубируют с первичными антителами (специфичными в отношении BDCA2, CD83, CD4, STAT1 и ISG15) в течение 4 ч и промывают ФСБ. Срезы затем инкубируют с полимером, меченным пероксидазой, конъюгированным с козьим анти-мышиним иммуноглобулиновым антителом (система Envision+; фирма Dakocytomation, Carpenteria, Калифорния) в течение 30 мин и промывают Трис-буферным физиологическим буфером, рН 7,2. Выявление проводят с применением 3,3'-диаминобензидинтетрагидрохлоридом (препаратом DAB+; фирма DakoCytomation) в качестве хромогена. Срезы промывают dH₂O, заново окрашивают гематоксилином, обезвоживают и накрывают покровным стеклом.

У всех пациентов с псориазом, у которых можно оценить пары образцов поврежденной/неповрежденной кожи, поврежденная кожа содержит повышенное количество клеточных инфильтратов pDC и/или mDC, повышенное число CD4+ клеток, а также белки STAT-1 и ISG15 со значительным повышением регуляции в эпидермисе и собственно коже (дерме) по сравнению с неповрежденными биопсийными образцами. Напротив, биопсийные образцы кожи от здоровых доноров не содержат ощутимого количества pDC, mDC или не показывают окрашивания для STAT-1 и ISG15. См. фиг.44, например, иммуногистохимические срезы.

Пример 19. Иммуногистохимический анализ и анализ генной экспрессии биопсийных образцов из кожных повреждений пациентов с СКВ показывают пониженную экспрессию генов, индуцированных ИФН I типа, на уровне белков и транскриптов после лечения продуктом MEDI-545

Чтобы определить, могут ли транскрипты топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых генов в кожных повреждениях пациента с СКВ быть нейтрализованы с помощью MEDI-

545, были исследованы биопсийные образцы от пациентов после обработки MEDI-545 в количестве 10 мг/кг. Heatmap нейтрализации топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых генов в повреждениях кожи на 0 и 14 сутки после лечения приводятся на фиг.58(а). Все из топовых 25 генов нейтрализуют через 14 суток после введения MEDI-545. Диаграмма АГК целевого модулирования, основанного на указанных топовых 25 ИФН I типа-индуцируемых генах, показана на фиг.58(б). Диаграмма АГК показывает прогрессирование пациента с СКВ, подвергнутого лечению, от состояния, прямо противоположного состоянию нормальных здоровых доноров перед введением антитела MEDI-545, до состояния, близкого к состоянию здоровых доноров через 14 суток после введения MEDI-545.

Для определения, могут ли уровни некоторых белков, экспрессированных с указанных высоко сверхэкспрессируемых 1 ИФН I типа-индуцируемых генов, также понижаться за счет лечения продуктом MEDI-545 в количестве 10 мг/кг, иммуногистохимические анализы проводят для выявления HERC5, ISG15 и белка IP10 в кожных повреждениях больных СКВ, подвергавшихся лечению MEDI-545 и плацебо. Кроме того, анализ клеточных инфильтратов (pDC, mDC и CD4-положительных клеток) проводят для сравнения ряда типов ИФН-продуцирующих клеток и воспалительных клеток в биопсийных образцах кожных повреждений больных СКВ при лечении MEDI-545 и в контрольных образцах от людей, обработанных плацебо.

Мгновенно замороженные биопсийные образцы поврежденной кожи больных СКВ, подвергшихся лечению антителом MEDI-545, и больных СКВ, подвергшихся обработке плацебо, делят пополам. Половину каждого образца погружают в О.С.Т., разрезают на слои толщиной 5 мкм, помещают на «плюс» стекла и фиксируют в холодном ацетоне. Нарезанные образцы инкубируют с первичными антителами (специфичными в отношении BDCA2, CD83, CD4, STAT1 и ISG15) в течение 4 ч и промывают ФСБ. Срезы затем инкубируют с полимером, меченным пероксидазой, конъюгированным с козым антимышиным иммуноглобулиновым антителом (система Envision+; фирма Dakocytomation, Carpenteria, Калифорния) в течение 30 мин и промывают Трис-буферным физиологическим буфером, pH 7,2. Выявление проводят с применением 3,3'-диаминобензидинтетрагидрохлоридом (препаратом DAB+; фирма DakoCytomation) в качестве хромогена. Срезы промывают dH₂O, заново окрашивают гематоксилином, обезвоживают и накрывают покровным стеклом.

У больных СКВ, обработанных плацебо, и клеточные инфильтраты, и уровни белков, экспрессированных со сверхэкспрессированных ИФН I типа-индуцируемых генов, повышены (или ухудшены) на протяжении курса длительностью 14 суток. См. фиг.52, которая показывает повышение (ухудшение) mDC (CD83 окрашивание) и Т-клеточной (CD4 окрашивание) инфильтрации в кожных повреждениях. Фиг.52 также показывает отсутствие изменения в pDC (окрашивание BDCA2) инфильтрации в поврежденной коже пациента с СКВ, которого лечили плацебо, на протяжении 14 суток. См. также фиг.53, которая показывает повышение окрашивания для белков, экспрессированных со сверхэкспрессированных ИФН I типа-индуцированных генов HERC и IP10. Отсутствуют изменения в окрашивании для ISG15.

Напротив, у пациентов, обработанных продуктом MEDI-545 в количестве 10 мг/кг, уровни инфильтратов и белков, экспрессированных со сверхэкспрессированных ИФН I типа-индуцируемых генов, снижаются в разной степени. См. фиг.54 и 55, которые предоставляют иммуногистохимические данные первого пациента с СКВ, обработанного продуктом MEDI-545, и фиг.56 и 57, которые предоставляют иммуногистохимические данные второго пациента с СКВ, обработанного продуктом MEDI-545.

Пример 20. Анализ чувствительности обнаружения тип-I и тип-II ИФН

Для разработки исследования чувствительности обнаружения ИФН I типа и тип-II ИФН, клонируют конструкции, содержащие ген фермента люциферазы, выделенный из морского организма *Gaussia princeps* (фирма Targeting Systems; Santee, Калифорния) под контролем элемента ответа, простимулированного интерфероном (interferone-stimulated response element - ISRE) (TAGTTTCACTTTCCC)₅; фирма Biomux; Сан-Диего, Калифорния). Клетки НЕК293Н стабильно трансфецируют конструкцией и полученные клетки используют для методов выявления ИФН.

25000 стабильно трансфецированных клеток НЕК293Н высевают в лунку в 50 мкл клеточной культуральной среды и помещают в инкубатор в атмосферу CO₂ на ночь.

На следующий день образцы сыворотки пациента (или нормальную объединенную сыворотку человека, инъецированную с различными подтипами ИФН-альфа или ИФН-бета, ИФН-омега, ИФН-гамма) подвергают скринингу для выявления различных подтипов ИФН путем добавления 50 мкл неразведенной сыворотки пациента или инъецированной сыворотки в исследуемые лунки, содержащие высевные клетки (конечная концентрация 50% сывороток пациентов в лунках в течение 24 ч). ИФН-индуцированную люциферазную активность выявляют на следующие сутки путем наблюдения химилюминесценции в надосадочной жидкости культур.

Химилюминесценцию наблюдают путем переноса 5 мкл супернатанта из лунок в V&W Isoplate, добавляя 50 мкл химилюминесцентного субстрата и выявляя химилюминесценцию через 6 мин. Образцы, вырабатывающие сигнал, который более чем в 1,5 раза превышает сигнал в лунках отрицательного контроля в каждой планшете, классифицируют в качестве позитивного по активности ИФН. См. фиг.59 а-г, которые предоставляют выявленные уровни тип-I и тип-II ИФН активности в ИФН биоанализе для разных высевных клеток, обработанных сывороткой пациента и инъецированной контрольной сывороткой. Каждая из панелей а-г показывает, что повышенная доза ИФН в исследовании приводит к повышенному выявлению действия ИФН.

В образцах, в которых выявлена активность ИФН, антитела, которые специфически нейтрализуют различные тип-I и тип-II ИФН, могут затем использоваться, чтобы определить, какой ИФН ответствен за положительный ответ. Анти-ИФН-тип-специфические антитела предварительно инкубируют либо с положительными образцами (образцом) сыворотки (в случае антитела MEDI 545, анти-ИФН бета, анти-ИФН-гамма и анти-ИФН-омега, которые сами связываются с ИФН лигандом), либо с клетками (в случае MEDI 546, который связывает рецептор интерферона I типа на клетках НЕК293Н) с последующим добавлением образцов к клеткам и определения интенсивности флуоресценции согласно описанному выше. Инъецированные образцы, которые показывают пониженную химилюминесценцию после обработки специфическим антителом, оценивают в качестве положительных по наличию определенного интерферона (интерферонов), который нейтрализуется ИФН-специфическими антителами.

Фиг.60(а) показывает, что повышение дозы MEDI-545 в обработанных лунках повышено нейтрализует действие ИФН по мере увеличения дозы антитела MEDI-546 (фиг.60б). Фиг.61-63 показывает, что ИФН_γ, ИФН_ω и ИФН_β, соответственно, нейтрализуются антителами, специфичными в отношении ИФН_γ, ИФН_ω и ИФН_β, что соответствует предположению.

Пример 21. Изменения уровней растворимых белков в сыворотке пациентов, больных волчанкой

Сыворотку отбирают у пациентов с СКВ (n=40) и СLE (n=5), у которых история

болезни включает по меньшей мере 4 из 11 положительных критериев классификации ACR, и которые выражено проявляют признаки заболевания на момент отбора образца. Девяносто пять процентов составляют женщины, средний возраст которых равен 41 ± 15 лет \pm стандартное отклонение. Семьдесят шесть процентов в настоящее время получают пероральные кортикостероиды в дозах, варьирующих от 1 мг/сутки до 30 мг/сутки преднизона, а 2 пациента с СКВ также получают внутривенно пульсовым введением стероиды. 59% получают по меньшей мере 1 активно модифицирующий болезнь лекарственный агент, отличный от кортикостероидов. Luminex xMAP технологию применяют для выявления изменений в 89 исследуемых образцах и по правилам Rules Based Medicine (см. в Интернете по домену «rulesbasedmedicine.com»). Результаты по каждому анализируемому соединению сравнивают со средним значением панели нормальной сыворотки человека (n=17) и значимость определяют, используя спаренный критерий Стьюдента. Фиг.74 показывает агенты, уровни которых достаточно (а) повышены или (б) понижены относительно средних значений в нормальной сыворотке (р величина $\geq 0,05$). Существенные изменения уровней цитокинов, хемокинов, метаболитических белков и других растворимых медиаторов выявляют в сыворотке пациентов, больных волчанкой.

Пример 22. Другой вариант анализа, анализа Panomics QuantiGenePlex, выверяет результаты исследования ИФН-индуцированной генной экспрессии

Анализ QuantiGenePlex в первую очередь проводят для оценки способности QuantiGenePlex обнаружить 22 ИФН-индуцируемых транскриптов в цельной крови после стимулирования с помощью ИФН α 2b. 22 ИФН-индуцируемых транскрипта, обнаруженных с помощью указанного первоначального анализа QuantiGenePlex, отбирают, основываясь на их устойчивой повышенной регуляции у пациентов с СКВ, и показывают по x-оси графиков, показанных на фиг.75 и 76.

Стимулирование цельной крови проводят путем инкубирования свежей отобранной Na-EDTA цельной крови от 5 здоровых доноров с 20 МЕд/мл ИФН α 2b в течение 4 ч. После инкубирования 2,5 мл простимулированной цельной крови добавляют в пробирки RAXgene, перемешивают и выдерживают ночь при комнатной температуре. После ночи инкубирования образцы замораживают при -80°C . Эти выполняемые вручную методики выбирают для подражания тем, которые используют во время клинических исследований.

RAXgene кровь анализируют для определения экспрессии уровней ИФН-индуцируемых транскриптов. Кровь в пробирках RAXgene (500 мкл) осаждают центрифугированием и затем лизируют в 139 мкл буфера по протоколу лизиса крови QuantiGenePlex RAXgene. Процессированную кровь каждого донора в повторях вносят в лунки и гибридируют в течение ночи с множественным набором зондов для 22 ИФН-индуцируемых генов. Генную экспрессию оценивают на следующий день, используя прибор Luminex 100 с программным обеспечением BioRad BioPlex. Оценивают кратность изменений для каждого индивидуума, основанную на повышении сигнала, наблюдаемом между лунками, в которых была стимуляция ИФН, и лунками, в которых была стимуляция ФСБ. Фиг.75 показывает кратность изменения экспрессии каждого из 22 ИФН-индуцируемых генов после стимуляции с помощью каждого из 5 образцов цельной крови от здоровых добровольцев. Пунктирная линия показывает двукратное изменение относительно контрольных образцов, которые стимулировали ФСБ.

Цельную кровь одного добровольца дополнительно стимулируют выше диапазона доз 0,2-200 МЕд/мл ИФН α 2b чтобы определить, является ли повышенная регуляция ИФН-индуцируемых генов с применением ИФН α 2b доза-зависимой и может ли она

быть выявлена методом QuantiGenePlex. Для каждого из 22 транскриптов установлена доза-зависимая индукция. См. фиг.76, который представляет кратное изменение экспрессии для каждого из 22 транскриптов для каждой дозы ИФН α 2b. Максимальная индукция транскрипта примерно в 100 раз установлена для генов RSAD2, IFIT3 и MX1.

5 Используя двухкратное превышение исходного уровня в качестве пограничной величины, 19/22 генов выявляют в образцах, обработанных 2 МЕд/мл ИФН, и 5/22 выявляют в образцах, обработанных 0,2 МЕд/мл ИФН. Экспрессия SIGLEC1, LY6E, SERPING1, OAS3 и IFI27 транскриптов слабо индуцируется стимулированием ИФН α 2b. Такие низкие уровни индукции могут свидетельствовать о потере чувствительности
10 анализа к указанным мишеням или о различиях в генной экспрессии между реальным заболеванием СКВ (от пациента с этим заболеванием указанная панель транскриптов была выбрана) и стимуляцией *ex vivo* одним подтипом ИФН α - ИФН α 2b. Прерывистая линия показывает двукратное изменение относительно контрольных образцов, простимулированных ФСБ.

15 Затем анализ QuantiGenePlex используют для выявления уровней ИФН-индуцируемых транскриптов в цельной крови пациентов с СКВ. 20 из 22 зондов из фирменного набора QuantiGenePlex, представленных на фиг.75 и 76, удерживаются в анализе QuantiGenePlex, используемом для оценки этих данных.

20 Два зонда, HSXIAPAF1 и GIP3, замещают другими зондами, XAF1 и IFI6. Используя такую панель из 22 зондов, устанавливают исходную базовую подпись, основываясь на образцах цельной крови от десяти здоровых доноров (синий цвет в каждой панели). Исходную генную подпись, основанную на образцах цельной крови здоровых доноров, сравнивают с (1) генной подписью больного СКВ, у которого выявляемая активность ИФН в сыворотке, и (2) генной подписью больного СКВ, у которого нет выявляемой
25 активности ИФН в сыворотке. Действие ИФН сыворотки определяют в образцах сыворотки больных СКВ, используя анализ, описанный в примере 20. Фиг.77а показывает сравнение генной подписи больного СКВ (красный цвет), у которого нет выявляемой активности в сыворотке ИФН α (т.е. активность сывороточного ИФН < 2,5 МЕд/мл), с базовым уровнем генной подписи (синий цвет). За исключением гена LAMP3,
30 уровни всех транскриптов устанавливают в качестве повышенных в крови больного СКВ, у которого нет в сыворотке активности ИФН. Фиг.77б показывает сравнение генной подписи больного СКВ с высокими уровнями активности в сыворотке ИФН α (красный цвет) относительно исходной генной подписи (синий цвет). Все транскрипты повышены по меньшей мере в 2 раза в крови пациента с высокой активностью ИФН
35 в сыворотке, при максимальной индукции примерно в 80 раз для IFI27.

Данные, полученные методом QuantiGenePlex, затем оценивают на сопоставимость с данными, полученными методом Fluidigm Real-Time PCR. Каждый из методов, QuantiGenePlex и Fluidigm, используют для анализа и сравнения уровней транскрипции в сохраняемых в пробирках PAXgene образцах цельной крови от 16 пациентов, больных
40 СКВ, участвующих в первой фазе клинического исследования (моноклональное антитело против ИФН α) относительно срединной смешанной генной оценки 10 здоровых доноров. Анализы Fluidigm проводят, используя смесь методов TaqMan генной экспрессии, включая 4 референсных контрольных гена, приготовленных с помощью набора TaqMan PreAmp Master Mix Kit (фирма Applied Biosystems). Динамические матрицы нагружают,
45 используя контроллер NanoFlex 4-IFC (фирма Fluidigm Corp), и реакции ПНР реального времени проводят, используя систему ПЦР реального времени BioMark. Результаты анализируют, используя программное обеспечение BioMark Real-Time PCR Analysis. Величины дельта- дельта Ct (DDCt) подсчитывают, используя среднее значение 4

референсных генов (GAPDH, TFRC, b2M и 18S) и значение калиброванного образца. Результаты, полученные с применением образцов цельной крови от пациентов с СКВ, показывают высокую степень корреляции между методиками QuantiGenePlex и ПЦР реального времени по выявлению профилей генной экспрессии, связанных с
 5 заболеванием. Фиг.78 показывает (а) составную срединную и (б) средние кратные изменения всех генов в панелях, которые были подсчитаны и сопоставлены с помощью анализа корреляции Пирсона. Существенную корреляцию наблюдают между результатами QuantiGenePlex и Fluidigm при срединных ($p=0,0002$) и средних ($p<0,0001$) кратных изменениях при сравнении с панелью генов.

10 Данные, полученные методами QuantiGenePlex и ПЦР реального времени Fluidigm, затем сравнивают по способности выявлять изменения в уровнях транскрипции в образцах от пациентов с СКВ на протяжении курса лечения в клиническом исследовании. Для такого сравнения образцы от больных СКВ собирают непосредственно в пробирки RAXgene на «0» сутки (до дозирования) и многократно в разное время после введения
 15 одной дозы анти-ИФН α моноклонального антитела или плацебо. Для каждого образца рассчитывают общее среднее кратное изменение по панели 22 генов и сравнивают с образцом от того же пациента, взятым до дозирования. Фиг.79а показывает изменения в генной подписи для пациентов, которых обрабатывали плацебо или антителом, используя технологию Fluidigm. Фиг.79б показывает изменения в генной подписи для
 20 пациентов, которых обрабатывали плацебо или антителом, используя методику QuantiGenePlex. У каждого субъекта, не обработанного плацебо, снижение ИФН генной подписи наблюдают в течение 24 ч после введения лекарственного средства, и оно согласуется между данными Fluidigm и QuantiGenePlex. Изменения в уровнях транскрипции после введения, выявленные методами QuantiGenePlex и Fluidigm, также
 25 в высокой степени схожи.

Формула изобретения

1. Применение набора генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия MX1, LY6E, IFI27, OAS1, IFIT1, IFI6, IFI44L, ISG15, LAMP3, OASL, RSAD2 и IFI44 для
 30 идентификации SLE пациента для получения MEDI 545.

2. Применение по п.1, где повышенная регуляция экспрессии или действие включает
 (а) повышенную по меньшей мере в 2 раза экспрессию одного или более генов;
 (б) повышенную по меньшей мере в 3 раза экспрессию одного или более генов;
 (г) повышенные уровни мРНК одного или более генов или
 35 (д) повышенные уровни протеина одного или более генов.

3. Способ идентификации SLE пациента для получения MEDI 545, включающий:
 обнаружение присутствия или отсутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых
 ФД маркеров фармакодинамических маркеров (ФД маркеров) в образце пациента,
 при котором обнаружение присутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых
 40 ФД маркеров позволяет идентифицировать пациента в качестве кандидата для MEDI 545, и при котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает набор генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия IFIT1, IFIT3, IRF7, IFI6, IL6ST, IRF2, LY6E, MARCKS, MX1, MX2, OAS1, EIF2AK2, ISG15, STAT2, OAS3, IFI44, IFI44L, HERC5, RAB8B, LILRA5, RSAD2 и FCBO2.

45 4. Способ идентификации SLE пациента для получения MEDI 545, включающий:
 обнаружение присутствия или отсутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых
 ФД маркеров фармакодинамических маркеров (ФД маркеров) в образце пациента,
 при котором обнаружение присутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых

ФД маркеров позволяет идентифицировать пациента в качестве кандидата для MEDI 545, и при котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает набор генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия RTP4, RSAD2, HERC5, SIGLEC1, USP18, LY6E, ETV7, SERPING1, IFIT3, OAS1, HSXIAPAF1, G1P3, MX1, OAS3, IFI27, DNAPTP6, LAMP3, EPSTI1, IFI44, OAS2, IFIT2 и ISG15.

5. Способ идентификации SLE пациента для получения MEDI 545, включающий: обнаружение присутствия или отсутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров фармакодинамических маркеров (ФД маркеров) в образце пациента, при котором обнаружение присутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров позволяет идентифицировать пациента в качестве кандидата для MEDI 545, и при котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает набор генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия DNAPTP6, EPSTI1, HERC5, IFI27, IFI44, IFI44L, IFI6, IFIT1, IFIT3, ISG15, LAMP3, LY6E, MX1, OAS1, OAS2, OAS3, PLSCR1, PSAD2, RTP4, SIGLEC1 и USP18.

6. Способ идентификации SLE пациента для получения MEDI 545, включающий: обнаружение присутствия или отсутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров фармакодинамических маркеров (ФД маркеров) в образце пациента, при котором обнаружение присутствия профиля экспрессии ИФН α -индуцируемых ФД маркеров позволяет идентифицировать пациента в качестве кандидата для MEDI 545, и при котором профиль экспрессии ИФН I типа- или ИФН α -индуцируемых ФД маркеров включает набор генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия SAMD9L, IFI6, IFI44, IFIT2, ZC3HAV1, ETV6, DAPP1, IL1RN, CEACAM1, OAS1, IFI27, OAS3, IFI44L, HERC5, IFIT1, EPSTI1, ISG15, SERPING1, OASL, GBP1 и MX1.

7. Способ по любому из пп.3-6, где повышенная регуляция экспрессии или действие включает

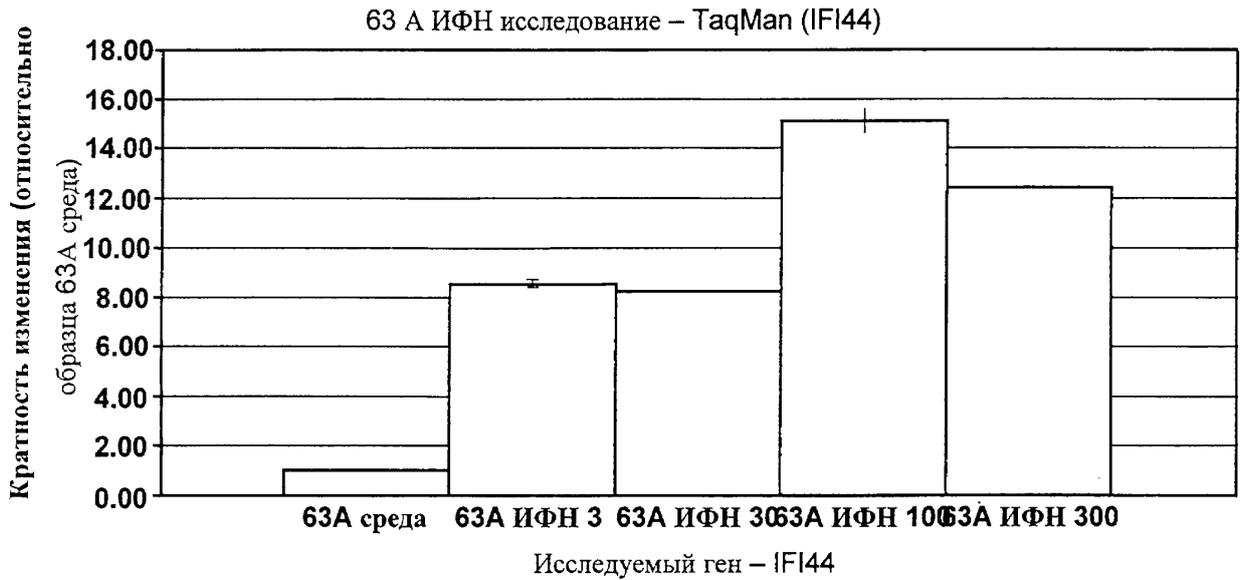
- (а) повышенную по меньшей мере в 2 раза экспрессию одного или более генов;
- (б) повышенную по меньшей мере в 3 раза экспрессию одного или более генов;
- (г) повышенные уровни мРНК одного или более генов или
- (д) повышенные уровни протеина одного или более генов.

8. Применение набора генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, IFI27, MX1, IFIT1, ISG15, LAMP3, OAS3, OAS1, EPSTI1, IFIT3, OAS2, SIGLEC1 USP18 для идентификации SLE пациента для получения MEDI 545.

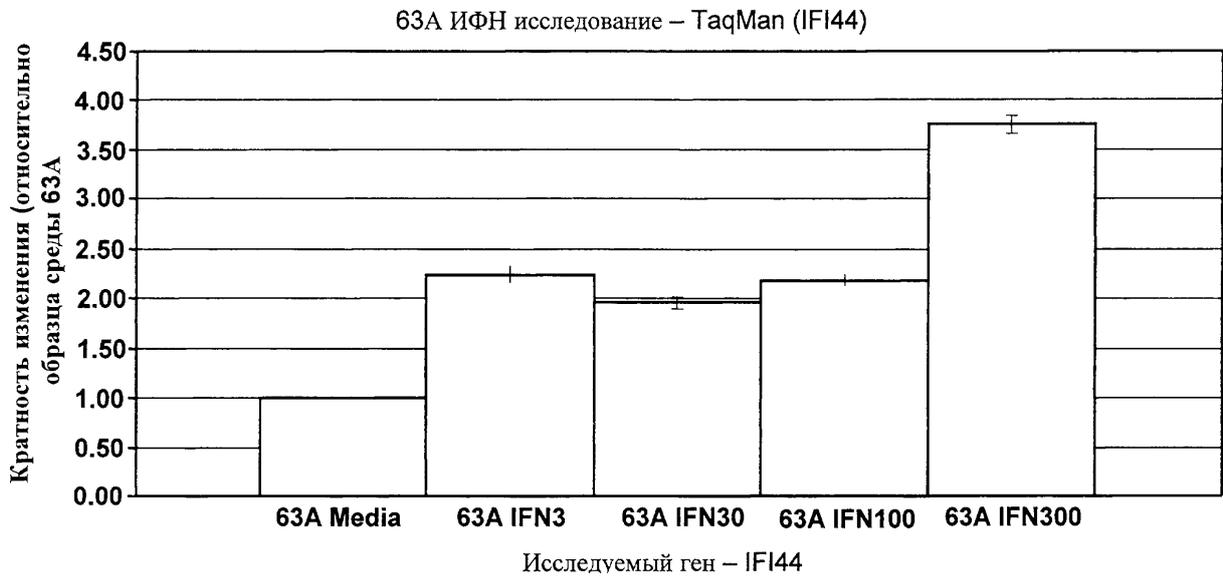
9. Применение набора генов с повышенной регуляцией экспрессии или действия IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L и IFI27 для идентификации SLE пациента для получения MEDI 545.

10. Применение по п.8 или 9, где повышенная регуляция экспрессии или действия включает

- (а) повышенную по меньшей мере в 2 раза экспрессию одного или более генов;
- (б) повышенную по меньшей мере в 3 раза экспрессию одного или более генов;
- (г) повышенные уровни мРНК одного или более генов или
- (д) повышенные уровни протеина одного или более генов.

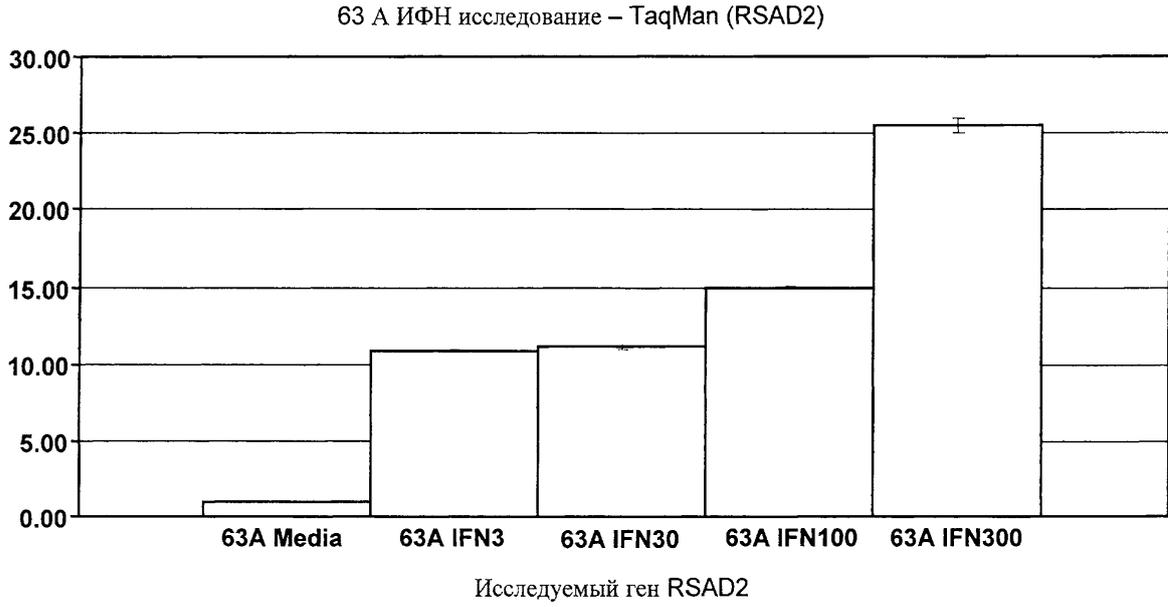


Фиг. 1



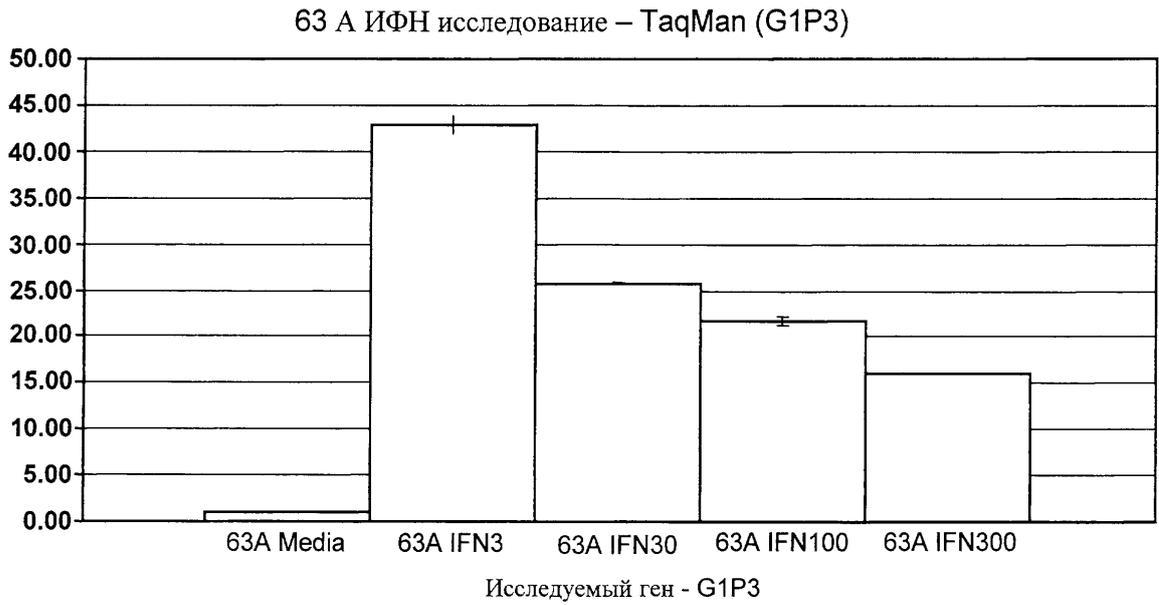
Фиг. 2

Кратность изменения (относительно образца среды 63А)



Фиг. 3

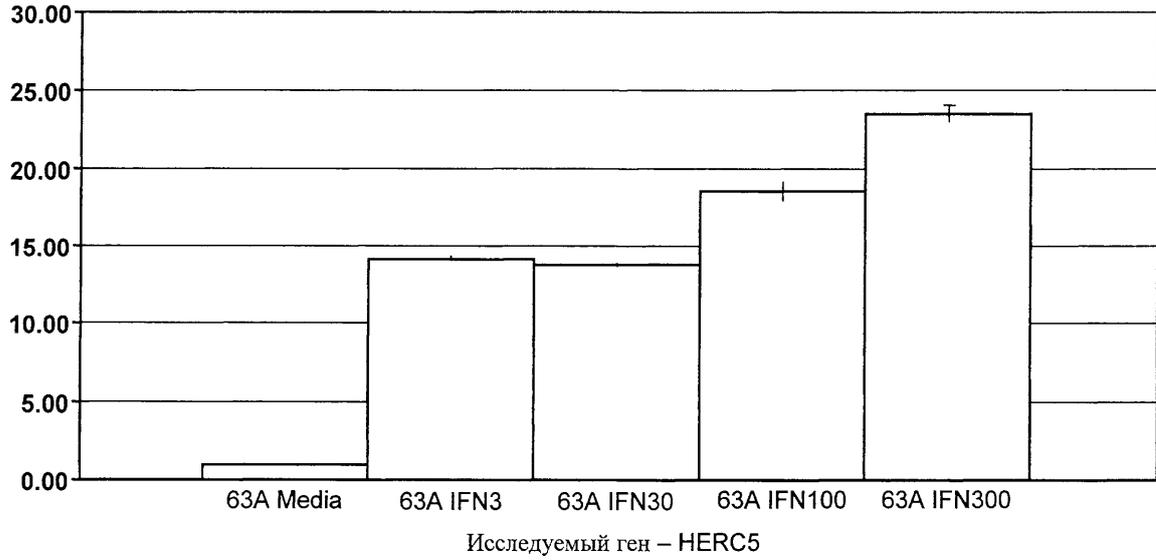
Кратность изменения (относительно образца среды 63А)



Фиг. 4

Кратность изменения (относительно образца среды 63A)

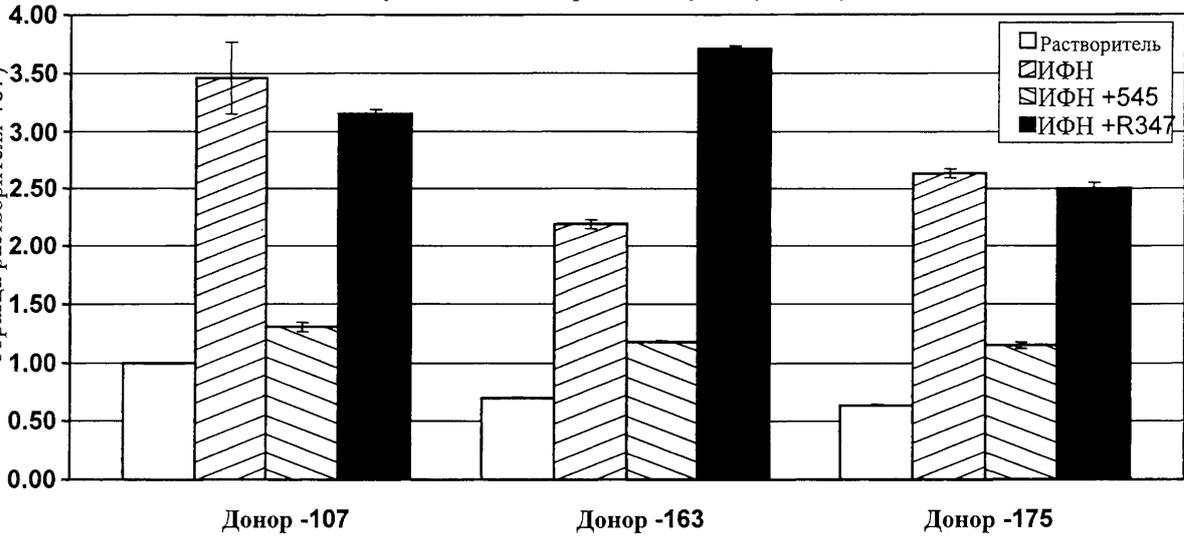
63A ИФН исследование – (HERC5)



Фиг. 5

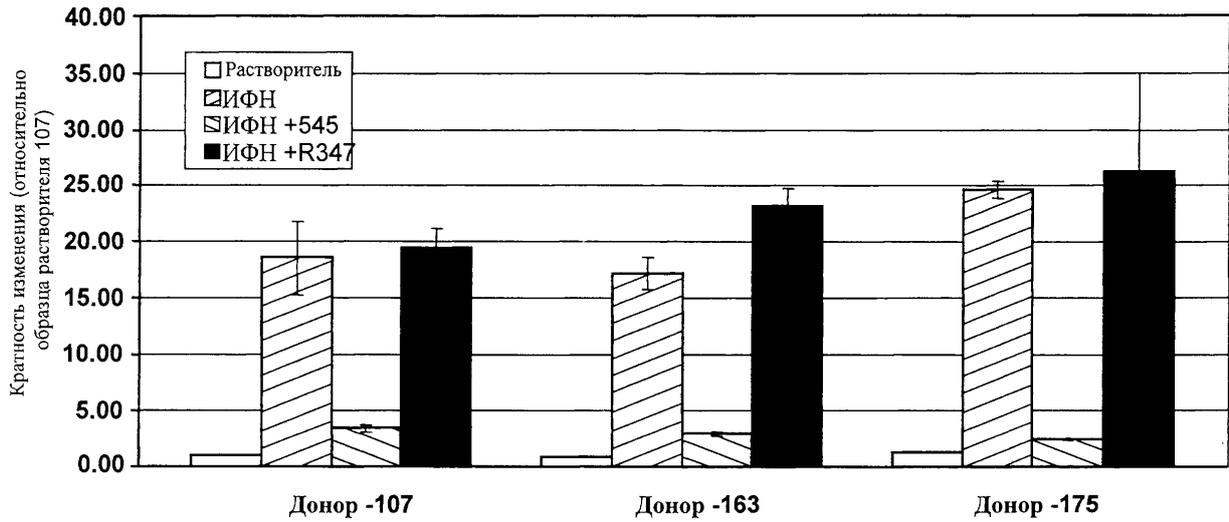
Стимуляция цельной крови – TaqMan (RAB8B)

Кратность изменения (относительно образца растворителя 107)



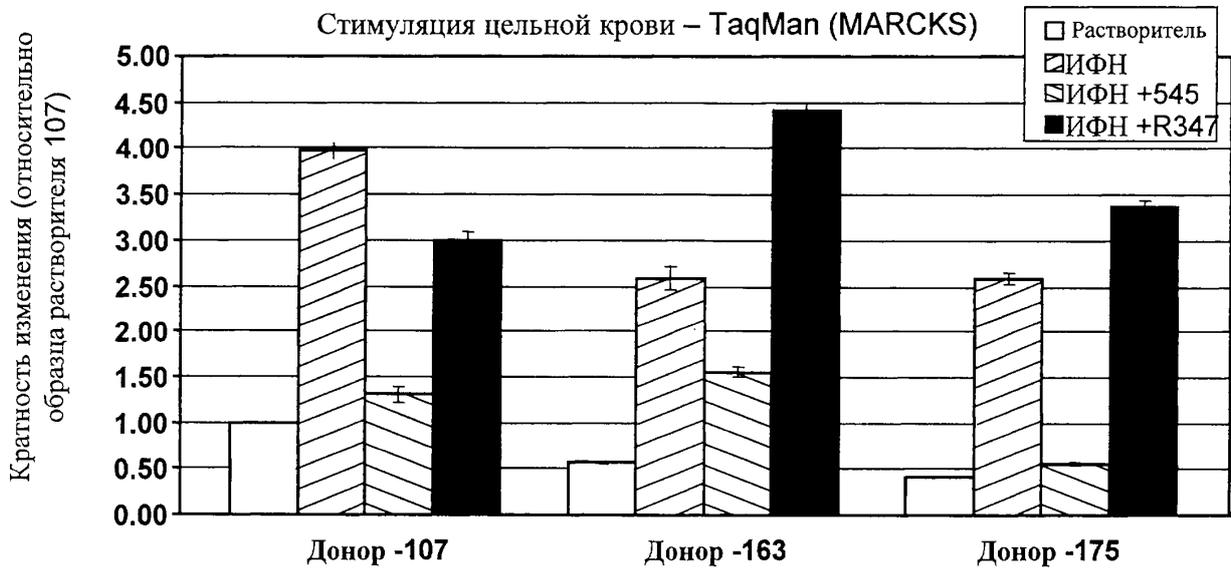
Фиг. 6

Стимуляция цельной крови – TaqMan (IRF7)



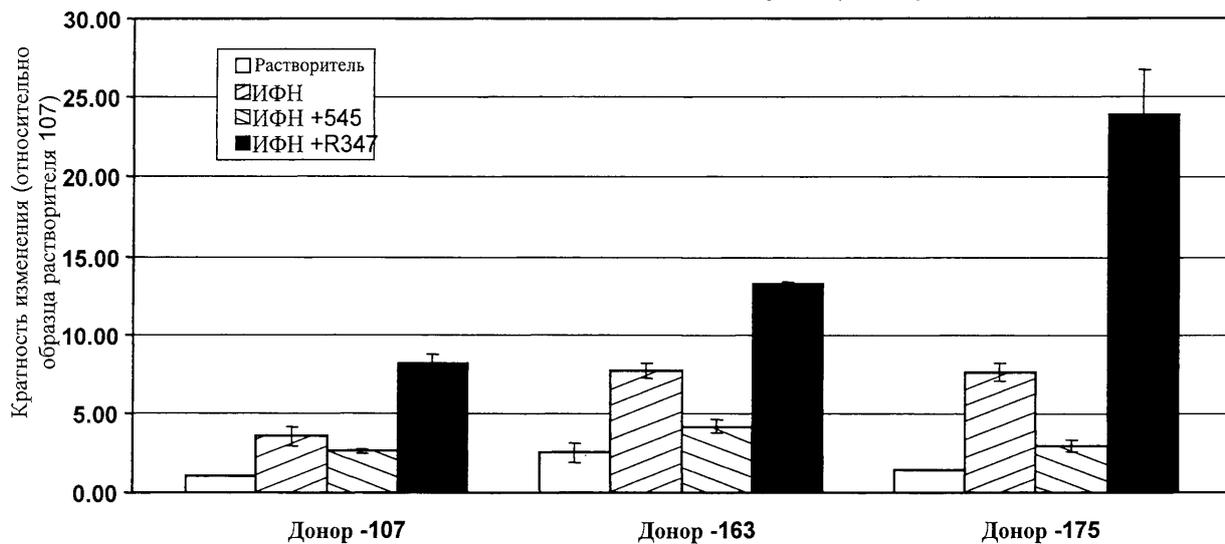
ФИГ. 7

Стимуляция цельной крови – TaqMan (MARCKS)



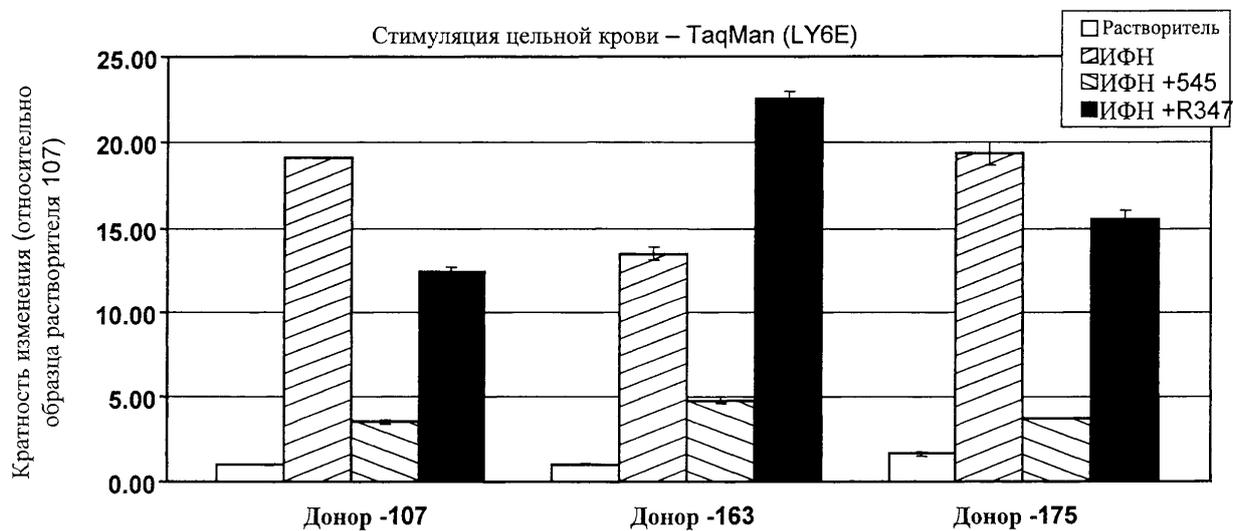
ФИГ. 8

Whole Blood Stimulation - TaqMan (IL6ST)

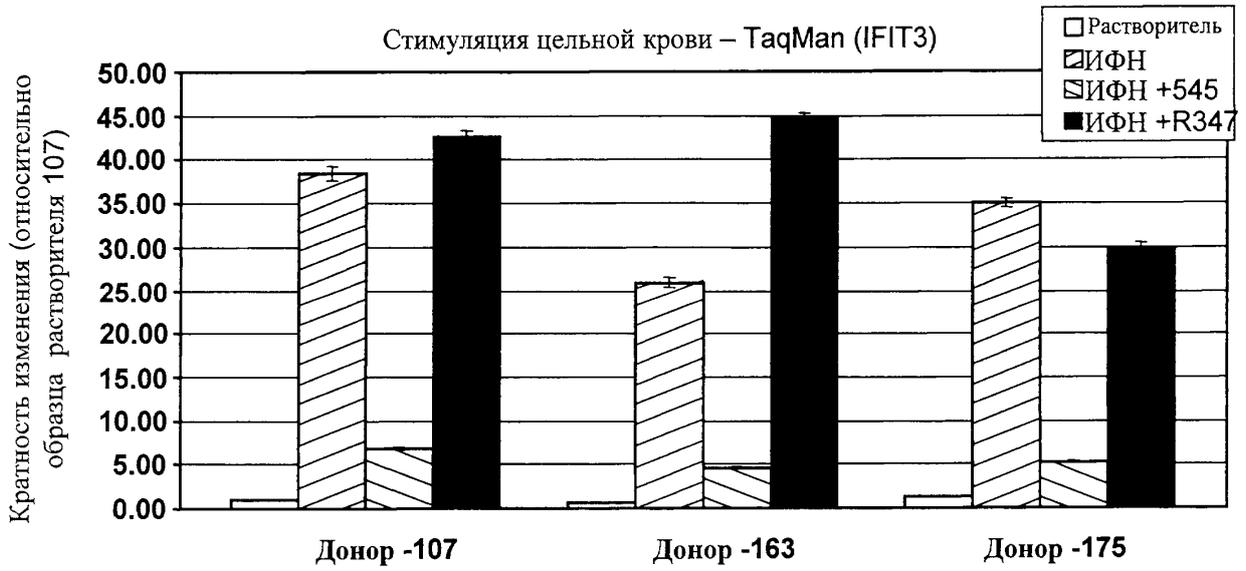


ФИГ. 9

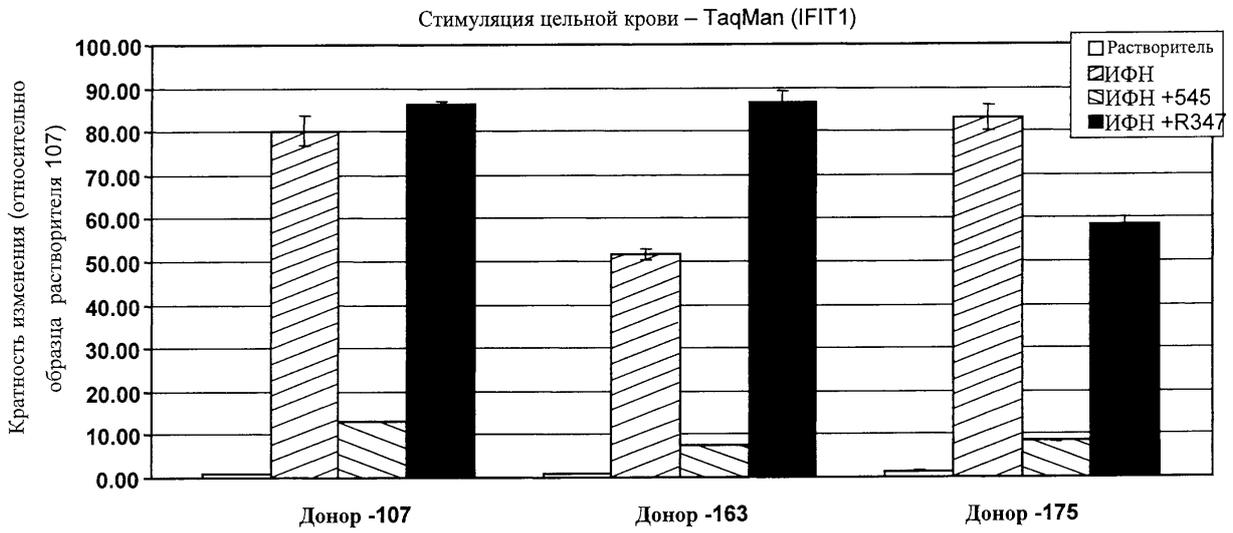
Стимуляция цельной крови – TaqMan (LY6E)



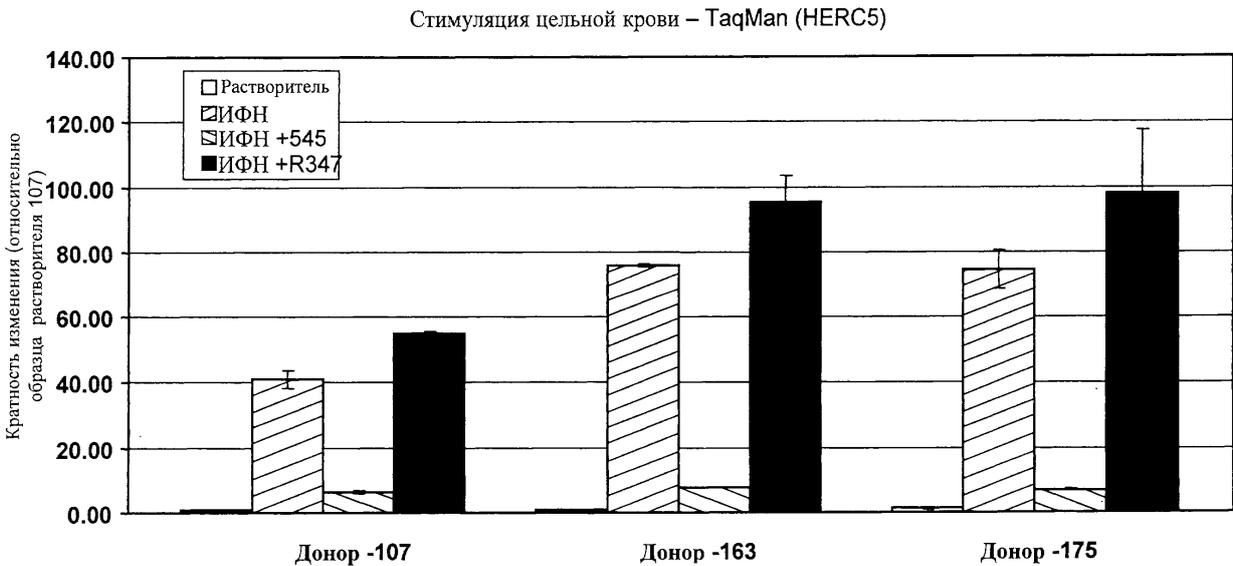
ФИГ. 10



ФИГ. 11

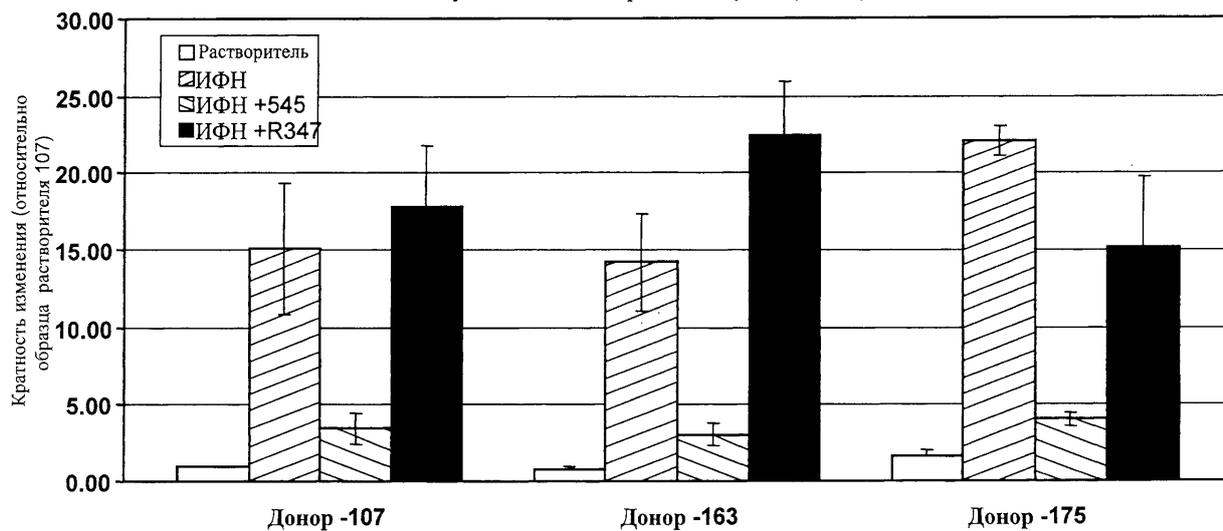


ФИГ. 12



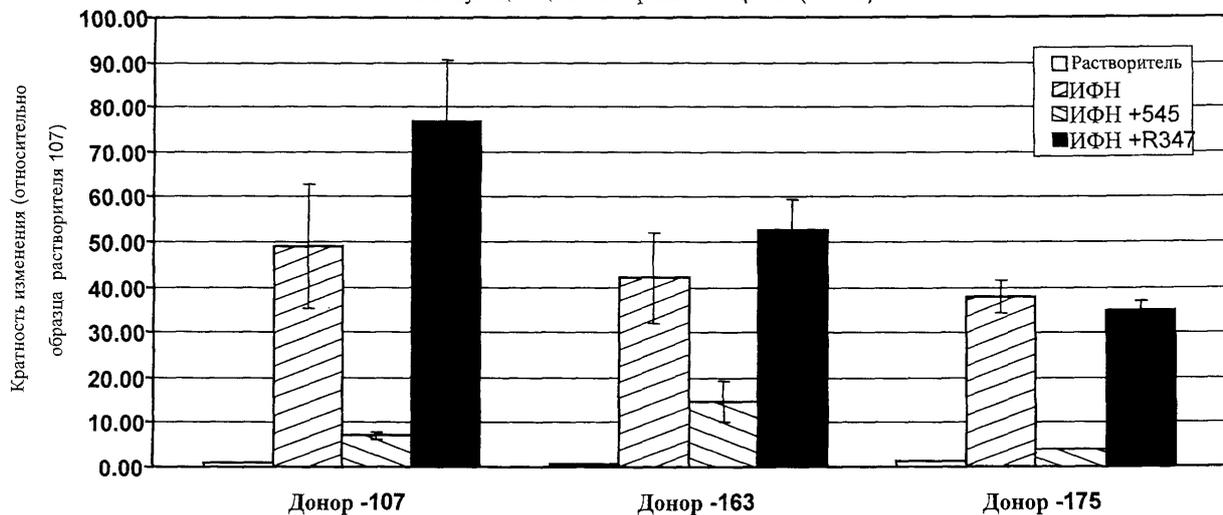
ФИГ. 13

Стимуляция цельной крови – TaqMan (OAS1)

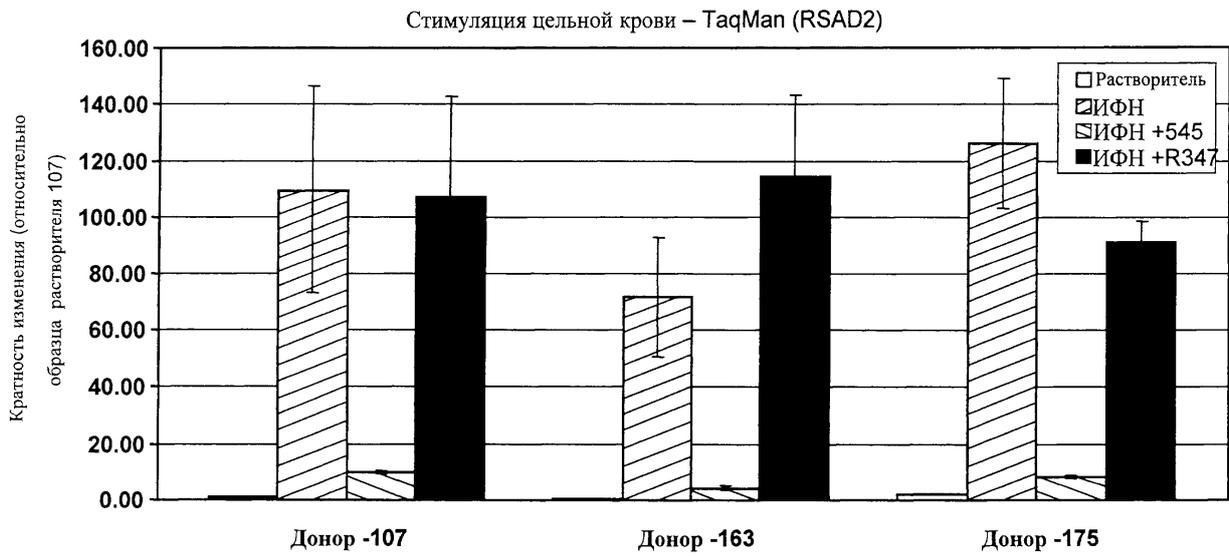


Фиг. 14

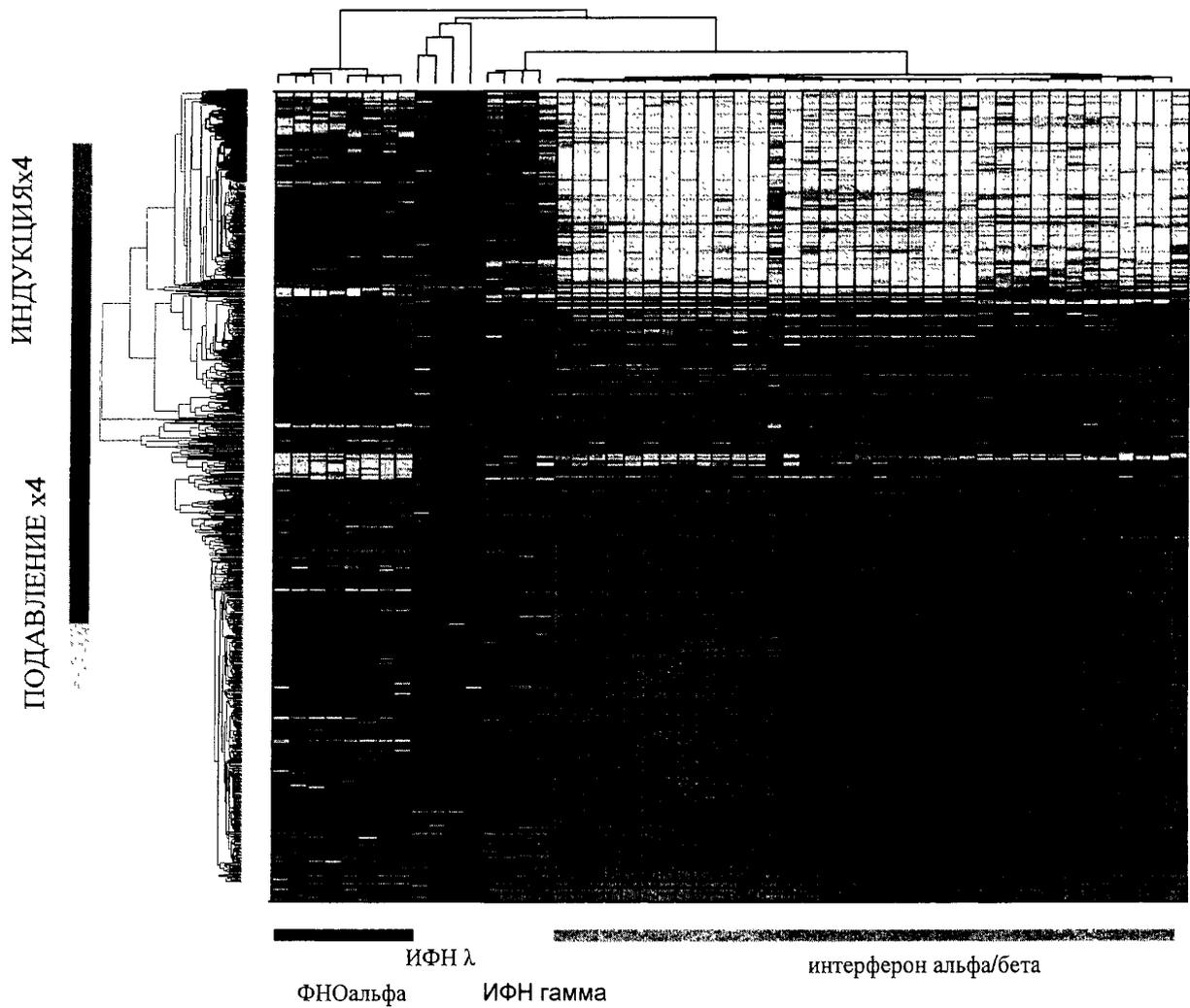
Стимуляция цельной крови – TaqMan (OAS3)



Фиг. 15

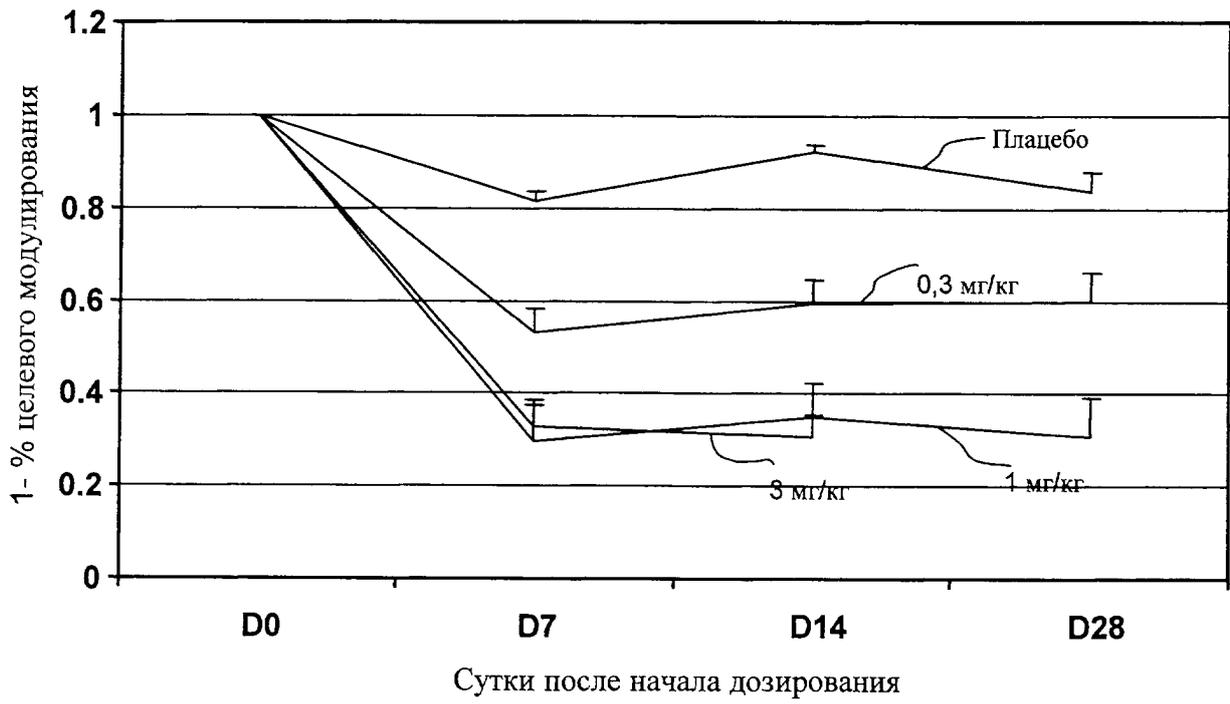


ФИГ. 16

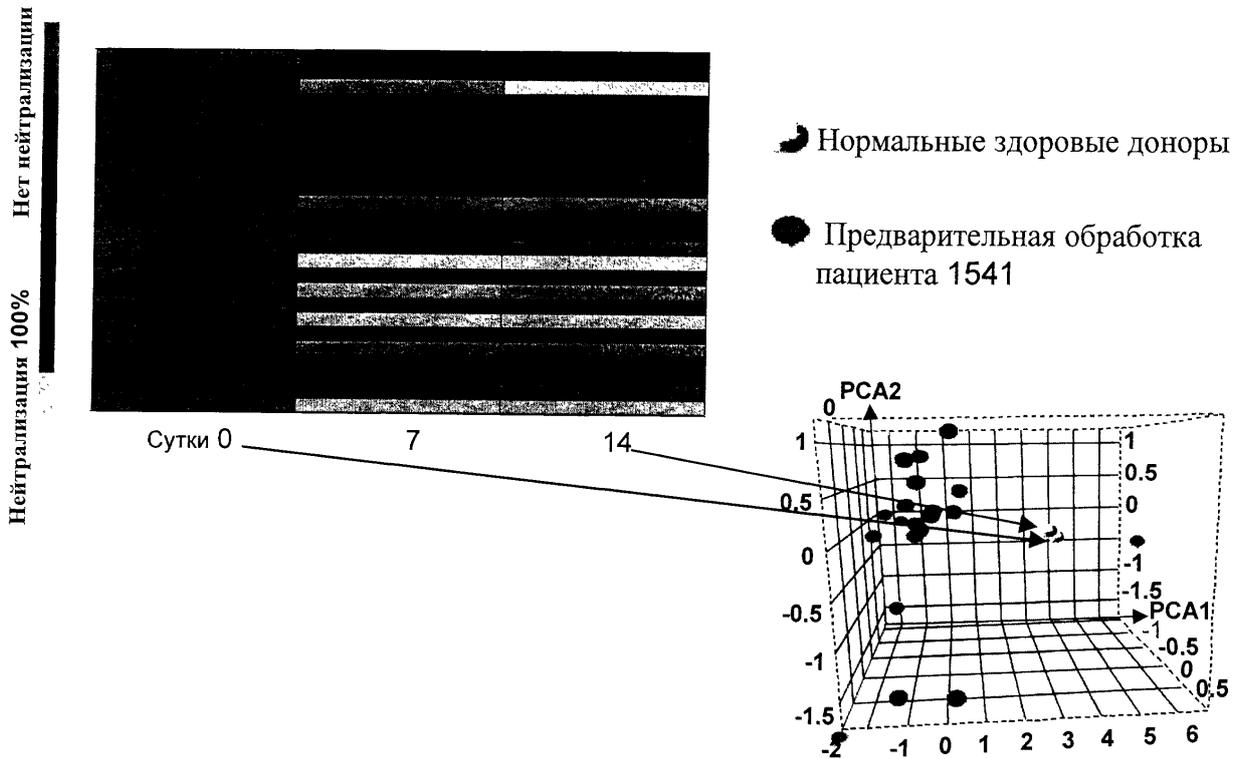


ФИГ. 17

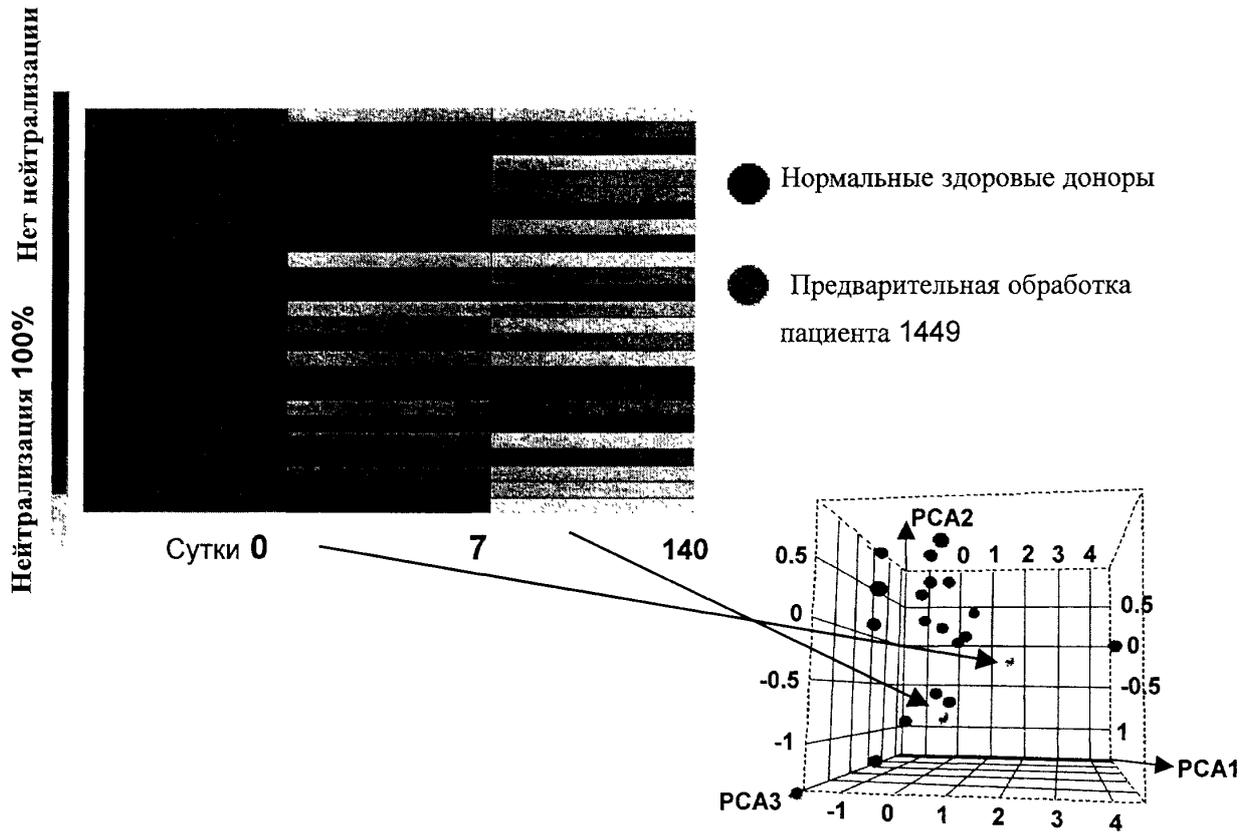
Medi 545 целевое модулирование



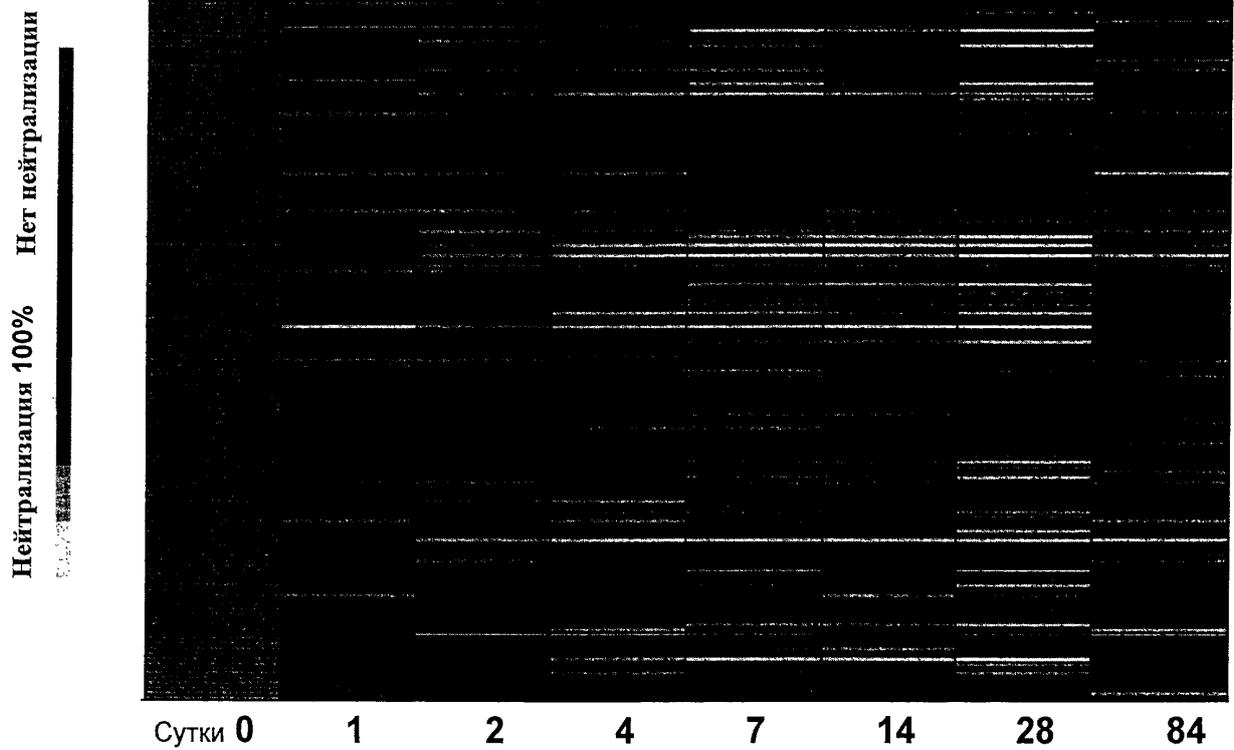
Фиг. 18



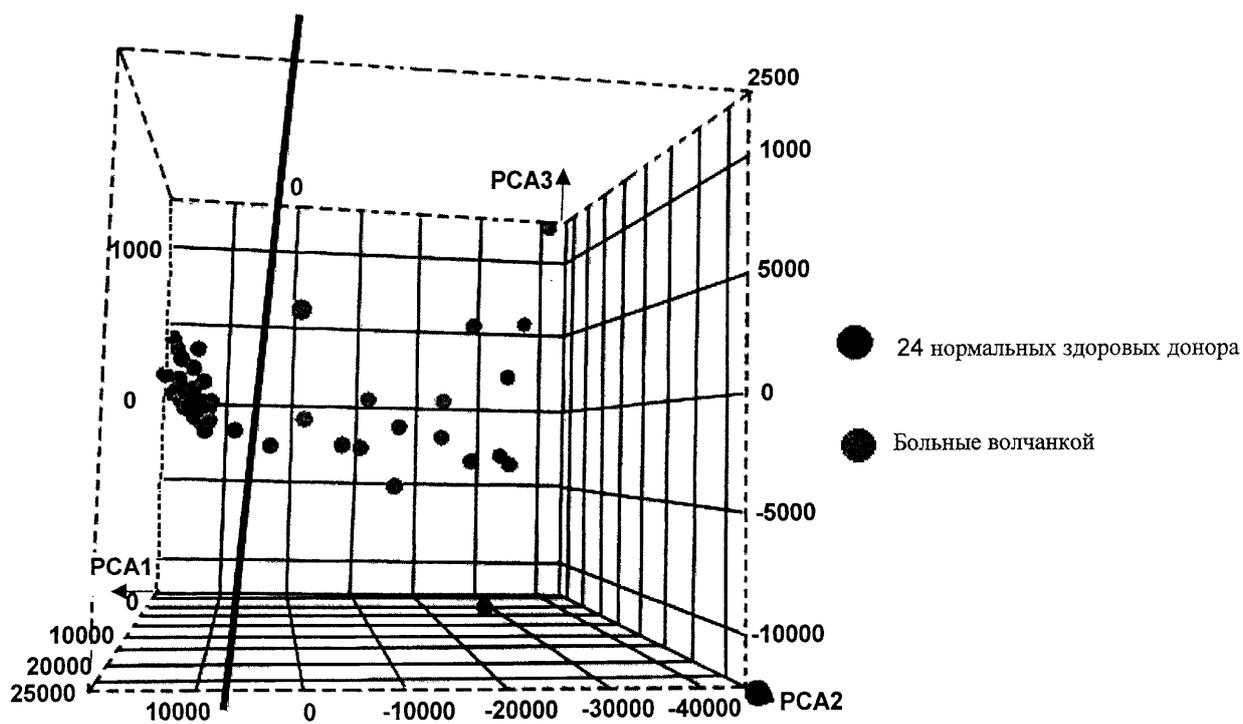
Фиг. 19



ФИГ. 20

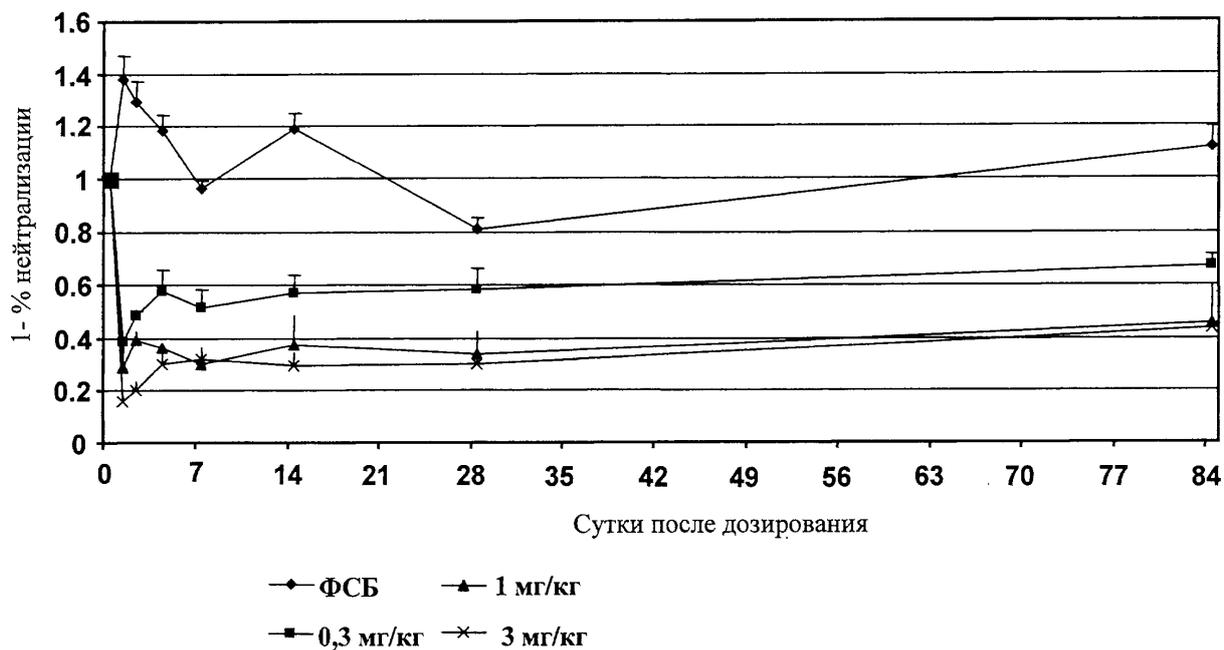


ФИГ. 21

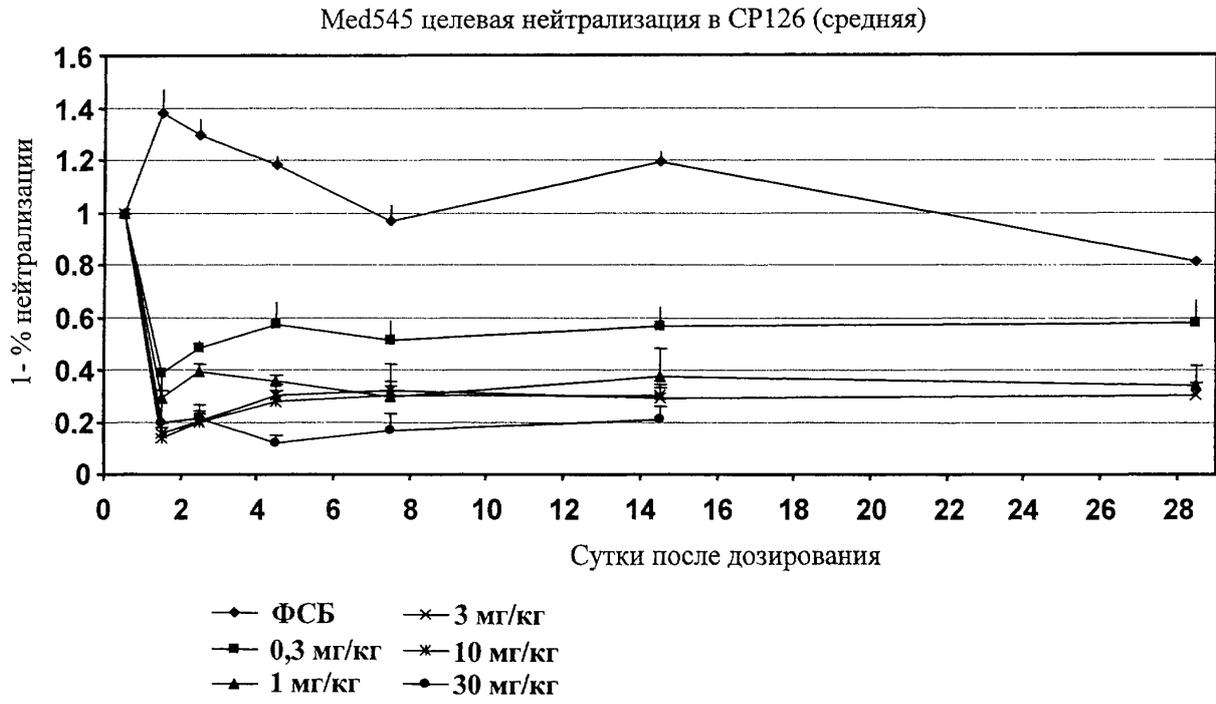


ФИГ. 22

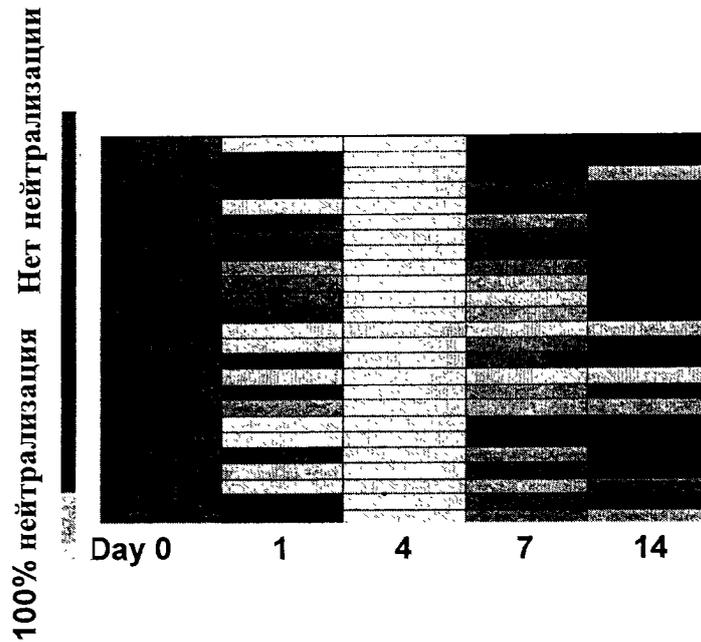
Med545 целевая нейтрализация в СР126 (средняя)



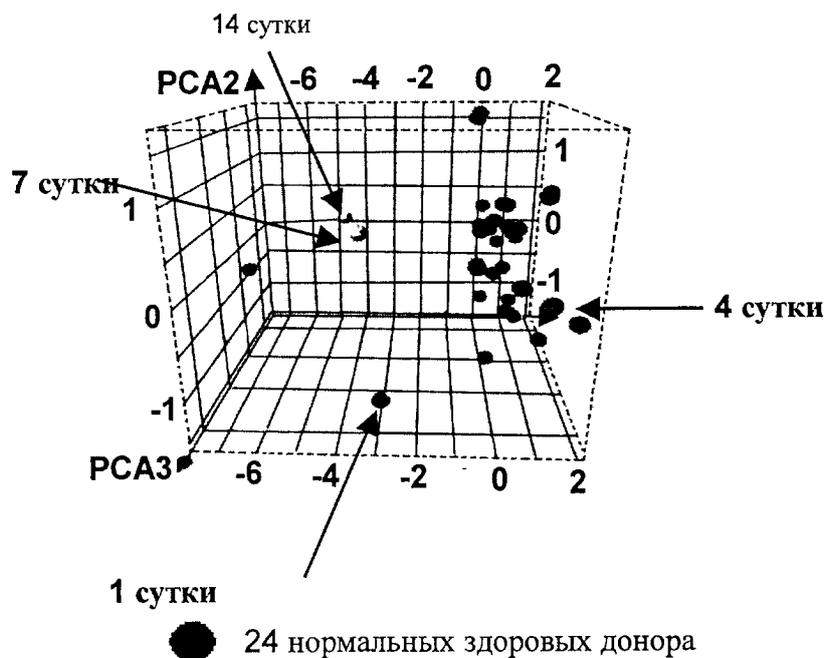
ФИГ. 23



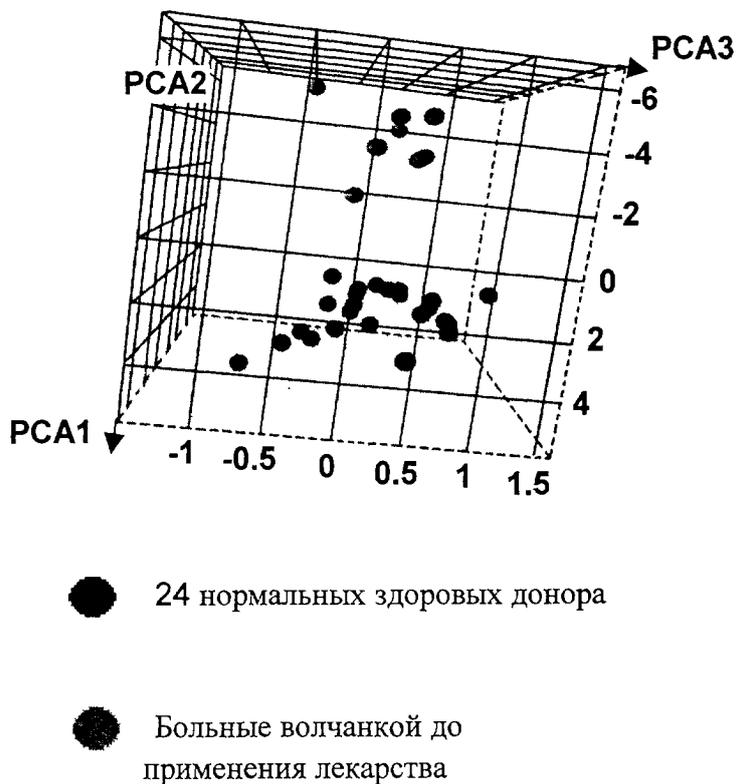
Фиг. 24



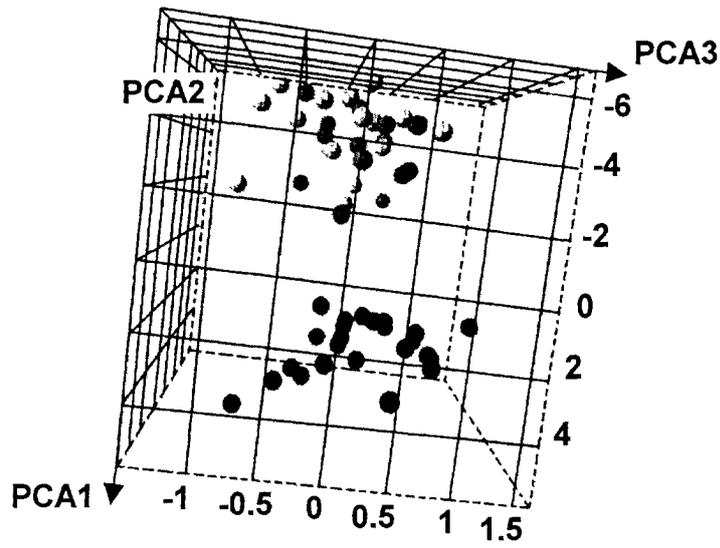
Фиг. 25A



Фиг. 25Б

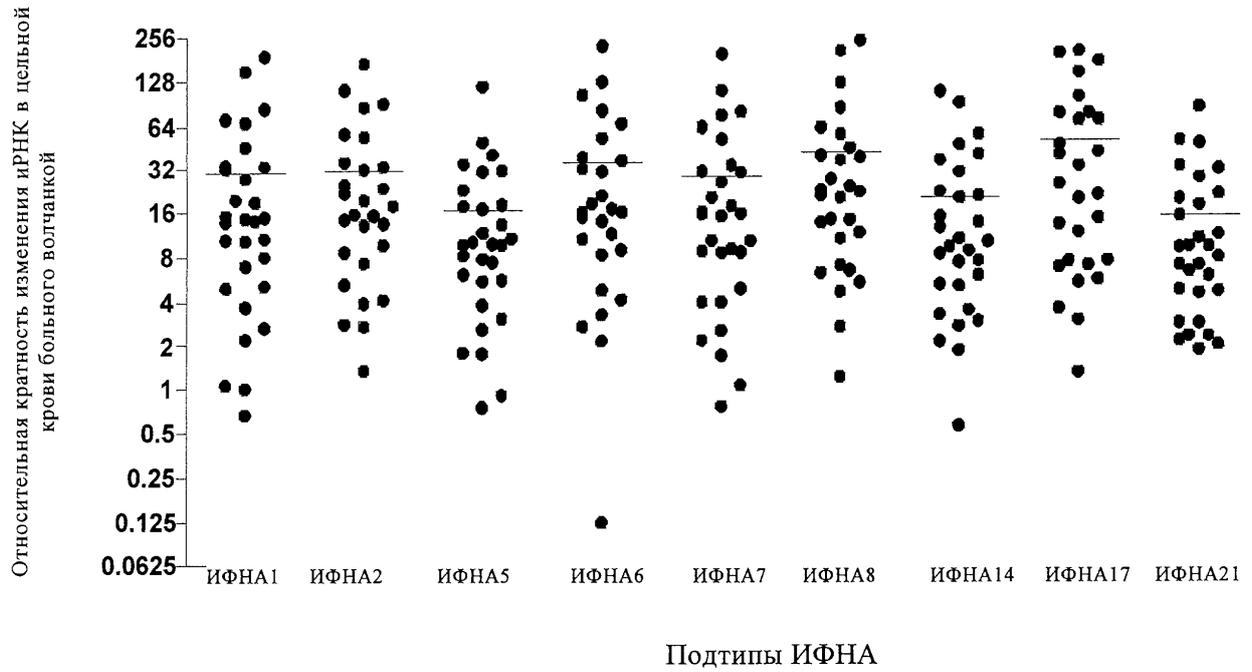


Фиг. 26А

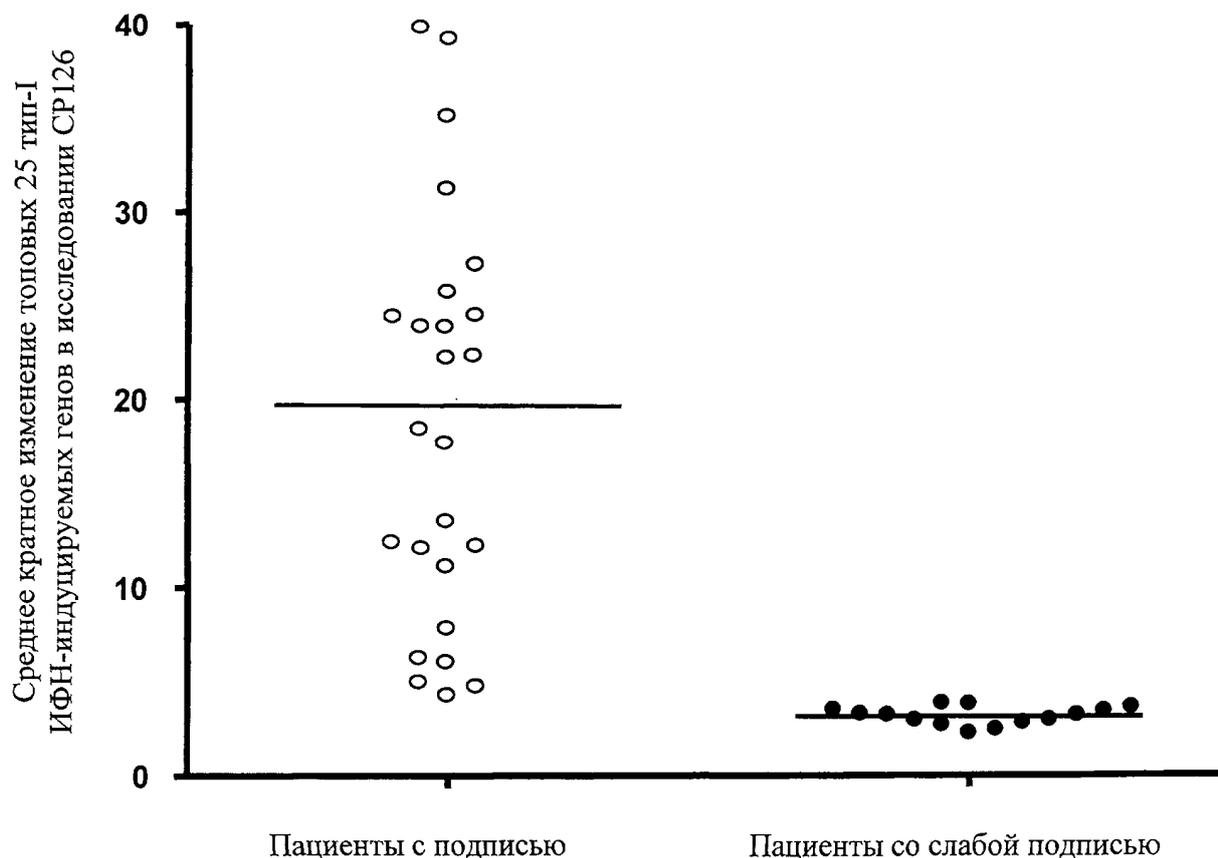


7, 14 и 28 сутки после применения лекарства

Фиг. 26Б



Фиг. 27



Фиг. 28

ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
27074	LAMP3	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	279,7	1	0,647
26010	DNAPTP6	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	435,4	2	0,562
91351	FLJ31033	Гипотетический белок FLJ31033	451	3	0,496
55008	HERC6	hest домен и RLD 6	457,6	4	0,505
710	SERPING1	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон G (ингибитор C1),	559	5	0,602
94240	EPST11	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	568,3	6	0,486
10410	IFITM3	Интерферон-индуцируемый трансмембранный белок 3	648	7	0,496
64108	RTP4	Рецепторный транспортный белок 4	685,2	8	0,491
8638	OASL	Фермент, родственный 2'-5'-олигоаденилат синтетазе	779,7	9	0,528
26270	FBXO6	F-box белок 6	794,8	10	0,445
3433	IFIT2	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	797,8	11	0,503
647384	LOC647384	Область, содержащая клеточное деление	826,8	12	0,536
10561	IFI44	Интерферон-индуцированный белок 44	851,1	13	0,521
161253	FLJ38964	Гипотетический белок FLJ38964	864,7	14	0,387
4940	OAS3	2'-5'-олигоаденилат синтетазы 3, 100 кДа	899,6	15	0,521
116071	BATF2	Фактор транскрипции базового лейцинового zipper, подобный ATF, 2	931,4	16	0,561
9636	ISG15	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	948,5	17	0,516
3665	IRF7	Фактор регуляции активности интерферона 7	1013,2	18	0,481
91543	RSAD2	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	1056,2	19	0,563
3430	IFI35	Интерферон-индуцированный белок 35	1067,3	20	0,444

ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
4938	OAS1	2',5'- олигоаденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	1075,8	21	0,466
51056	LAP3	Лейциновая аминопептидаза 3	1087,1	22	0,384
10170	DHRS9	Дегидрогеназа/редуктаза S9	1104,2	23	0,400
3434	IFIT1	Интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 1	1105,7	24	0,558
24138	IFIT5	Интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 5	1143	25	0,440
5359	PLSCR1	Скрамблаза фосфолипидов 1	1156,9	26	0,399
10964	IFI44L	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	1169,7	27	0,538
51338	MS4A4A	Закрепленные в мембране 4-домены, подсемейство A, представитель 4	1255,6	28	0,404
130589	GALM	Мутораза галактозы	1255,7	29	0,341
9246	UBE2L6	Убикветин-конъюгирующий фермент E2L 6	1297,9	30	0,327
27348	TOR1B	Семейство торсина 1, представитель B (торсин B)	1313,9	31	0,352
219285	SAMD9L	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	1327	32	0,384
55281	TMEM140	Трансмембранный белок 140	1372,7	33	0,317
51191	HERC5	hesc домен и RLD 5	1474	34	0,487
23424	TDRD7	TUDOR домен содержащий 7	1516,9	35	0,323
1662	DDX10	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 10	1563,2	36	0,310
11277	TREX1	Репарирующая экзонуклеаза с 3'-конца 1	1566,5	37	0,305
64761	PARP12	Семейство поли (АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 12	1573,6	38	0,381
64651	AXIJD1	AXIN1 с повышенной регуляцией 1	1592,5	39	0,307

Фиг. 29А

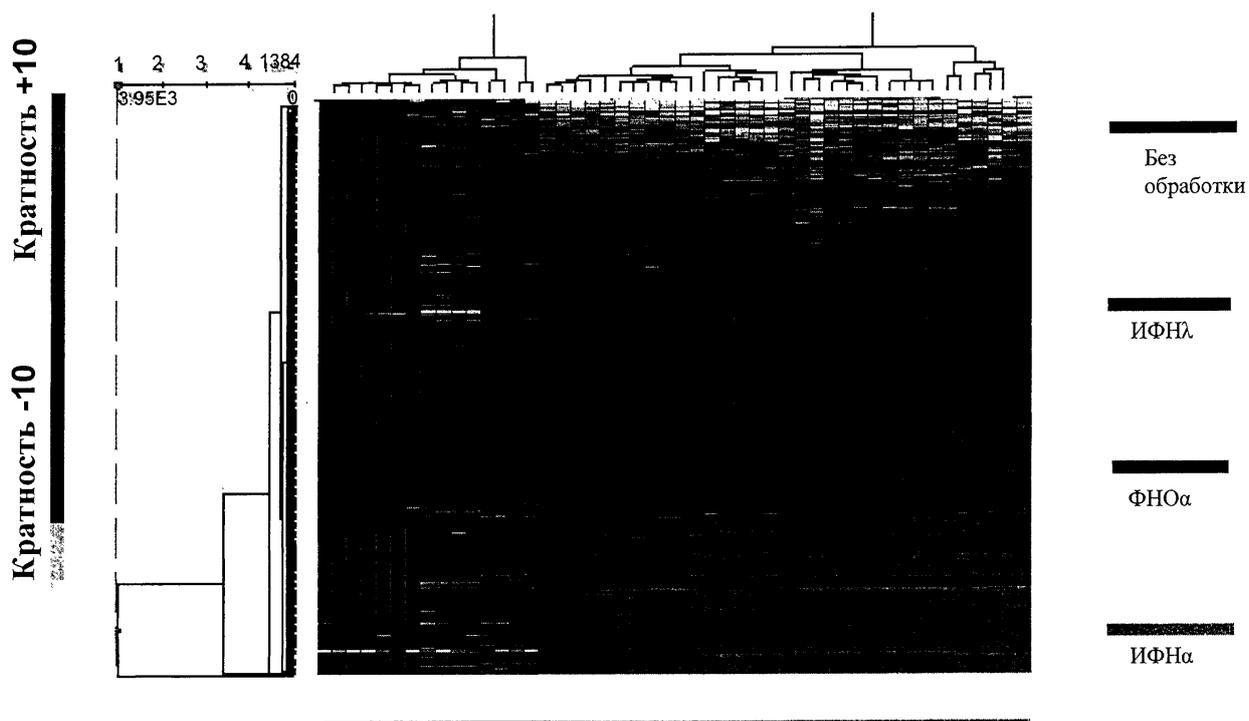
ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
647384	LOC647384	Область, содержащая клеточное деление	702,25	1	
4599	MX1	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1, интерферон-индуцируемый белок p78 (мышь)	773,75	2	0,418
9636	ISG15	ISG15 убикветин-подобный модификатор	866,375	3	0,355
91543	RSAD2	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	1234,875	4	0,400
5266	PI3	Ингибитор пептидазы 3, производное кожи (SKALP)	1284,375	5	0,324
1978	EIF4EBP1		1295,5	6	0,336
645238	LOC645238	Гипотетический белок LOC645238	1310,875	7	0,445
10410	IFITIA3	Интерферон-индуцированный трансмембранный	1404,125	8	0,312
55331	PHCA	Фитоцетамидаза, щелочная	1438	9	0,314
10964	IFI44L	Белок, родственный интерферон-индуцируемому белку 44	1458,25	10	0,449
646870	LOC646870	Гипотетический белок LOC646870	1478,125	11	0,332
51191	HERC5	hesc домен и RLD 5	1581,75	12	0,342
79796	ALG9	Аспарагин-связанный гликозил	1586	13	0,283
51101	C8orf70	Хромосома 8 открытая рамка считывания 70	1592,25	14	0,276
3434	IFIT1	Интерферон-индуцированный белок с тетраатрикопептидными повторами 1	1821,375	15	0,348
4938	OAS1	2',5'-олигоаденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	1918,5	16	0,268
1798	DPAGT1		2033,25	17	0,264
55072	RNF31		2033,375	18	0,271
10811	NOXA1		2052,875	19	0,291
5598	MAPK7		2130,5	20	0,227
55803	FAM46A		2131,125	21	0,229
80262	C16orf70	Хромосома 16 открытая рамка считывания 70	2150,9	22	0,259
653158	FLJ11903	Гипотетический белок FLJ11903	2215,25	23	0,423
11277	TREX1		2231	24	0,200
64121	RRAGC		2235,625	25	0,262
3692	ITGB4BP		2324,375	26	0,190

ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
6468	FBXW4		2327	27	0,213
9896	KIAA0274		2335,125	28	0,236
8536	CAMK1		2419,875	29	0,228
2769	GNA15		2448	30	0,233
146540	FLJ32130	Гипотетический белок FLJ32130	2448,25	31	0,288
2678	GGT1	Гамма-глутаматтрансфераза 1	2491,75	32	0,394
51253	MRPL37		2529,75	33	0,210
93343	LOC93343	Гипотетический белок BC011	2539,375	34	0,190
9973	CCS		2546	35	0,209
148022	TICAM1		2547,75	36	0,201
553115	PEF1		2556,125	37	0,204
4064	CD180	Молекула CD180	2561,875	38	0,210
7106	TSPAN4		2579,5	39	0,200
275	AMT		2580,375	40	0,297

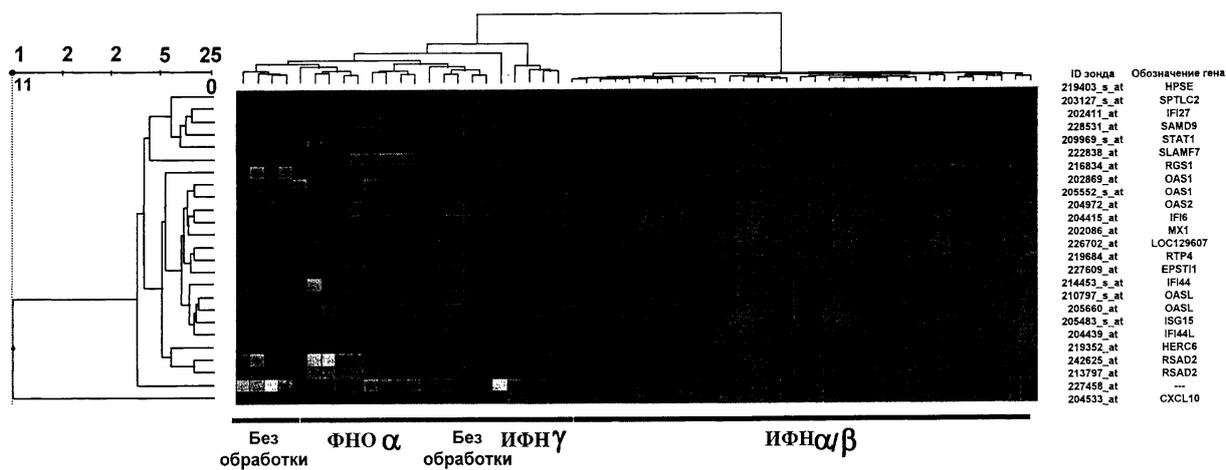
Фиг. 29Б

ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
45958	TMEM160	Трансмембранный белок 160	1131,125	1	0,428
55759	WDR12	Домен WD повтора 12	1161	2	0,417
84650	EBPL		1196,125	3	0,438
91978	C19orf20	Хромосома 19 открытая рамка считывания 20	1213,25	4	0,447
440	ASNS		1391	5	0,376
83707	TRPT1		1678	6	0,324
1178	CLC		1686,875	7	0,426
79612	NARG1L		1691,125	8	0,338
84524	ZC3H8		1698,25	9	0,343
60561	RINT1		1703,375	10	0,324
10572	SIVA		1763,875	11	0,328
2272	FHIT		1764,5	12	0,316
10207	INADL		1784,625	13	0,326
9790	BMS1L		1790,5	14	0,303
9533	POLR1C		1826,75	15	0,324
163087	ZNF383		1835,125	16	0,403
9657	IOCB1		1870,125	17	0,324
91949	COG7		1880	18	0,327
29922	NME7		1881,25	19	0,381
11266	DUSP12		1891,25	20	0,293
6119	RPA3		1940	21	0,323
257218	SHPRH		1953,25	22	0,360
93081	PR11-48416.3		1956,75	23	0,372
23155	CLCC1		1982	24	0,304
9014	TAF18		1999,125	25	0,363
55657	ZNF692		2045,5	26	0,306
55352	C17orf79	Хромосома 17 открытая рамка считывания 79	2051,375	27	0,311
84284	C1orf57	Хромосома 1 открытая рамка считывания 57	2059,625	28	0,296
ID гена	Обозначение гена	Описание	Средний генный разряд	Ген	Средний процент подавления
839	CASP6		2069,25	29	0,303
440498	LOC440498		2077,125	30	0,280
619435	C8orf61	Хромосома 8 открытая рамка считывания 61	2110,375	31	0,320
8464	SUPT3H		2126,875	32	0,364
199857	ALG14		2148	33	0,472
28642	TRAV39		2157,125	34	0,401
5189	PEX1		2158,625	35	0,297
130916	MTERFD2		2162,375	36	0,278
79921	TCEAL4		2205,75	37	0,285
928	CD9	Молекула CD9	2236,75	38	0,286
54344	DPM3		2276,375	39	0,326
54914	KIAA1797	KIAA1797	2277	40	0,271

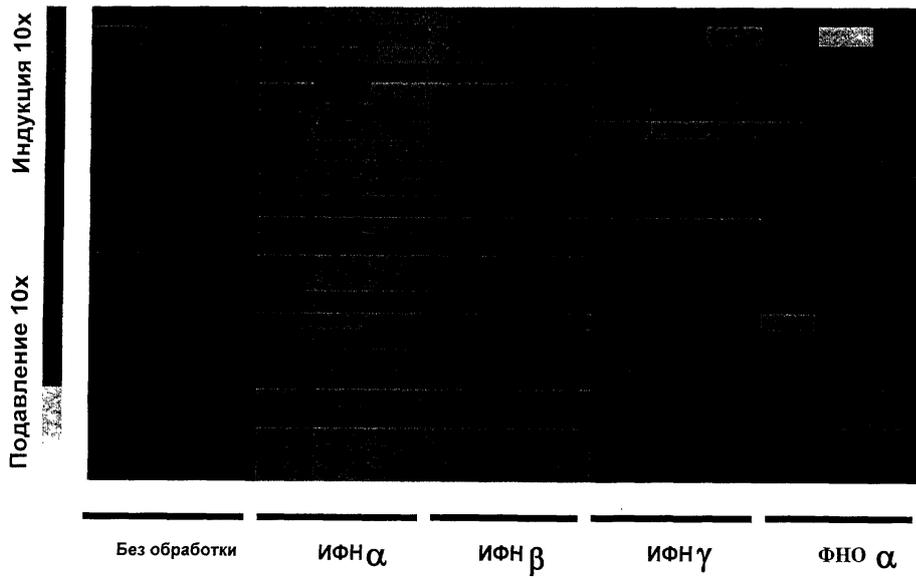
Фиг. 29В



Фиг. 30

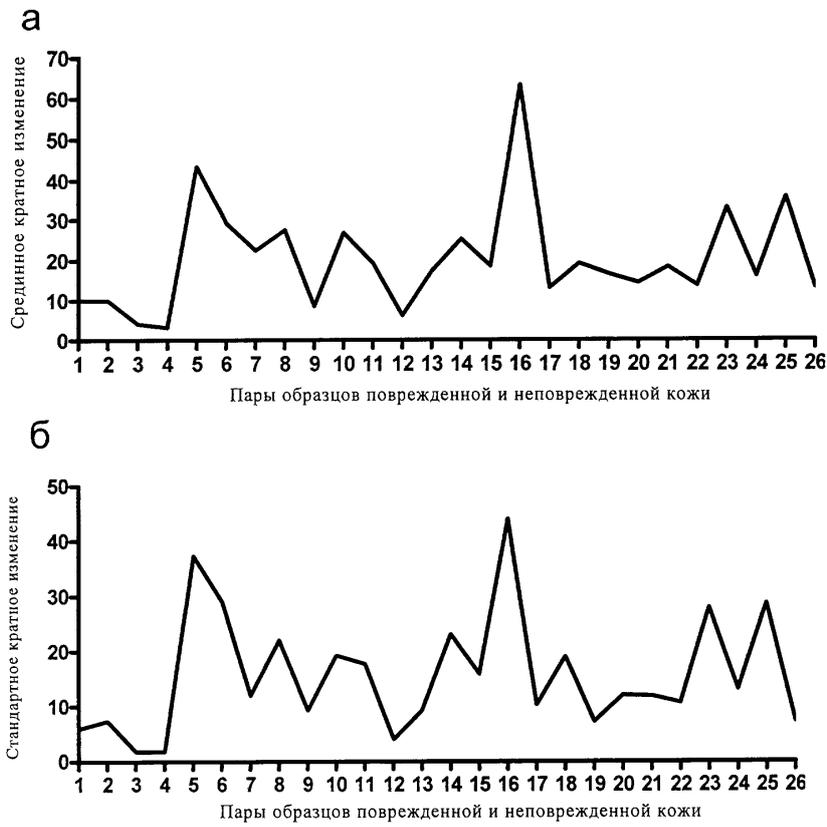


Фиг. 31А

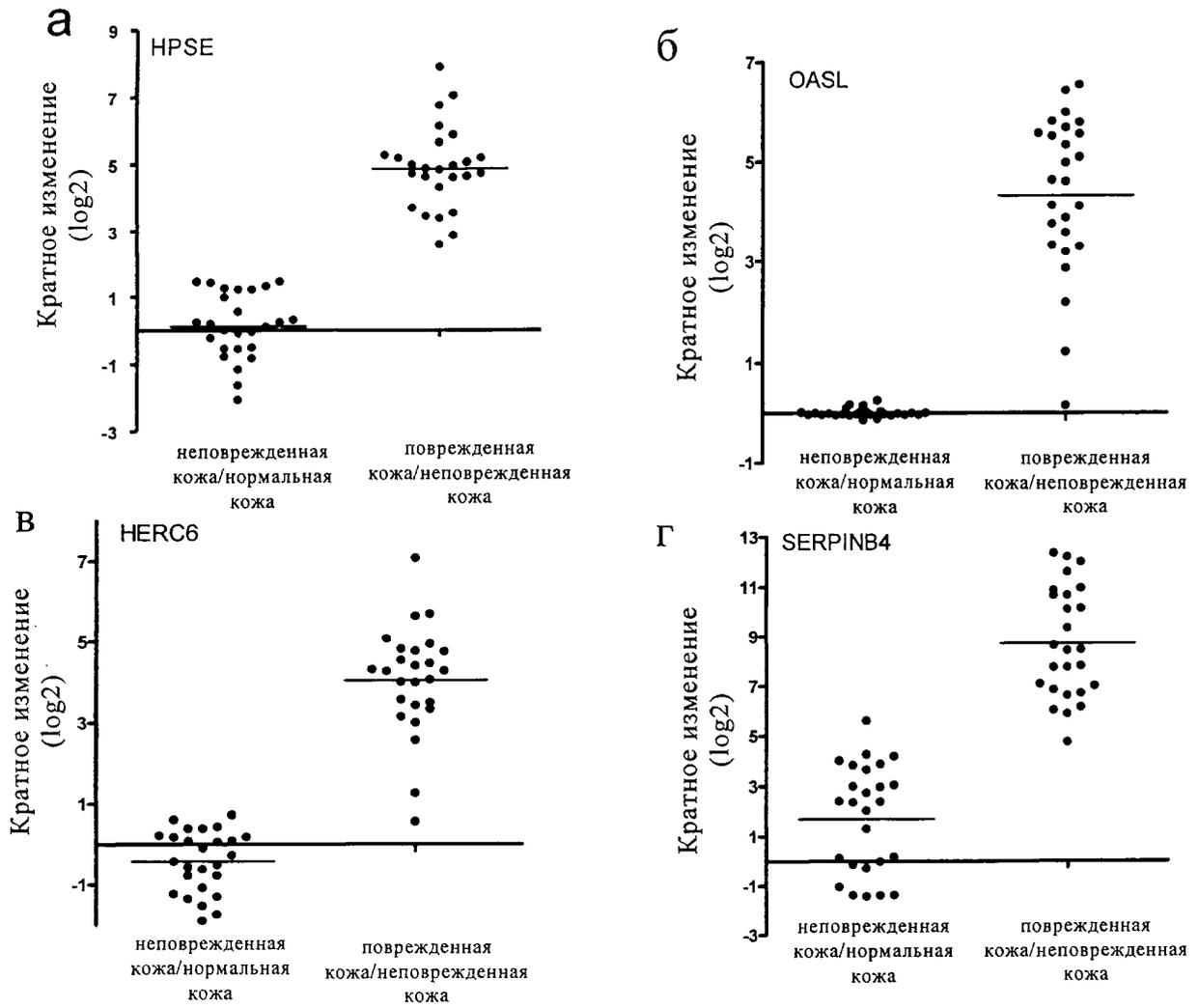


ID зонда	Обозначение гена
202086_at	MX1
202411_at	IFI27
202869_at	OAS1
203127_s_at	SPTLC2
204415_at	IFI6
204439_at	IFI44L
204533_at	CXCL10
204972_at	OAS2
205483_s_at	ISG15
205552_s_at	OAS1
205660_at	OASL
209969_s_at	STAT1
210797_s_at	OASL
213797_at	RSAD2
214453_s_at	IFI44
216834_at	RGS1
219352_at	HERC6
219403_s_at	HPSE
219684_at	RTP4
222838_at	SLAMF7
226702_at	LOC129607
227458_at	---
227609_at	EPST11
228531_at	SAMD9
242625_at	RSAD2

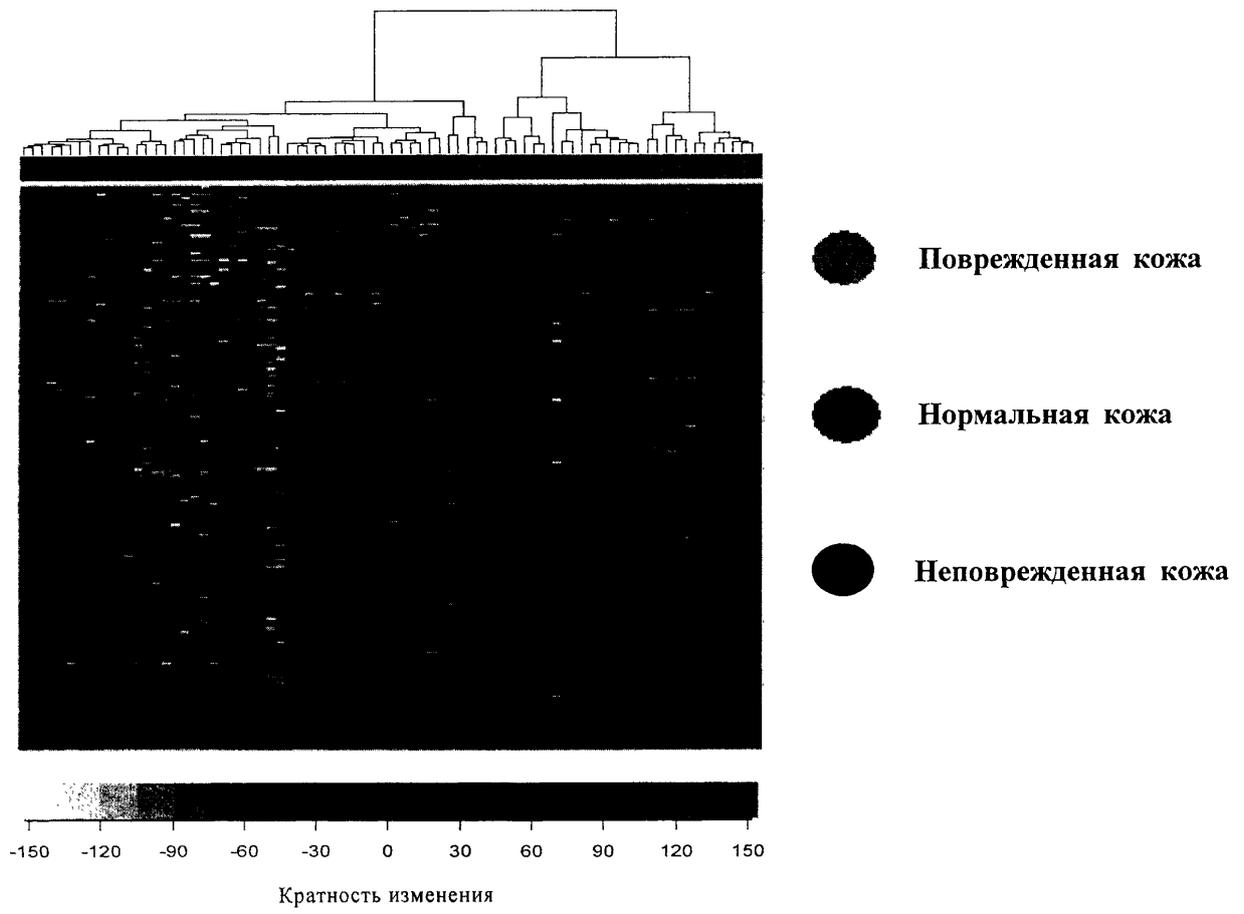
Фиг. 31Б



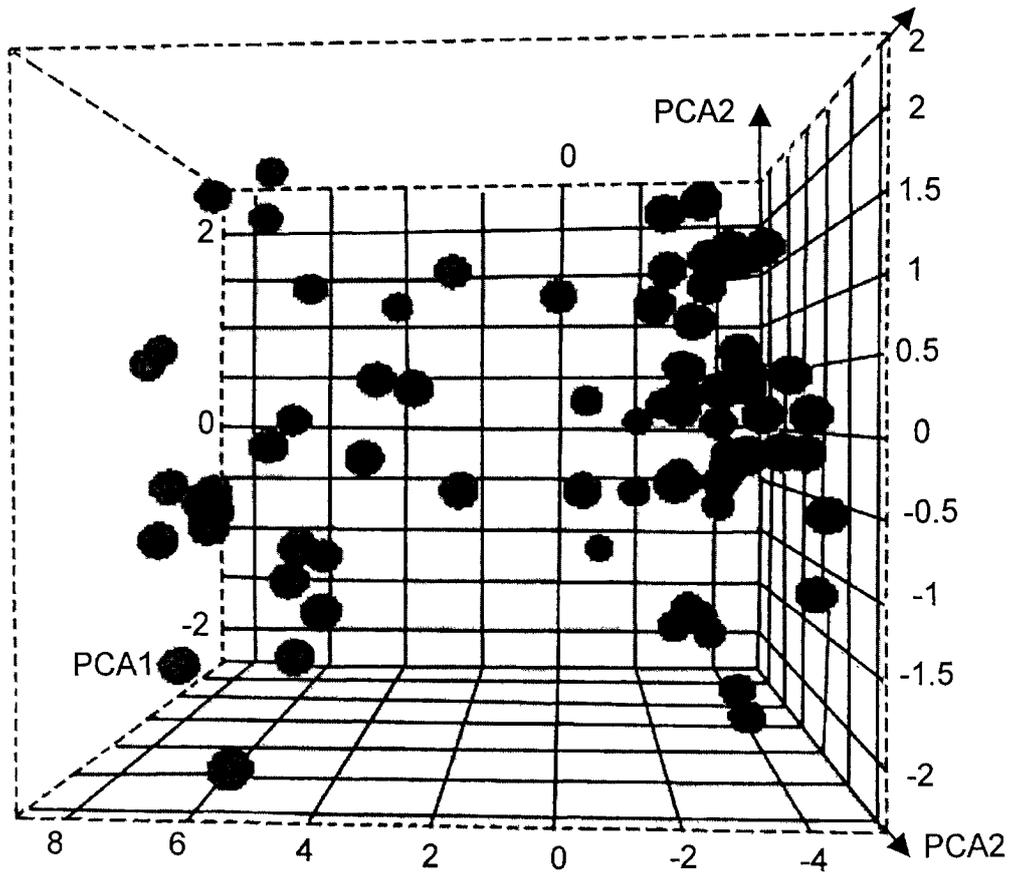
Фиг. 32



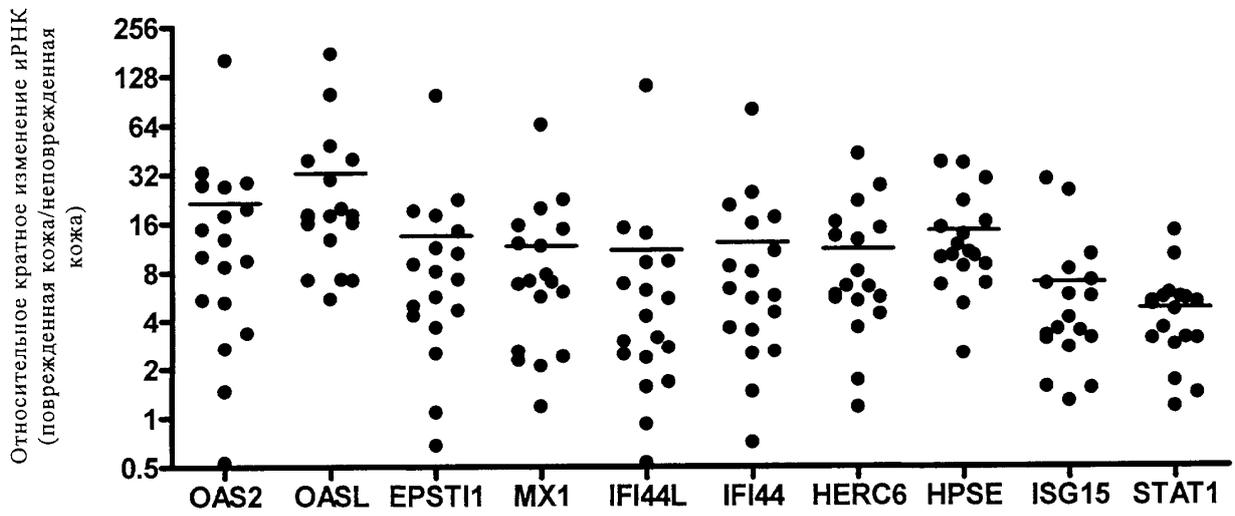
Фиг. 33



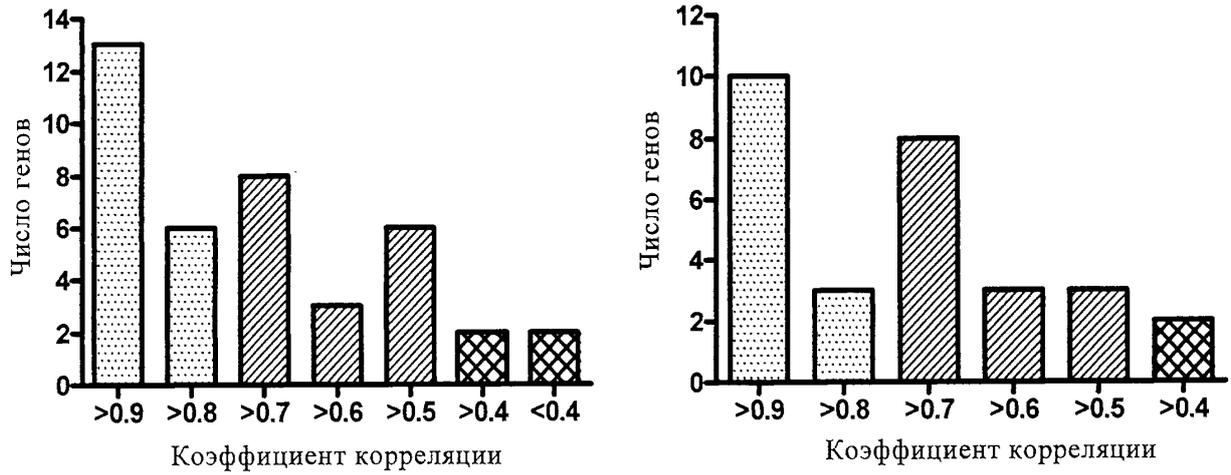
Фиг. 34А



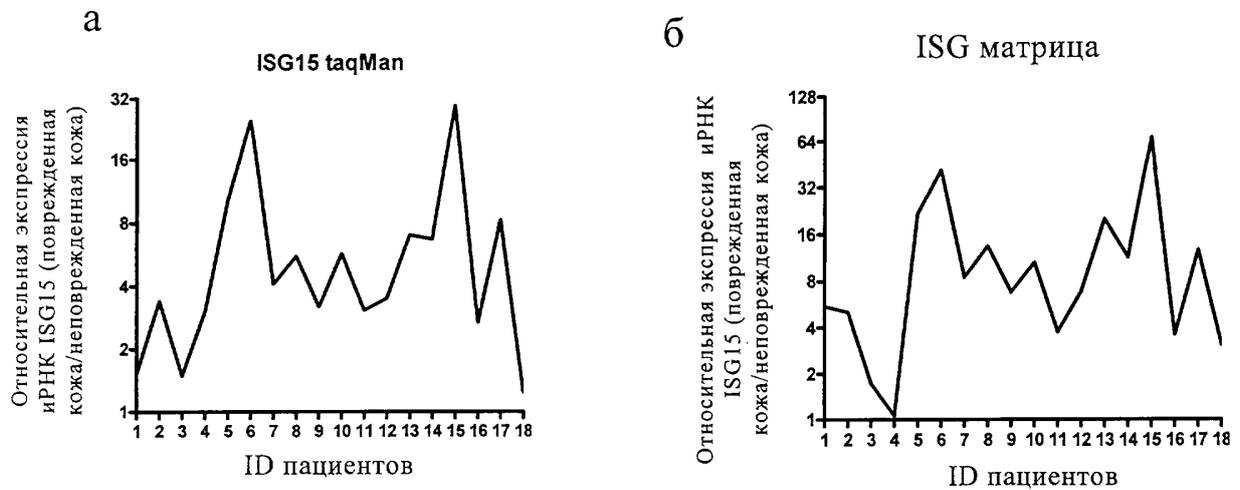
Фиг. 34Б



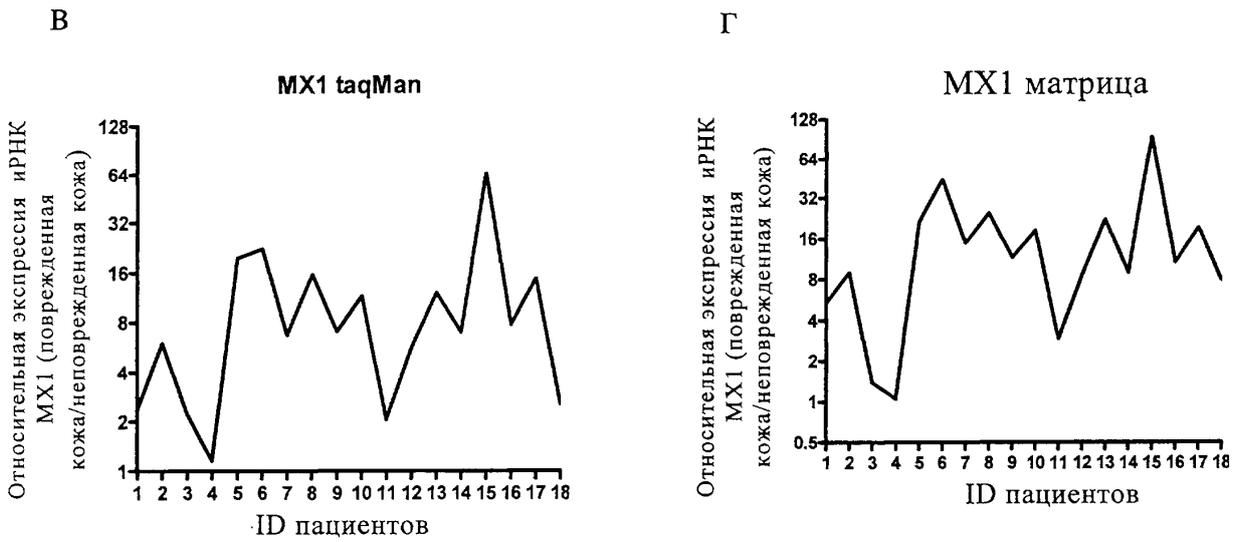
Фиг. 35



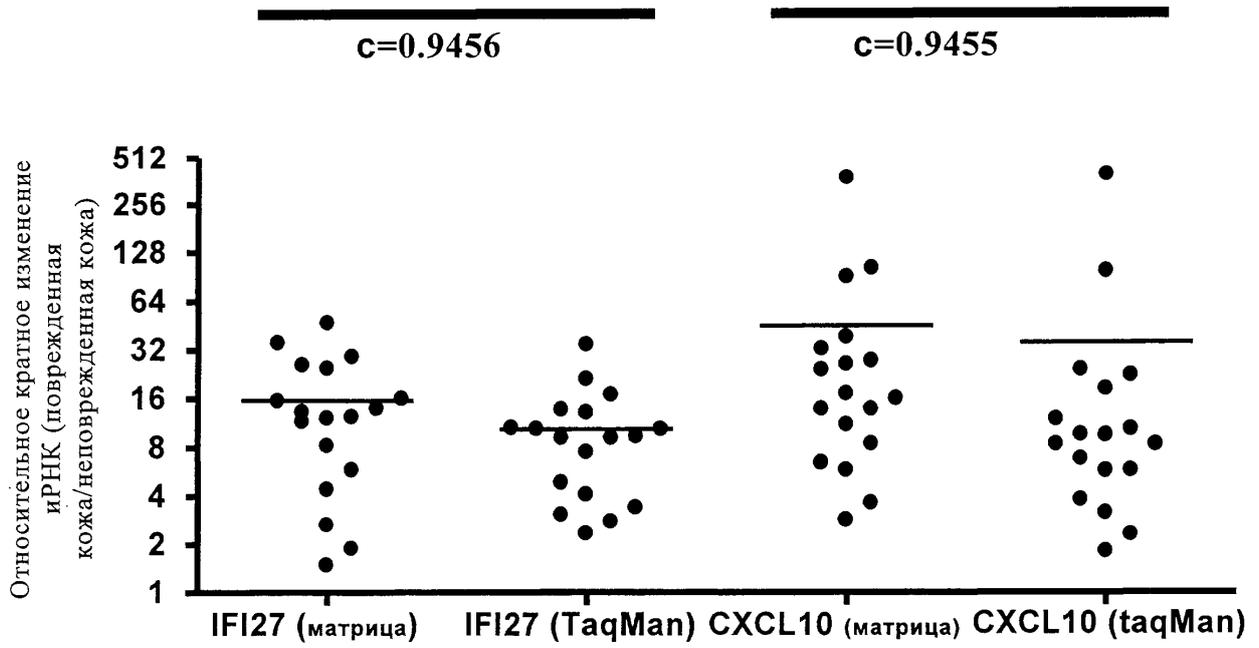
Фиг. 36



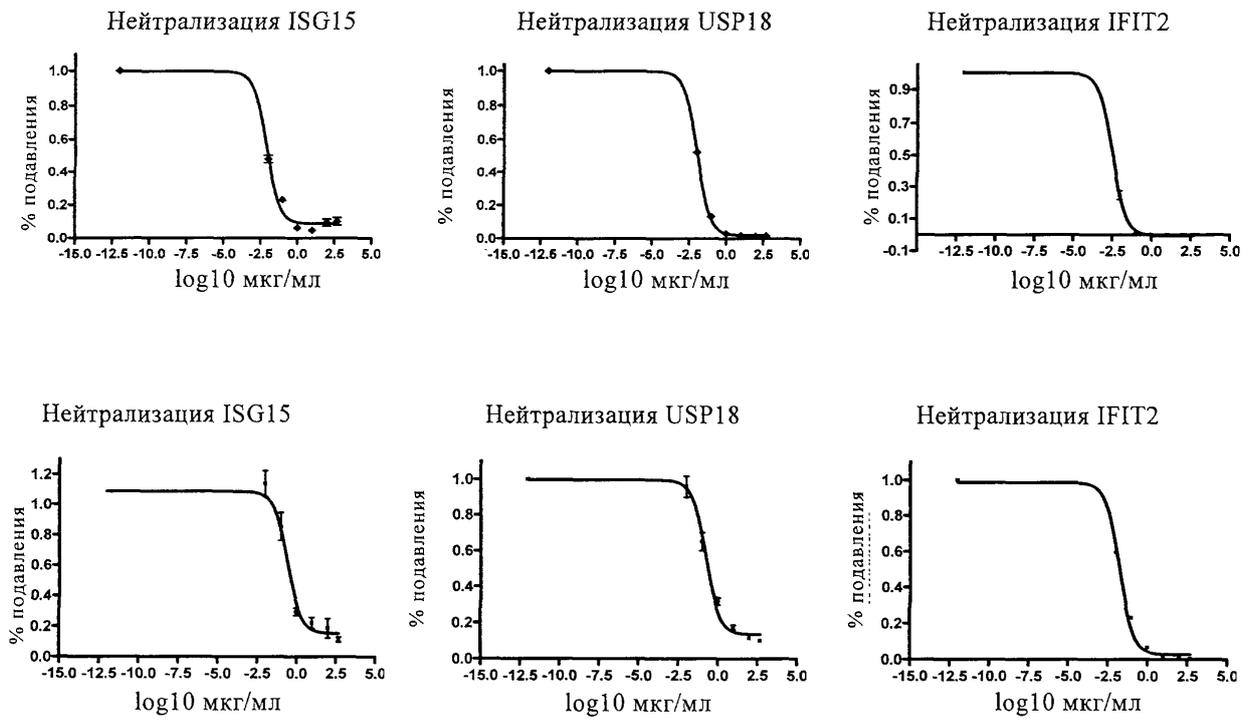
Фиг. 37



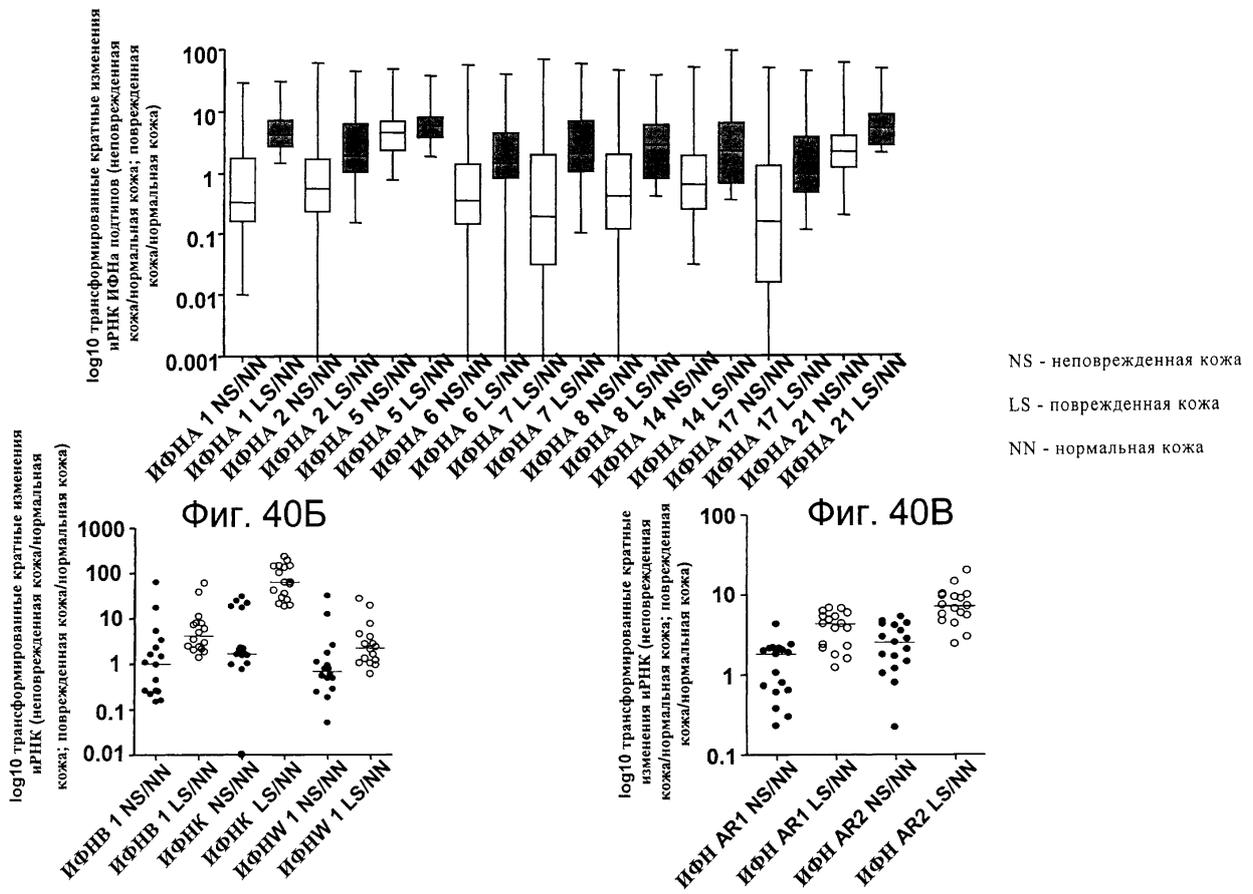
Фиг. 37



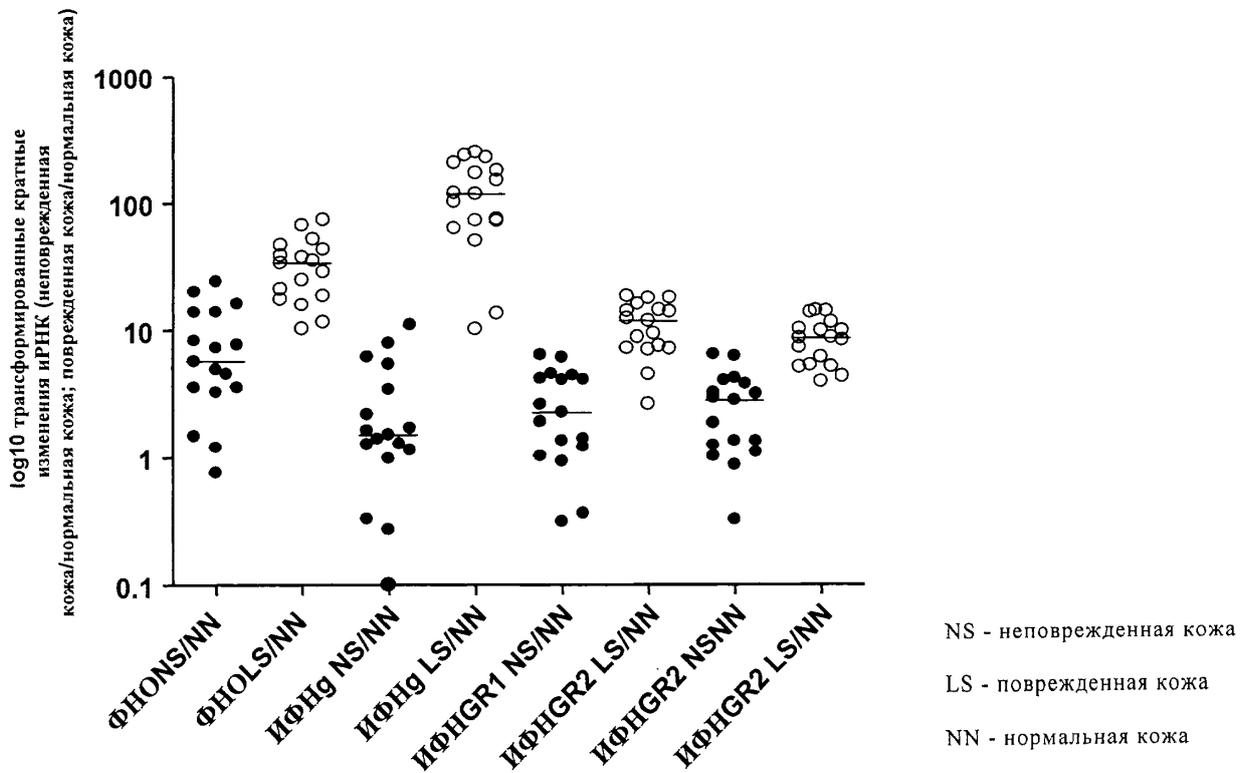
Фиг. 38



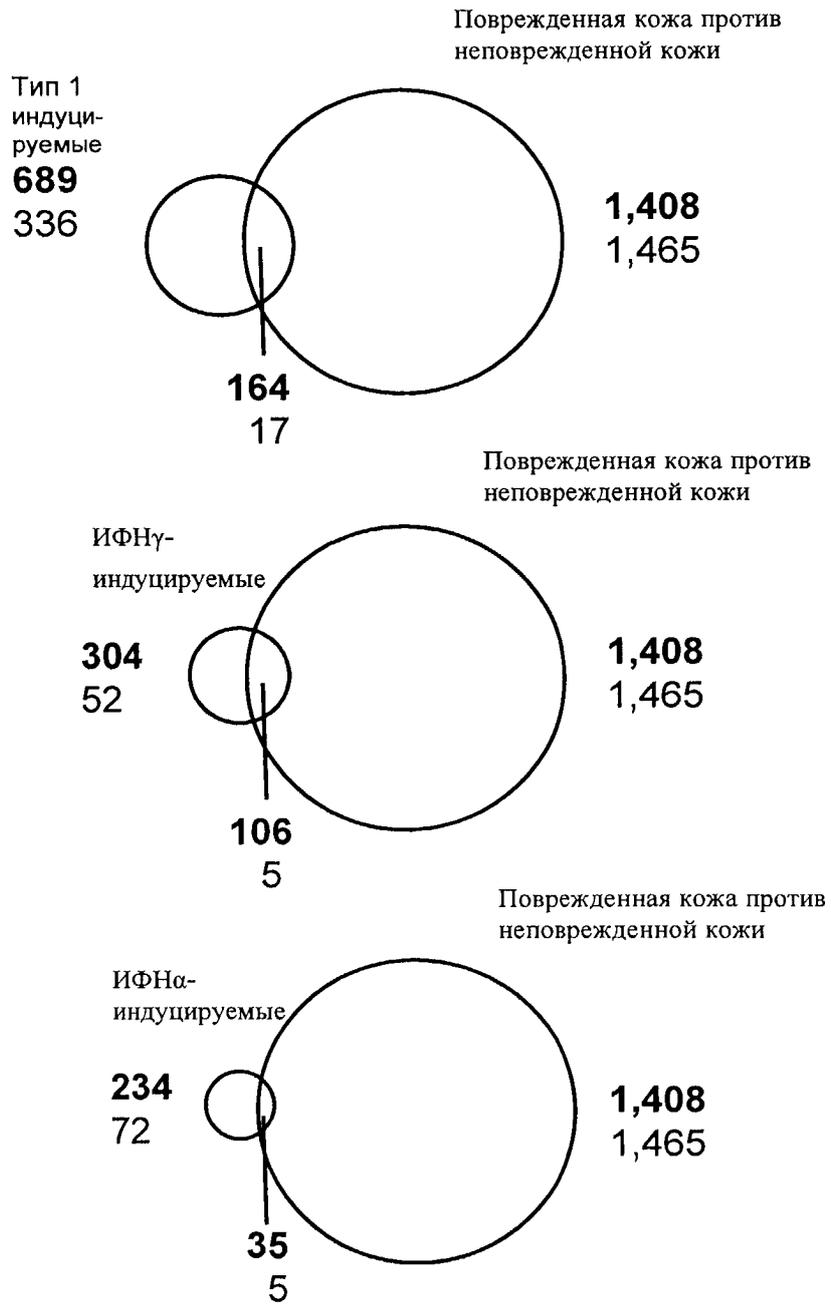
Фиг. 39



Фиг. 40А

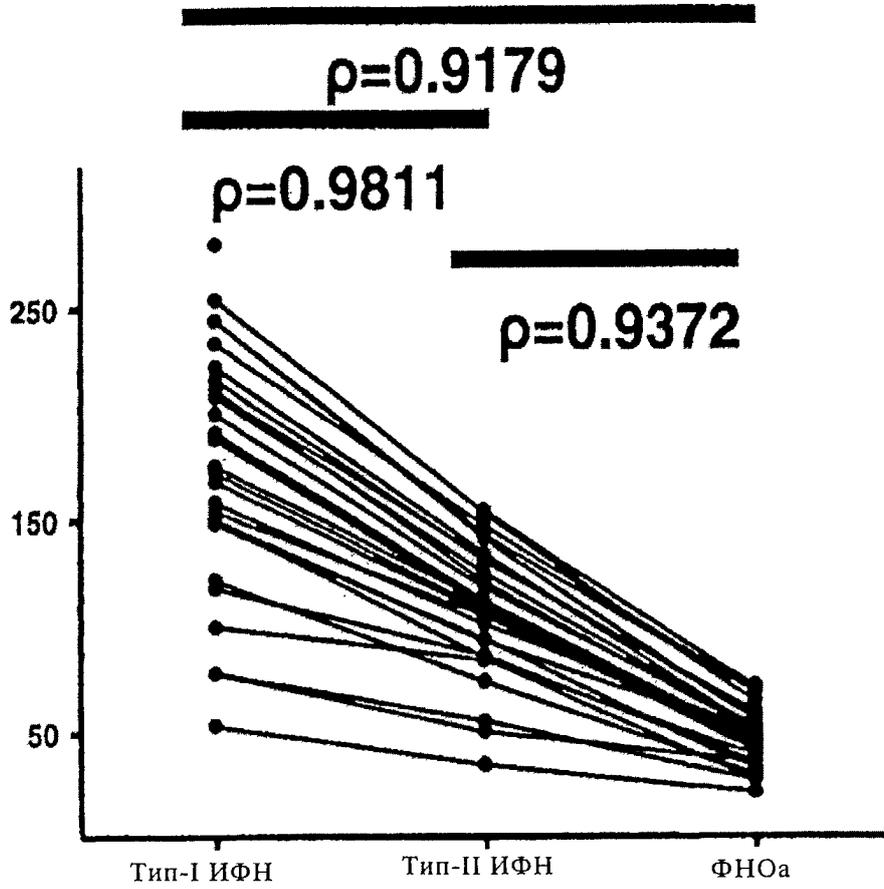


Фиг. 41



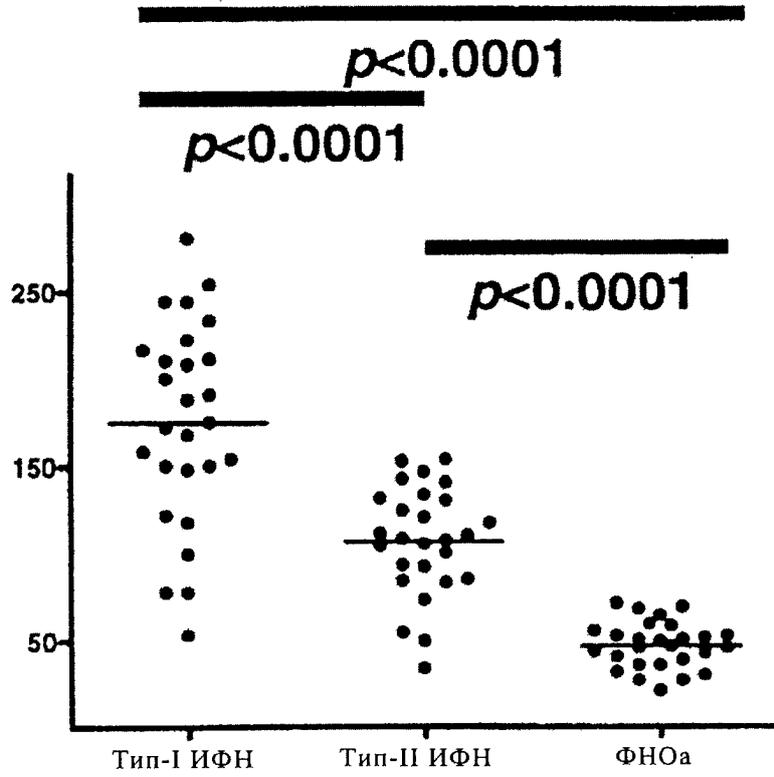
Фиг. 42

Число наборов зондов с повышенной регуляцией в парных образцах поврежденной кожи против неповрежденной кожи у больных псориазом

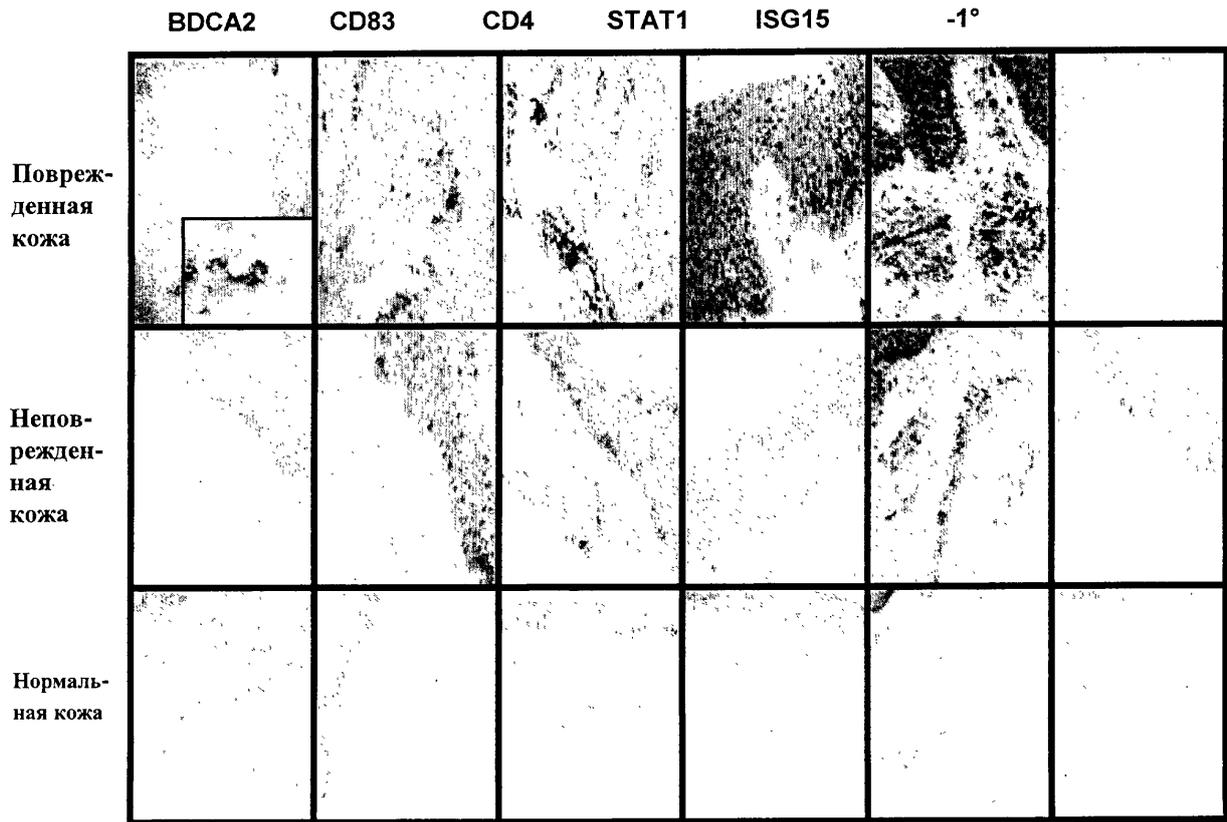


Фиг. 43А

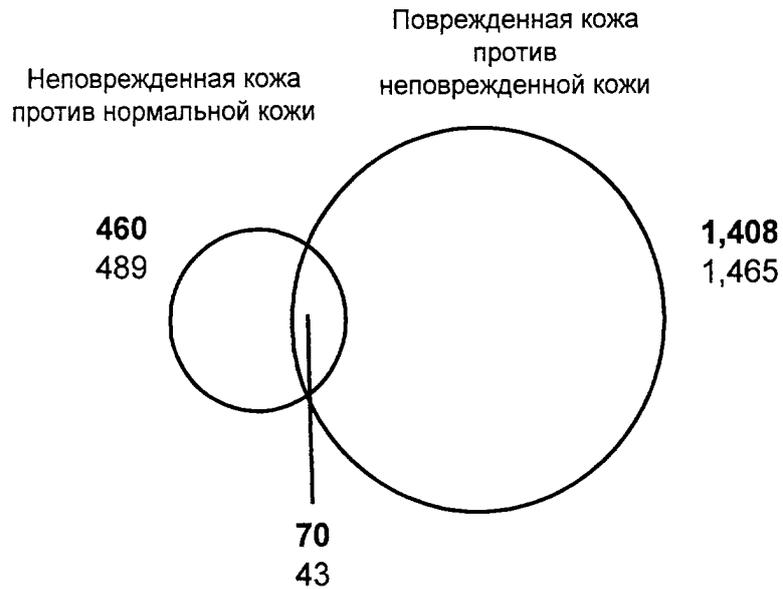
Число наборов зондов с повышенной регуляцией в парных образцах поврежденной кожи против неповрежденной кожи у больных псориазом



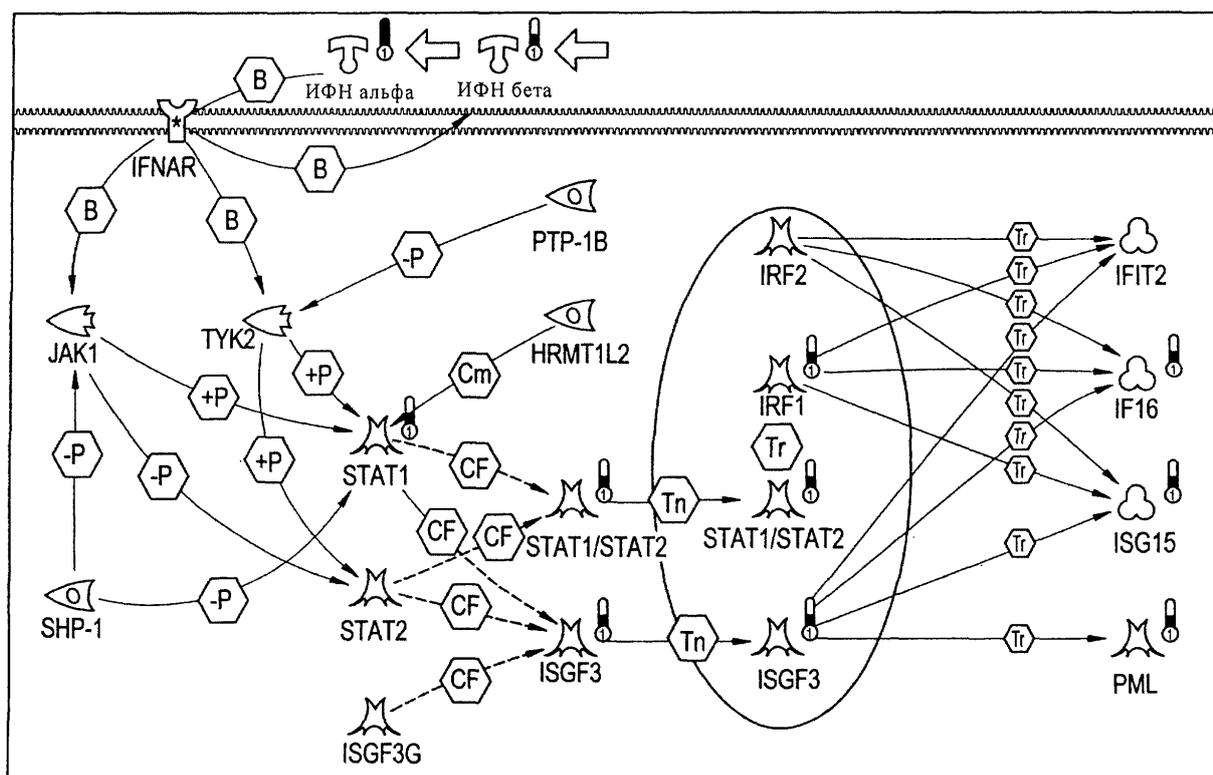
Фиг. 43Б



Фиг. 44



Фиг. 45



Фиг. 46

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина p	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
232170_at	Hs.442337	Белок 1, родственный S100 кальций-связывающему белку A7	S100A7L1	6,89E-26	8,219	2,18E-22	0,499	0,1377
211906_s_at	Hs.123035	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 4	SERPINB4	7,68E-22	8,143	2,48E-19	1,839	0,0407
207356_at	Hs.105924	Дефензин бета 4	DEFB4	1,87E-22	7,341	8,07E-20	2,520	0,0008
205513_at	Hs.2012	Транскобаламин I (витами B12-связывающий белок, семейство R-связывающих)	TCN1	5,88E-19	7,199	5,92E-17	-0,404	0,2047
41496_at	Hs.112341	Ингибитор пептидазы 3, производное кожи (SKALP)	PI3	7,04E-27	7,145	4,40E-23	-0,034	0,3749
203691_at	Hs.112341	Ингибитор пептидазы 3, производное кожи (SKALP)	PI3	1,23E-28	7,007	1,54E-24	-0,034	0,3725
210413_x_at	Hs.123035	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 4	SERPINB4	1,39E-25	6,974	2,89E-22	0,784	0,1153
205863_at	Hs.19413	S100 кальций-связывающий белок A12 (кальгранулин С)	S100A12	1,19E-19	6,960	1,69E-17	-0,206	0,0940
220664_at	Hs.592363	Низкомолекулярный обогащенный пролином белок 2С	SPRR2C	1,56E-23	6,797	1,08E-20	0,375	0,0494
209719_x_at	Hs.227948	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 3	SERPINB3	1,92E-24	6,346	2,00E-21	0,663	0,1296
209720	Hs.227948	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 3	SERPINB3	7,59E-26	6,238	2,16E-22	0,526	0,1611
203535_at	Hs.112405	S100 кальций-связывающий белок A9 (кальгранулин В)	S100A9	8,66E-26	6,114	2,16E-22	1,388	0,0515
202018_s_at	Hs.529517	Лактоотрансферин	LTF	8,25E-19	5,855	7,93E-17	-1,578	0,0279
212531_at	Hs.204238	Липокалин 2 (онкоген 24p3)	LCN2	8,09E-22	5,750	2,53E-19	-0,158	0,3075
206561_s_at	Hs.116724	Семейство 1 альдокеторедуктазы, представитель В10 (альдозоредуктаза)	AKR1B10	1,97E-22	5,450	8,20E-20	0,012	0,3825
208539_x_at	Hs.568239	Низкомолекулярный обогащенный пролином белок 2В	SPRR2B	7,44E-21	5,381	1,69E-18	0,967	0,0562
217388_s_at	Hs.470126	Кинурениназа (L-кинуренингидролаза)	KYNU	3,66E-25	5,354	5,07E-22	-0,654	0,0408
207367_at	Hs.147111	АТФаза, переносчик H+/K+, не	ATP12A	9,68E-17	5,349	4,38E-15	-0,461	0,0772

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина р	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
		связанный с желудком альфа-полипептид						
239430_at	Hs.546554	Семейство факторов роста типа инсулина, представитель 1	IGFL1	1,88E-21	5,165	5,33E-19	0,312	0,0827
219554_at	Hs.459284	Семейство Rh, представитель C	RHCG	2,83E-19	5,140	3,27E-17	-1,117	0,0164
213060_s_at	Hs.514840	Фермент типа хитиназы-3, 2	CHI3L2	5,57E-22	5,124	1,93E-19	-0,787	0,0788
204733_at	Hs.79361	Калликреин 6 (нейрозин, фермент)	KLK6	1,41E-13	4,853	1,93E-12	0,266	0,2357
220322_at	Hs.211238	Семейство интерлейкинов 1, представитель 9	IL1F9	8,01E-23	4,833	4,17E-20	0,639	0,1248
202859_x_at	Hs.624	Интерлейкин 8	IL8	2,14E-11	4,665	1,49E-10	-1,203	0,0347
224328_s_at	Hs.244349	Удаление ороговевших оболочек 3D	LCE3D	1,89E-15	4,630	5,21E-14	1,986	0,0024
219403_s_at	Hs.44227	Гепараназа	HPSE	2,85E-25	4,598	4,46E-22	0,226	0,2359
209800_at	-	Кератин 16 (очаговая неэпидермолитическая ладонно-подошвенная кератодема)	KRT16	1,23E-20	4,574	2,48E-18	0,167	0,3179
227735_s_at	Hs.298713	Хромосома 10, открытая рамка считывания 99	C10orf99	3,58E-14	4,487	5,88E-13	2,224	0,0003
207602_at	Hs.132195	Трансмембранная протеаза, сериновая 11D	TMPRSS11D	1,70E-14	4,477	3,17E-13	0,015	0,2305
210663_s_at	Hs.470126	Кинурениназа (L-кинуренингидролаза)	KYNU	2,52E-18	4,400	2,01E-16	-0,025	0,3548
204580_at	Hs.1695	Матриксная металлопептидаза 12 (эластаза макрофагов)	MMP12	2,31E-15	4,386	6,20E-14	-0,230	0,2662
227738_at	Hs.298713	Хромосома 10, открытая рамка считывания 99	C10orf99	6,16E-14	4,293	9,41E-13	2,371	0,0005
232074_at	Hs.332878	Сериновая протеаза 27	PRSS27	2,39E-17	4,207	1,39E-15	-0,021	0,2671
204972_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	3,52E-15	4,098	8,57E-14	0,096	0,2890
219795_at	Hs.522109	Семейство 6 растворимых носителей (переносчики аминокислот), представитель 14	SLC6A14	5,43E-18	4,096	1,82E-14	-0,832	0,0540
231033_at	Hs.557559	Полной длины инсерт кДНК клон Y140A07	-	2,88E-14	4,031	4,89E-13	-0,664	0,0283
250660_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL	9,22E-14	4,030	1,34E-12	0,029	0,2034
227609_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	3,10E-16	0,002	1,14E-14	-0,254	0,1080

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина р	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
205783_at	Hs.165296	Калликреин 13	KLK13	6,15E-17	3,973	3,06E-15	0,540	0,0784
227458_at	-	-	-	3,94E-15	3,859	9,31E-14	-0,591	0,0545
1555756_a_at	Hs.143929	C-тип-лектинового домена семейство 7, представитель A	CLEC7A	2,42E-21	3,858	6,57E-19	0,601	0,0800
219352_at	Hs.529317	hsc7 домен и RLD 6	HERC6	1,55E-17	3,842	9,49E-16	-0,480	0,0481
203915_at	Hs.77367	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 9	CXCL9	2,49E-12	3,840	2,27E-11	0,349	0,1207
204858_s_at	Hs.592212	Фактор роста 1 эндотелиальных клеток (производные тромбоцитов)	ECGF1	3,98E-16	3,815	1,41E-14	-0,711	0,0055
216834_at	Hs.75256	Регулятор передачи сигнала G-белка 1	RGS1	1,97E-19	3,809	2,47E-17	-5,269	0,0000
206134_at	Hs.521459	ADAM-подобный белок, decysin 1	ADAMDEC1	1,49E-13	3,762	2,02E-12	0,120	0,1082
218810_at	Hs.471918	Цинковый палец CCCH-типа содержащий 12A	ZC3H12A	3,22E-18	3,747	2,45E-16	-1,058	0,0243
232082_x_at	Hs.139322	Низкомолекулярный обогащенный пролином белок 3	SPRR3	8,43E-18	3,719	5,54E-18	1,014	0,0569
204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 10	CXCL10	2,35E-13	3,697	2,97E-14	0,338	0,1302
205476_at	Hs.75498	Лиганд хемокина 20 (мотив C-C)	CCL20	2,44E-15	3,644	6,43E-14	-1,908	0,0220
217315_s_at	Hs.165296	Калликреин 13	KLK13	6,30E-13	3,598	6,95E-16	0,137	0,1889
226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	3,09E-18	3,572	2,37E-16	-0,156	0,2650
218960_at	Hs.161985	Сериновая трансмембранная протеаза 4	TMPRSS4	2,74E-20	3,514	4,95E-18	-0,431	0,1301
223278_at	Hs.591234	Белок шелевидного соединения, бета 2, 26 кДа (коннексин 26)	GJB2	3,74E-20	3,506	6,34E-18	-0,224	0,2613
224209_s_at	Hs.494163	Гуаниндеаминаза	GDA	5,28E-12	3,481	4,38E-11	1,642	0,0016
205916_at	Hs.112408	S100 кальций-связывающий белок A7 (псориазин 1)	S100A7	1,41E-12	3,464	1,40E-11	2,093	0,0055
243754_at	Hs.633719	Транскрибированный локус	-	5,11E-13	3,448	5,78E-12	-0,065	0,1488
209772_s_at	Hs.632285	Молекула CD24	CD24	7,34E-18	3,438	4,90E-16	0,196	0,2614
202917_s_at	Hs.416073	S100 кальций-связывающий белок AB (кальгранулин A)	S100AB	1,13E-15	3,413	3,35E-14	1,540	0,0233
242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметнионин	RSAD2	1,19E-13	3,403	1,65E-12	-0,070	0,3131
211788_s_at	Hs.170835	Репарирующая экзонуклеаза с 3'-конца 2	TREX2	4,17E-13	3,394	4,89E-12	0,056	0,2290
211362_s_at	Hs.241407	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон B (овальбумин), представитель 13	SERPINF13	1,81E-16	3,392	7,21E-15	0,469	0,1004
214580_x_at	-	Кератин 6A	KRT6A	6,38E-17	3,380	3,16E-15	0,226	0,2746

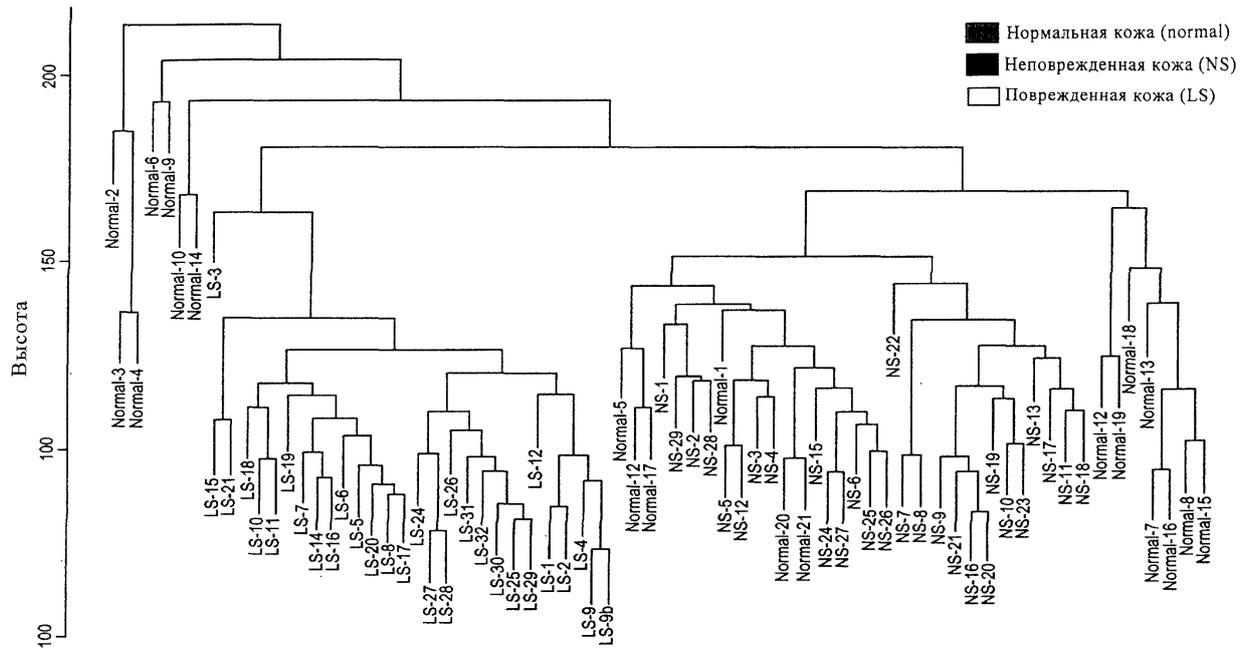
ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина p	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
204385_at	Hs.470126	Кинуруениназа (L-кинуруенингидролаза)	KYNU	3,91E-16	3,377	1,39E-14	-0,043	0,2611
214490_at	Hs.101674	Арилсульфатаза	ARSF	1,82E-19	3,367	2,37E-17	-0,535	0,0216
216258_s_at	Hs.241407	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 13	SERPINB13	2,63E-17	3,321	1,51E-15	0,706	0,0699
242271_at	Hs.164073	Семейство 26 растворимых носителей, представитель 9	SLC26A9	1,66E-19	3,311	2,21E-17	0,004	0,3849
206628_at	Hs.1964	Семейство 5 растворимых носителей (совместные переносчики натрия/ глюкозы), представитель 1	SLC5A1	3,38E-19	3,266	7,20E-17	-0,164	0,2564
210138_at	Hs.368733	Регулятор передачи сигнала G-белка 20	RGS20	3,70E-16	3,247	1,33E-14	0,527	0,0863
213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	5,47E-11	3,243	3,36E-10	0,004	0,3621
202086_at	Hs.517307	Устойчивость 1 к миксовирусу (вирусу гриппа)	MX1	1,92E-15	3,235	5,28E-14	0,050	0,3345
220658_s_at	Hs.434269	Белок типа рецептора арильного углевода ядерного переносчика 2	ARNTL2	5,87E-20	3,229	9,28E-18	0,291	0,1636
205552_s_at	Hs.524760	2',5'- олигоаденилат синтаза 1, 40/46 кДа	OAS1	7,58E-16	3,222	2,41E-14	0,328	0,1367

Фиг. 47А

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина p	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
210797_s_at	Hs.118633	Белок, подобный 2'-5'-олигоаденилат синтазе	OASL	3,23E-10	3,216	1,63E-09	0,005	0,3494
209125_at	-	Кетарин 6А	KRT6A	1,28E-16	3,209	5,42E-15	0,444	0,1622
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	2,77E-14	3,205	4,73E-13	0,120	0,3007
214549_x_at	Hs.46320	Низкомолекулярный обогащенный пролином белок 1А	SPRR1A	3,46E-13	3,204	4,18E-12	0,880	0,0579
210184_at	Hs.1051	Гранзим В	GZMB	4,50E-14	3,201	7,15E-13	-0,379	0,0324
202411_at	Hs.532634	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	4,08E-13	3,165	4,81E-12	-0,154	0,2688
221698_s_at	Hs.143929	C-тип-лектинового домена семейство 7, представитель А	CLEC7A	3,35E-20	3,163	5,81E-18	0,279	0,1921
202869_at	Hs.524760	2',5'- олигоаденилат синтаза 1, 40/46 кДа	OAS1	7,81E-16	3,150	2,47E-14	0,248	0,2140
209773_s_at	Hs.226390	Полипептид рибонуклеотидредуктазы M2	RRM2	5,02E-13	3,137	5,71E-12	0,922	0,0664
208650_s_at	Hs.375108	Молекула CD24	CD24	1,56E-20	3,122	3,04E-18	0,112	0,3046
217272_s_at	Hs.241407	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 13	SERPINB13	3,01E-23	3,092	1,88E-20	0,679	0,0780
228648_at	Hs.515079	Обогащенный лейцином альфа-2-гликопротеин 1	LRG1	1,90E-15	3,089	5,23E-14	-0,615	0,0959
205483_s_at	Hs.458485	ISG15 убиквитин-подобный модификатор	ISG15	2,77E-14	3,088	4,73E-13	-0,273	0,1101
32128_at	Hs.143961	Лиганд хемокина 18 (мотив C-C)	CCL18	8,19E-09	3,071	2,87E-08	-0,290	0,2388
206008_at	Hs.508950	Трансглутаминаза 1	TGM1	1,70E-19	3,068	2,24E-17	0,102	0,2976
209924_at	Hs.143961	Лиганд хемокина 18 (мотив C-C)	CCL18	3,59E-09	3,051	1,39E-08	-0,060	0,3611
220249_at	Hs.28673	Гиалуронглюкозаминидаза 4	HYAL4	1,07E-16	3,034	4,73E-15	0,141	0,1043
226698_at	Hs.591257	FCH и двойной SH3 домены 1	FCHSD1	9,34E-20	3,031	1,34E-17	0,809	0,0002
241994_at	Hs.250	Ксантиндегидрогеназа	XDH	5,96E-16	3,030	1,98E-14	0,217	0,2494
211381_s_at	Hs.241407	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 13	SERPINB13	7,42E-25	3,019	9,27E-22	0,322	0,1623

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Поврежденная кожа против неповрежденной			Неповрежденная кожа против нормальной	
				Величина p	Log2fc	Величина q	Log2fc	Величина q
205844_at	Hs.12114	Ванин 1	VNN1	7,58E-14	3,011	1,13E-12	0,085	0,2701
221107_at	Hs.272278	Холинэргический рецептор, риконтиновый, альфа 1	CHRNA9	5,31E-17	3,008	2,75E-15	0,262	0,0385
1554406_a_at	Hs.143929	C-тип-лектинового домена семейство 7, представитель А	CLEC7A	1,34E-22	2,999	5,96E-20	0,255	0,1288
220528_at	Hs.183856	Ванин 3	VNN3	2,69E-12	2,993	2,44E-11	0,006	0,3008
209969_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	8,40E-19	2,993	7,95E-17	0,199	0,2007
215223_s_at	Hs.487046	Супероксиддисмутаза 2, митохондриальная	SOD2	2,63E-19	2,991	3,13E-17	-1,089	0,0401
226218_at	Hs.362807	MRNA; кДНК DKFZp667P0610 (из клона DKFZp667P0610)	-	1,24E-14	2,989	2,45E-13	-0,860	0,0210

Фиг. 47Б



Фиг. 48

ID зонда	Unigene.ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
205660_at	Hs.118633	Фермент, родственный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL	9,22E-14	4,03	1,34E-12
227609_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	3,10E-16	4,002	1,14E-14
227458_at	---	---	---	3,94E-15	3,859	9,31E-14
203915_at	Hs.77367	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 9	CXCL9	2,49E-12	3,84	2,27E-11
204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 10	CXCL10	2,35E-13	3,697	2,97E-12
226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	3,09E-18	3,572	2,37E-16
242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметинин	RSAD2	1,19E-13	3,403	1,65E-12
213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметинин	RSAD2	5,47E-11	3,243	3,36E-10
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетазы 1, 40/46 кДа	OAS1	7,58E-16	3,222	2,41E-14
202869_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетазы 1, 40/46 кДа	OAS1	7,81E-16	3,15	2,47E-14
209969_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	8,40E-19	2,993	7,95E-17
222838_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	1,92E-18	2,659	1,60E-16
219684_at	Hs.433388	Рецепторный транспортный белок 4	RTP4	4,37E-12	2,649	3,73E-11
205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	5,57E-10	2,569	2,64E-09
237563_s_at	Hs.181156	Гипотетический белок LOC440731	LOC440731	6,99E-17	2,553	3,40E-15
AFFX-HUMISGF3A/M97935_MA_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	2,40E-11	2,525	1,64E-10
229450_at	---	---	---	4,33E-16	2,492	1,50E-14
222866_s_at	Hs.509966	Хромосома 14, открытая рамка считывания 58	C14orf58	1,45E-16	2,479	5,98E-15
208436_s_at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	1,71E-16	2,448	6,90E-15
AFFX-HUMISGF3A/M97935_S_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91 кДа	STAT1	4,88E-11	2,444	3,03E-10
204747_at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок c	IFIT3	6,58E-16	2,424	2,15E-14

ID зонда	Unigene.ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
		тетратрикопептидными повторами 3				
229390_at	Hs.381220	Гипотетический белок LOC441168	RP1-93H18.5	1,99E-13	2,4	2,59E-12
235276_at	---	---	---	7,67E-17	2,386	3,61E-15

Фиг. 49А

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
AFFX-HUMISGF3A/M97935_MB_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	9,17E-11	2,205	5,29E-10
207387_s_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	4,00E-15	2,16	9,38E-14
219716_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	3,45E-12	2,123	3,03E-11
202270_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	1,67E-15	2,113	4,67E-14
AFFX-HUMISGF3A/M97935_3_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	3,56E-19	2,11	3,93E-17
239979_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPST11	1,06E-16	2,091	4,73E-15
229625_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5	1,37E-10	2,074	7,52E-10
215977_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	1,03E-10	2,06	5,86E-10
228617_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	2,76E-13	2,045	3,41E-12
206513_at	Hs.281898	Отсутствует при меланоме 2	AIM2	6,42E-09	2,043	2,32E-08
220066_at	Hs.592072	Семейство каспазаредуктирующего агента, представитель 15	CARD15	7,29E-20	2,012	1,11E-17
218943_s_at	Hs.190622	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 58	DDX58	1,97E-11	2	1,39E-10
228964_at	Hs.436023	PR домен-содержащий 1, с доменом ZNF	PRDM1	4,94E-14	1,999	7,73E-13
219386_s_at	Hs.438683	Семейство SLAM, представитель 8	SLAMF8	2,11E-11	1,934	1,47E-10
229391_s_at	Hs.381220	Гипотетический белок LOC441168	RP1-93H18.5	3,62E-11	1,932	2,34E-10
214838_at	---	SFT2 домен-содержащий 2	SFT2D2	5,17E-19	1,881	5,30E-17
206133_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	8,74E-11	1,881	5,08E-10
231769_at	Hs.464419	F-box белок 6	FBXO6	2,38E-15	1,861	6,34E-14
238725_at	---	---	---	3,13E-15	1,842	7,84E-14
242234_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	1,70E-10	1,823	9,14E-10
227697_at	Hs.527973	Супрессор передачи сигнала цитокина 3	SOCS3	7,71E-11	1,819	4,55E-10
201649_at	Hs.425777	Убиквитин-конъюгирующий фермент E2L 6	UBE2L6	1,06E-14	1,814	2,15E-13
202531_at	Hs.436061	Фактор регуляции активности интерферона 1	IRF1	1,04E-14	1,791	2,13E-13
214681_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	2,13E-13	1,789	2,75E-12
236422_at	Hs.131933	Гипотетический белок FLJ22662	FLJ22662	4,03E-08	1,774	1,18E-07
202269_x_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	5,81E-13	1,733	6,47E-12

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
215966_x_at	---	Псевдоген глицеринкиназы 3	GKP3	3,84E-12	1,732	3,33E-11
231577_s_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	9,15E-13	1,721	9,62E-12
228869_at	Hs.460777	Цитоплазматический посредник лиганда селектина 1	SLIC1	2,16E-13	1,717	2,78E-12

Фиг. 49Б

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
16598_s_at	Hs.303649	Лиганд хемокина 2 (мотив C-C)	CCL2	1,94E-07	1,711	4,80E-07
223502_s_at	Hs.525157	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 13b	TNFSF13B	7,02E-06	1,706	1,18E-05
204057_at	Hs.137427	Фактор регуляции активности интерферона 8	IRF8	7,30E-10	1,705	3,37E-09
217167_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	6,00E-11	1,701	3,64E-10
209546_s_at	Hs.114309	Аполипопротеин L, 1	APOL1	3,98E-09	1,63	1,52E-08
220187_at	Hs.521008	Семейство STEAP, представитель 4	STEAP4	2,64E-07	1,603	6,34E-07
200629_at	Hs.497599	Триптофанил-ТРНК-синтетаза	WARS	1,75E-13	1,593	2,32E-12
200628_s_at	Hs.497599	Триптофанил-ТРНК-синтетаза	WARS	1,56E-10	1,582	8,48E-10
214038_at	Hs.271387	Лиганд хемокина 8 (мотив C-C)	CCL8	1,69E-07	1,569	4,25E-07
238581_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5	3,49E-09	1,564	1,35E-08
210029_at	Hs.840	Индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа	INDO	5,15E-07	1,531	1,15E-06
235157_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 14	PARP14	2,93E-08	1,519	8,92E-08
232375_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	6,86E-11	1,483	4,11E-10
216316_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK /// GKP3	2,02E-09	1,461	8,34E-09
202446_s_at	Hs.130759	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1	6,94E-13	1,435	7,55E-12
227807_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 9	PARP9	2,40E-11	1,422	1,64E-10
202687_s_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	3,17E-14	1,407	5,28E-13
202688_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	3,18E-15	1,363	7,91E-14
209762_x_at	Hs.145150	Белок SP110 ядрышка	SP110	9,20E-14	1,357	1,34E-12
214329_x_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	5,39E-14	1,336	8,39E-13
204166_at	Hs.408708	KIAA0963	KIAA0963	5,87E-14	1,325	9,02E-13
225987_at	Hs.521008	Семейство STEAP, представитель 4	STEAP4	3,56E-08	1,325	1,06E-07
225415_at	Hs.518201	Типа deltex 3 (<i>Drosophila</i>)	DTX3L	2,24E-16	1,299	8,67E-15
205992_s_at	Hs.168132	Интерлейкин 15	IL15	1,73E-08	1,285	5,61E-08
238025_at	Hs.119878	Белок, родственник домену киназы смешанного происхождения	MLKL	1,27E-16	1,274	5,40E-15

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
205220_at	Hs.458425	G белок-связанный рецептор 109B	GPR109B	8,30E-08	1,266	2,25E-07
227556_at	---	Белок, экспрессируемый в неметастазных клетках 7 (нуклеозиддифосфаткиназа)	NME7	3,38E-04	1,26	3,74E-04
229723_at	Hs.529984	ГТФ-активирующий белок активации Т-клеток	TAGAP	1,16E-07	1,243	3,02E-07
1557236_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	2,29E-09	1,24	9,29E-09

Фиг. 49B

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
208012_x_at	Hs.145150	Белок SP110 ядрышка	SP110	2,18E-13	1,234	2,79E-12
209417_s_at	Hs.632258	Интерферон-индуцируемый белок 35	IFI35	5,68E-08	1,23	1,60E-07
226603_at	Hs.489118	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	1,53E-07	1,227	3,90E-07
205270_s_at	Hs.304475	Лимфоцитарный цитозольный белок 2 (SH2 домен-содержащий лейкоцитарный белок 76 кДа)	LCP2	1,23E-06	1,202	2,49E-06
1557116_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	7,14E-10	1,192	3,30E-09
204224_s_at	Hs.86724	ГТФциклогидролаза 1 (дора-обусловленная дистония)	GCH1	4,95E-16	1,191	1,69E-14
206503_x_at	Hs.526464	Промиеоцитный лейкоз	PML	5,06E-11	1,184	3,14E-10
223434_at	---	Гуанилат связывающий белок 3	GBP3	4,41E-06	1,184	7,75E-06
211013_x_at	Hs.526464	Промиеоцитный лейкоз	PML	1,89E-11	1,172	1,34E-10
224701_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 14	PARP14	5,35E-09	1,159	1,98E-08
238439_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22	1,01E-08	1,15	3,45E-08
208934_s_at	Hs.4082	Лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 8 (галектин 8)	LGALS8	5,87E-12	1,147	4,83E-11
228899_at	Hs.146806	Куллин 1	CUL1	1,68E-17	1,138	1,02E-15
228607_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	9,30E-10	1,133	4,19E-09
219253_at	Hs.376722	Семейство с последовательностью, близкой 11, представитель В	FAM11B	1,28E-10	1,123	7,09E-10
210001_s_at	Hs.50640	Супрессор передачи сигнала цитокина 1	SOCS1	7,53E-08	1,108	2,06E-07
239196_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22	4,12E-11	1,103	2,61E-10
219863_at	Hs.26663	hsc7 домен и RLD 5	HERC5	6,50E-11	1,102	3,92E-10
207181_s_at	Hs.9216	Каспаза 7, апоптоз-связанная цистеиновая пептидаза	CASP7	6,40E-14	1,093	9,73E-13
230036_at	Hs.489118	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	2,77E-06	1,075	5,13E-06
1552485_at	Hs.410388	Бета-лактамаза	LACTB	1,83E-10	1,075	9,76E-10
219806_s_at	---	Хромосома 11, открытая рамка считывания 75	C11orf75	7,33E-09	1,069	2,61E-08
208966_x_at	---	Интерферон гамма-индуцируемый белок 16	IFI16	3,38E-14	1,055	5,58E-13
1555464_at	Hs.163173	Интерферон индуцируемый с доменом C1 геликазы	IFIH1	7,78E-08	1,047	2,12E-07
219159_s_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	2,87E-09	1,023	1,14E-08

Фиг. 49Г

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина p	log2.fc	Величина q
41469_at	Hs.112341	Ингибитор пептидазы 3, производное кожи (SKALP)	PI3	7,04E-27	7,145	4,40E-23
203691_at	Hs.112341	Ингибитор пептидазы 3, производное кожи (SKALP)	PI3	1,23E-28	7,007	1,54E-24
217388_s_at	Hs.470126	Кинурениназа (L-кинуренингидролаза)	KYNU	3,66E-25	5,354	5,07E-22
227458_at	---	---	---	3,94E-15	3,859	9,31E-14
220330_s_at	Hs.570423	SAM домен, SH3 домен и сигналы ядерной локализации, 1	SAMSN1	1,95E-17	2,919	1,16E-15
223484_at	Hs.112242	Хромосома 15, открытая рамка считывания 48	C15orf48	5,70E-13	2,814	6,37E-12
222838_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	1,92E-18	2,659	1,60E-16
216841_s_at	Hs.487046	Супероксиддисмутаза 2, митохондриальная	SOD2	6,14E-18	2,417	4,26E-16
215977_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	1,03E-10	2,06	5,86E-10
231779_at	Hs.449207	Интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа 2	IRAK2	2,66E-18	1,981	2,07E-16
204702_s_at	Hs.404741	Подобный ядерному фактору (эритроидному деривату 2) 3	NFE2L3	2,09E-18	1,803	1,71E-16
202269_x_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	5,81E-13	1,733	6,47E-12
231577_s_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	9,15E-13	1,721	9,62E-12
201195_s_at	Hs.513797	Семейство растворимых носителей 7 (катионный аминокислотный переносчик, у+ система), представитель 5	SLC7A5	5,07E-10	1,61	2,43E-09
204440_at	Hs.484703	Молекула CD83	CD83	2,98E-13	1,554	3,64E-12
211661_x_at	---	Рецептор фактора активации тромбоцитов	PTAFR	1,51E-15	1,512	4,32E-14
203471_s_at	Hs.468840	Плекстрин	PLEK	9,93E-10	1,508	4,45E-09
204601_at	Hs.511839	Nedd4 связывающий белок 1	N4BP1	3,29E-17	1,406	1,83E-15
1555638_a_at	Hs.570423	SAM домен, SH3 домен и сигналы ядерной локализации, 1	SAMSN1	2,34E-07	1,26	5,69E-07
32069_at	Hs.511839	Nedd4 связывающий белок 1	N4BP1	1,46E-15	1,228	4,19E-14
230966_at	---	Интерлейкин 4-индуцируемый белок 1	IL4I1	1,06E-07	1,219	2,81E-07
204224_s_at	Hs.86724	ГТФциклогидролаза 1 (дора-обусловленная дистония)	GCH1	4,95E-16	1,191	1,69E-14
210538_s_at	Hs.127799	Бакуловиральный IAP повтор-содержащий 3	BIRC3	1,22E-07	1,169	3,17E-07

Фиг. 50A

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
51a12902_at	Hs.595540	SEC24-родственное семейство генов, представитель A (<i>S. cerevisiae</i>)	SEC24A	4,43E-16	1,151	1,52E-14
209037_s_at	Hs.523774	EH-домен содержащий белок 1	EHD1	3,61E-11	1,126	2,33E-10
205205_at	Hs.307905	Гомолог В v-rel ретикулоэндотелиоза вирусного онкогена, энхансер гена легкой цепи полипептида каппа в В-клетках 3 (вирус птиц)	RELB	1,17E-08	1,112	3,95E-08
231513_at	Hs.597550	Транскрибированный локус	---	1,60E-05	1,104	2,46E-05
200999_s_at	Hs.74368	Цитоскелет-ассоциированный белок 4	CKAP4	6,41E-18	1,096	4,38E-16
200998_s_at	Hs.74368	Цитоскелет-ассоциированный белок 4	CKAP4	3,95E-11	1,093	2,52E-10
205114_s_at	Hs.514107	Лиганд хемокина 3 (мотив С-С)	CCL3 /// CCL3L1 /// CCL3L3 /// LOC643930	3,67E-05	1,073	5,16E-05
226121_at	Hs.631760	Гипотетический белок MGC23280	MGC23280	7,86E-11	1,051	4,64E-10
203470_s_at	Hs.468840	Плекстрин	PLEK	3,31E-07	1,049	7,74E-07
1555464_at	Hs.163173	Интерферон индуцированный с доменом C1 геликазы	IFIH1	7,78E-08	1,047	2,12E-07
219159_s_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	2,87E-09	1,023	1,14E-08
201564_s_at	Hs.118400	Гомолог фасцина 1, актин-связывающий белок (<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>)	FSCN1	2,61E-08	1,013	8,03E-08

Фиг. 50Б

ID зонда	Unigene.ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
219403_s_at	Hs.44227	Гепаразаза	HPSE	2.85E-25	4.598	4.46E-22
204972_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	3.52E-15	4.098	8.57E-14
205660_at	Hs.118633	Фермент, родственный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL	9.22E-14	4.03	1.34E-12
227609_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	3.10E-16	4.002	1.14E-14
227458_at	---	---	---	3.94E-15	3.859	9.31E-14
219352_at	Hs.529317	hect домен и RLD 6	HERC6	1.55E-17	3.842	9.49E-16
216834_at	Hs.75256	Регулятор передачи сигнала G-белка 1	RGS1	1.97E-19	3.809	2.47E-17
204533_at	Hs.632586	Лиганд хемокина (мотив С-Х-С) 10	CXCL10	2.35E-13	3.697	2.97E-12
226702_at	Hs.7155	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	3.09E-18	3.572	2.37E-16
242625_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	1.19E-13	3.403	1.65E-12
213797_at	Hs.17518	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметионин	RSAD2	5.47E-11	3.243	3.36E-10
202086_at	Hs.517307	Устойчивость к миксовирусу (вирусу гриппа) 1	MX1	1.92E-15	3.235	5.28E-14
205552_s_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	7.58E-16	3.222	2.41E-14
210797_s_at	Hs.118633	Фермент, родственный 2'-5'-олигоденилат синтетазе	OASL	3.23E-10	3.216	1.63E-09
204439_at	Hs.389724	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	2.77E-14	3.205	4.73E-13
202411_at	Hs.532634	Интерферон альфа индуцируемый белок 27	IFI27	4.08E-13	3.165	4.81E-12
202869_at	Hs.524760	2',5'-олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	7.81E-16	3.15	2.47E-14
205483_s_at	Hs.458485	Убиквитин-подобный модификатор ISG15	ISG15	2.77E-14	3.088	4.73E-13
209969_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	8.40E-19	2.993	7.95E-17
228531_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9	1.99E-15	2.846	5.42E-14
204415_at	Hs.523847	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	1.72E-09	2.769	7.23E-09
214453_s_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	1.42E-13	2.679	1.94E-12
222838_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	1.92E-18	2.659	1.60E-16
219684_at	Hs.43388	Рецепторный транспортный белок 4	RTP4	4.37E-12	2.649	3.73E-11

Фиг. 51А

ID зонда	Unigene.ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
203127_s_at	Hs.435661	Сериновая пальмитилтрансфераза, субъединица длинной цепи основания 2	SPTLC2	1.33E-23	2.628	1.04E-20
205569_at	Hs.518448	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	5.57E-10	2.569	2.64E-09

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
219691_at	Hs.65641	Белок с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9	5,92E-15	2,559	1,30E-13
223220_s_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 9	PARP9	1,77E-17	2,553	1,08E-15
AFFX-HUMISGF3A/M97935_MA_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	2,40E-11	2,525	1,64E-10
212268_at	Hs.381167	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 1	SERPINB1	6,03E-17	2,51	3,02E-15
216202_s_at	Hs.435661	Серпиновая пальмитоилтрансфераза, субъединица длинной цепи основания 2	SPTLC2	5,17E-15	2,507	1,17E-13
229450_at	---	---	---	4,33E-16	2,492	1,50E-14
208436_s_at	Hs.166120	Фактор регуляции активности интерферона 7	IRF7	1,71E-16	2,448	6,90E-15
AFFX-HUMISGF3A/M97935_5_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	4,88E-11	2,444	3,03E-10
204747_at	Hs.47338	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	6,58E-16	2,424	2,15E-14
229390_at	Hs.381220	Гипотетический белок LOC441168	RP1-93H18.5	1,99E-13	2,4	2,59E-12
218400_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	1,32E-15	2,397	3,83E-14
235276_at	---	---	---	7,67E-17	2,386	3,61E-15
203153_at	Hs.20315	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	1,61E-11	2,351	1,17E-10
210873_x_at	Hs.348983	Типа аполипротеина В иРНК корректирующего фермента, каталитического полипептида 3А	APOBEC3A	4,69E-08	2,348	1,35E-07
204698_at	Hs.459265	Простимулированный интерфероном ген экзонуклеазы 20 кДа	ISG20	1,05E-13	2,337	1,50E-12
232666_at	Hs.528634	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100 кДа	OAS3	7,60E-11	2,236	4,50E-10
222881_at	Hs.44227	Гепапараза	HPSE	7,17E-17	2,23	3,47E-15
205241_at	Hs.567405	SCO цитохром оксидазы недостаточный гомолог 2 (дрожжи)	SCO2	1,37E-19	2,208	1,90E-17
AFFX-HUMISGF3A/M97935_MB_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	9,17E-11	2,205	5,29E-10
206553_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	2,60E-10	2,183	1,34E-09
207387_s_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	4,00E-15	2,16	9,38E-14

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
219716_at	Hs.257352	Аполипротеин L, 6	APOL6	3,45E-12	2,123	3,03E-11
202270_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	1,67E-15	2,113	4,67E-14
AFFX-HUMISGF3A/M97935_3_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	3,56E-19	2,11	3,93E-17
239979_at	Hs.546467	Эпителиально-стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	1,06E-16	2,091	4,73E-15

Фиг. 51Б

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
229625_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5	1,37E-10	2,074	7,52E-10
215977_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	1,03E-10	2,06	5,86E-10
228617_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	2,76E-13	2,045	3,41E-12
206513_at	Hs.281898	Отсутствует при меланоме 2	AIM2	6,42E-09	2,043	2,32E-08
228152_s_at	Hs.535011	Гипотетический белок FLJ31033	FLJ31033	2,23E-15	2,016	6,02E-14
218943_s_at	Hs.190622	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box полипептид 58	DDX58	1,97E-11	2	1,39E-10
214059_at	Hs.82316	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	1,00E-09	1,996	4,49E-09
200887_s_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	1,39E-18	1,987	1,21E-16
203148_s_at	Hs.575631	Белок 14, содержащий трехраздельный мотив	TRIM14	1,61E-19	1,944	2,17E-17
213572_s_at	Hs.381167	Ингибитор серпиновой пептидазы, таксон В (овальбумин), представитель 1	SERPINB1	2,34E-14	1,934	4,13E-13
229391_s_at	Hs.381220	Гипотетический белок LOC441168	RP1-93H18.5	3,62E-11	1,932	2,34E-10
213293_s_at	Hs.501778	Белок 22, содержащий трехраздельный мотив	TRIM22	9,36E-14	1,892	1,36E-12
214838_at	---	SFT2 домен-содержащий 2	SFT2D2	5,17E-19	1,881	5,30E-17
206133_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	8,74E-11	1,881	5,08E-10
231769_at	Hs.464419	F-box белок 6	FBXO6	2,38E-15	1,861	6,34E-14
238725_at	---	---	---	3,13E-15	1,842	7,84E-14
242234_at	Hs.441975	XIAP-ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	1,70E-10	1,823	9,14E-10
227697_at	Hs.527973	Супрессор передачи сигнала цитокина 3	SOCS3	7,71E-11	1,819	4,55E-10
206632_s_at	Hs.226307	Типа аполипротеина В иРНК корректирующего фермента, каталитического полипептида 3В	APOBEC3B	1,76E-10	1,815	9,42E-10
201649_at	Hs.425777	Убиквитин-контюгирующий фермент E2L 6	UBE2L6	1,06E-14	1,814	2,15E-13
204702_s_at	Hs.404741	Подобный ядерному фактору (эритроидному деривату 2) 3	NFE2L3	2,09E-18	1,803	1,71E-16
202531_at	Hs.436061	Фактор регуляции активности интерферона 1	IRF1	1,04E-14	1,791	2,13E-13
214681_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	2,13E-13	1,789	2,75E-12
204994_at	Hs.926	Устойчивость 2 к миксовирусу (вирусу гриппа) (мыши)	MX2	1,92E-09	1,75	7,99E-09
202269_x_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	5,81E-13	1,733	6,47E-12
215966_x_at	---	Псевдоген глицеринкиназы 3	GKP3	3,84E-12	1,732	3,33E-11

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
231577_s_at	Hs.62661	Гуанилат связывающий белок 1, интерферон-индуцируемый, 67кДа	GBP1	9,15E-13	1,721	9,62E-12
33304_at	Hs.459265	Простимулированный интерфероном ген экзонуклеазы 20 кДа	ISG20	2,38E-12	1,72	2,19E-11
207655_s_at	Hs.444049	В-клеточный линкер	BLNK	7,04E-16	1,712	2,28E-14

Фиг. 51В

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
216598_s_at	Hs.303649	Лиганд хемокина 2 (мотив C-C)	CCL2	1,94E-07	1,711	4,80E-07
223502_s_at	Hs.525157	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 13b	TNFSF13B	7,02E-06	1,706	1,18E-05
217167_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK	6,00E-11	1,701	3,64E-10
200923_at	Hs.514535	Лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 3 связывающий белок	LGALS3BP	3,70E-09	1,684	1,43E-08
219209_at	Hs.163173	Интерферон индуцированный с доменом C1 геликазы	IFIH1	1,45E-13	1,674	1,97E-12
228230_at	Hs.517180	Рецептор А, активируемый пролифератором пероксисом, взаимодействующего комплекса 285	PRIC285	3,34E-11	1,644	2,18E-10
209546_s_at	Hs.114309	Аполипопротеин L, 1	APOL1	3,98E-09	1,63	1,52E-08
200629_at	Hs.497599	Триптофанил-тРНК-синтетаза	WARS	1,75E-13	1,593	2,32E-12
218986_s_at	Hs.591710	Гипотетический белок FLJ20035	FLJ20035	3,44E-11	1,592	2,23E-10
200628_s_at	Hs.497599	Триптофанил-тРНК-синтетаза	WARS	1,56E-10	1,582	8,48E-10
214038_at	Hs.271387	Лиганд хемокина 8 (мотив C-C)	CCL8	1,69E-07	1,569	4,25E-07
238581_at	Hs.513726	Гуанилат-связывающий белок 5	GBP5	3,49E-09	1,564	1,35E-08
204205_at	---	Типа аполипопротеина В иРНК корректирующего фермента, каталитического полипептида 3G	APOBEC3G	1,10E-08	1,541	3,73E-08
210029_at	Hs.840	Индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназа	INDO	5,15E-07	1,531	1,15E-06
235157_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 14	PARP14	2,93E-08	1,519	8,92E-08
239648_at	Hs.101007	Белок DCN1, дефектный по cullin neddulation 1, домен содержащий 3 (<i>S. cerevisiae</i>)	DCUN1D3	2,96E-14	1,51	4,99E-13
223298_s_at	Hs.487933	5'-нуклеотидаза, пиозольная III	NT5C3	5,36E-16	1,497	1,81E-14
232375_at	Hs.565365	Переносчик сигнала и активатор транскрипции 1, 91кДа	STAT1	6,86E-11	1,483	4,11E-10
203964_at	Hs.54483	N-мус (b STAT) посредник	NMI	6,43E-19	1,47	6,37E-17
216316_x_at	Hs.1466	Глицеринкиназа	GK /// GKP3	2,02E-09	1,461	8,34E-09
219211_at	Hs.38260	Убиквитин-специфическая пептидаза 18	USP18	5,29E-08	1,45	1,51E-07
202779_s_at	Hs.396393	Убиквитин-конъюгирующий фермент E2S	UBE2S /// LOC651816	5,19E-08	1,442	1,48E-07
202446_s_at	Hs.130759	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1	6,94E-13	1,435	7,55E-12
202430_s_at	Hs.130759	Скрамблаза-1 фосфолипидов	PLSCR1	5,46E-13	1,427	6,14E-12

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
227807_at	Hs.518200	Семейство поли(АДФ-рибоза) полимеразы, представитель 9	PARP9	2,40E-11	1,422	1,64E-10
202687_s_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	3,17E-14	1,407	5,28E-13

Фиг. 51Г

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
204601_at	Hs.511839	Nedd4 связывающий белок 1	N4BP1	3.29E-17	1.406	1.83E-15
211122_s_at	Hs.632592	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 11	CXCL11	0.000205024	1.364	0.000241
202688_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	3.18E-15	1.363	7.91E-14
209762_x_at	Hs.145150	Белок SP110 ядрышка	SP110	9.20E-14	1.357	1.34E-12
214329_x_at	Hs.478275	Надсемейство фактора некроза опухоли (лиганда), представитель 10	TNFSF10	5.39E-14	1.336	8.39E-13
206999_at	Hs.479347	Рецептор интерлейкина 12, бета 2	IL12RB2	6.07E-11	1.333	3.68E-10
202087_s_at	Hs.418123	Катепсин L	CTSL	2.53E-11	1.332	1.72E-10
225415_at	Hs.518201	Типа deltex 3 (<i>Drosophila</i>)	DTX3L	2.24E-16	1.299	8.67E-15
205992_s_at	Hs.168132	Интерлейкин 15	IL15	1.73E-08	1.285	5.61E-08
204770_at	Hs.502	Переносчик 2, АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP)	TAP2	3.30E-07	1.281	7.71E-07
238025_at	Hs.119878	Белок, родственный домену киназы смешанного происхождения	MLKL	1.27E-16	1.274	5.40E-15
223501_at	---	---	---	1.05E-05	1.274	1.68E-05
204279_at	Hs.132682	Субъединица протеосомы (просомы), бета-тип, 9 (крупная многофункциональная пептидаза 2)	PSMB9	5.85E-06	1.267	9.98E-06
225344_at	Hs.171426	Коактиватор ядерного рецептора 7	NCOA7	5.66E-15	1.253	1.26E-13
229723_at	Hs.529984	ГТФ-активирующий белок активации Т-клеток	TAGAP	1.16E-07	1.243	3.02E-07
1557236_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	2.29E-09	1.24	9.29E-09
208012_x_at	Hs.145150	Белок SP110 ядрышка	SP110	2.18E-13	1.234	2.79E-12
209417_s_at	Hs.632258	Интерферон-индуцируемый белок 35	IFI35	5.68E-08	1.23	1.60E-07
226603_at	Hs.489118	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	1.53E-07	1.227	3.90E-07
230966_at	---	Интерлейкин 4-индуцированный белок 1	IL4I1	1.06E-07	1.219	2.81E-07
217995_at	Hs.511251	Фермент типа сульфидхинонредуктазы (дрожжи)	SQRDL	1.84E-20	1.213	3.52E-18
210163_at	Hs.632592	Лиганд хемокина (мотив C-X-C) 11	CXCL11	0.000158403	1.197	0.000191
1557116_at	Hs.257352	Аполипопротеин L, 6	APOL6	7.14E-10	1.192	3.30E-09
204224_s_at	Hs.86724	ГТФциклогидролаза 1 (дopa-обусловленная дистония)	GCH1	4.95E-16	1.191	1.69E-14
219759_at	Hs.591249	Лейкоцитарная аргинин-аминопептидаза	LRAP	0.002962889	1.189	0.002449
206503_x_at	Hs.526464	Промиелоцитарный лейкоз	PML	5.06E-11	1.184	3.14E-10

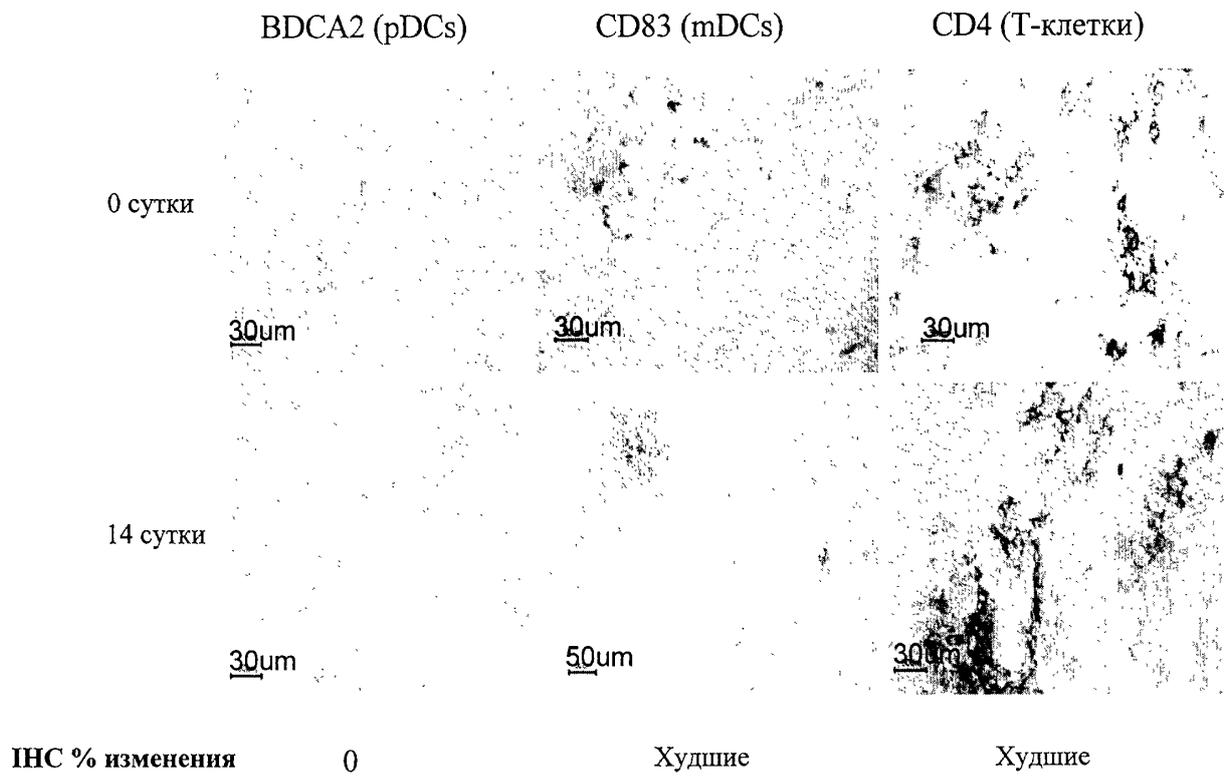
ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
223434_at	---	Гуанилат связывающий белок 3	GBP3	4.41E-06	1.184	7.75E-06
211013_x_at	Hs.526464	Промиелоцитарный лейкоз	PML	1.89E-11	1.172	1.34E-10
224701_at	Hs.583792	Семейство поли(АДФ-рибоза)полимеразы, представитель 14	PARP14	5.35E-09	1.159	1.98E-08

Фиг. 51Д

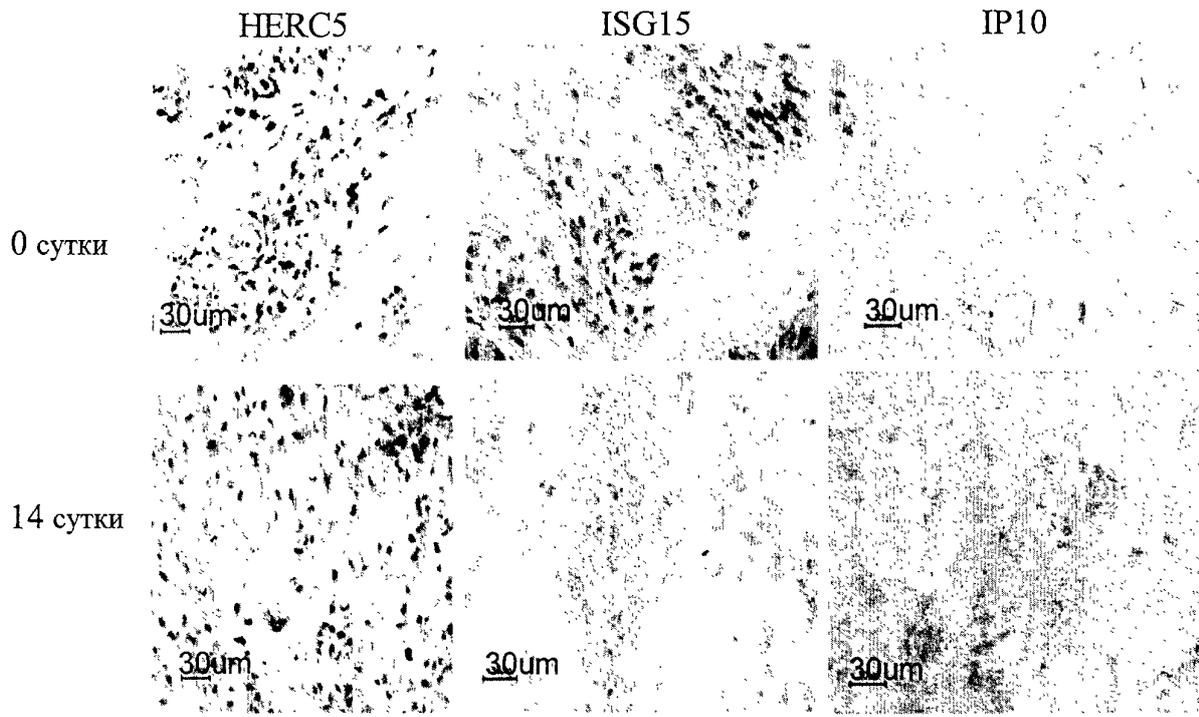
ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
238439_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22	1.01E-08	1.15	3.45E-08
206247_at	Hs.211580	Последовательность В, связанная с полипептидом класса I главного комплекса гистосовместимости	MICB	5.09E-08	1.148	1.46E-07
208934_s_at	Hs.4082	Лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 8 (галектин 8)	LGALS8	5.87E-12	1.147	4.83E-11
228607_at	Hs.414332	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	9.30E-10	1.133	4.19E-09
219253_at	Hs.376722	Семейство с последовательностью, близкой 11, представитель В	FAM11B	1.28E-10	1.123	7.09E-10
222262_s_at	Hs.29464	Этаноламинкиназа 1	ETNK1	1.69E-12	1.123	1.63E-11
214791_at	---	Гипотетический белок BC004921	LOC93349	3.31E-09	1.109	1.29E-08
225973_at	Hs.502	Переносчик 2, АТФ-связывающая кассета, подсемейство В (MDR/TAP)	TAP2	1.03E-10	1.108	5.86E-10
210001_s_at	Hs.50640	Супрессор передачи сигнала цитокина 1	SOCS1	7.53E-08	1.108	2.06E-07
239196_at	Hs.217484	Домен из 22 анкириновых повторов	ANKRD22	4.12E-11	1.103	2.61E-10
219863_at	Hs.26663	hест домен и RLD 5	HERC5	6.50E-11	1.102	3.92E-10
53720_at	---	Гипотетический белок FLJ11286	FLJ11286	4.01E-18	1.094	2.96E-16
207181_s_at	Hs.9216	Каспаза 7, апоптоз-связанная цистеиновая пептидаза	CASP7	6.40E-14	1.093	9.73E-13
219017_at	Hs.29464	Этаноламинкиназа 1	ETNK1	7.57E-12	1.085	6.02E-11
210732_s_at	Hs.4082	Лектин, галактозид-связывающий, растворимый, 8 (галектин 8)	LGALS8	1.57E-06	1.085	3.08E-06
214617_at	Hs.2200	Перфорин 1 (белок, формирующий поры)	PRF1	6.88E-11	1.081	4.12E-10
230036_at	Hs.489118	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	2.77E-06	1.075	5.13E-06
1552485_at	Hs.410388	Бета-лактамаза	LACTB	1.83E-10	1.075	9.76E-10
205114_s_at	Hs.514107	Лиганд хемокина 3 (мотив С-С)	CCL3 /// CCL3L1 /// CCL3L3 /// LOC643930	3.67E-05	1.073	5.16E-05
227868_at	Hs.532236	Гипотетический белок LOC154761	LOC154761	4.63E-11	1.061	2.89E-10
209795_at	Hs.208854	Молекула CD69	CD69	3.46E-06	1.058	6.24E-06

ID зонда	Unigene ID	Название гена	Обозначение гена	Величина р	log2.fc	Величина q
208966_x_at	---	Интерферон гамма-индуцируемый белок 16	IFI16	3.38E-14	1.055	5.58E-13
203147_s_at	Hs.575631	Белок 14, содержащий трехраздельный мотив	TRIM14	3.16E-08	1.055	9.55E-08
209310_s_at	Hs.138378	Каспаза 4, апоптоз-связанная цистеиновая пептидаза	CASP4	1.89E-14	1.052	3.46E-13
1555464_at	Hs.163173	Интерферон индуцированный с доменом C1 геликазы	IFIH1	7.78E-08	1.047	2.12E-07
230110_at	Hs.591446	Муколипин 2	MCOLN2	3.04E-07	1.03	7.16E-07
220941_s_at	Hs.293811	Хромосома 21, открытая рамка считывания 91	C21orf91	5.37E-07	1.025	1.19E-06
219159_s_at	Hs.517265	Представитель 7 семейства SLAM	SLAMF7	2.87E-09	1.023	1.14E-08
218429_s_at	---	Гипотетический белок FLJ11286	FLJ11286	4.50E-17	1.014	2.36E-15

Фиг. 51Е

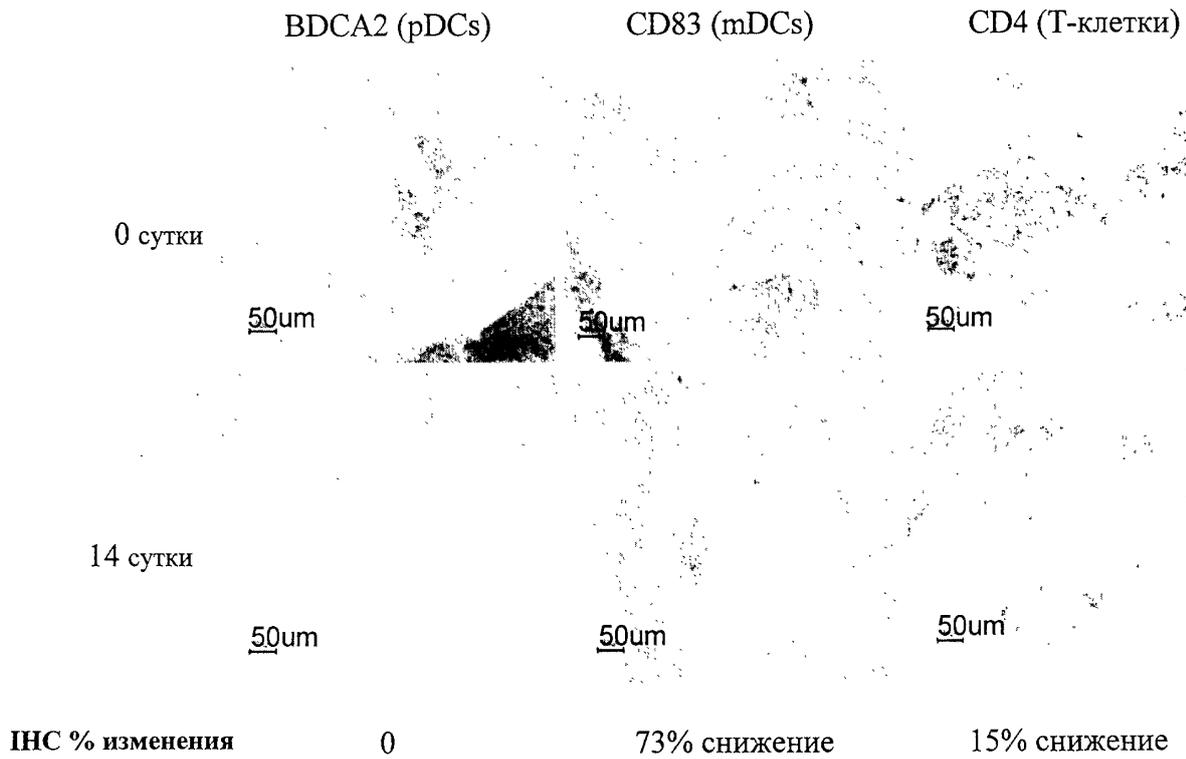


Фиг. 52

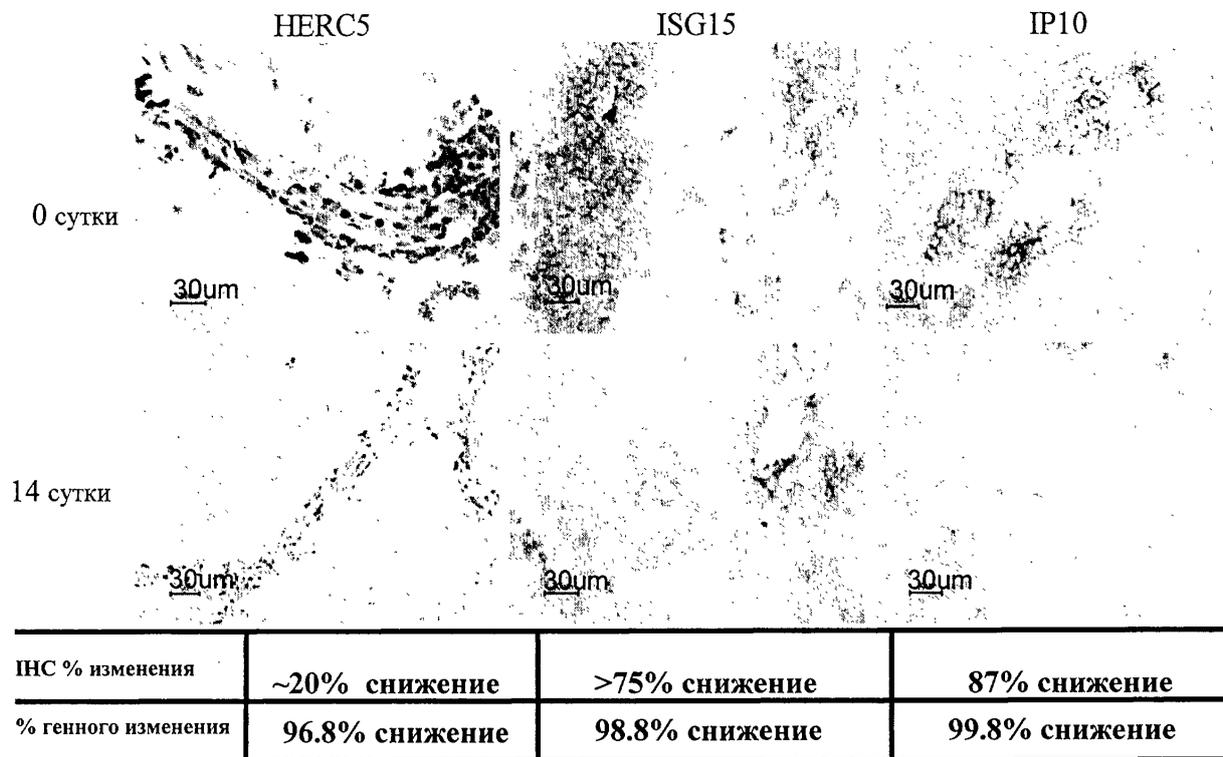


ИНС % изменения	худшие	0	худшие
Генный % изменения	худшие	худшие	худшие

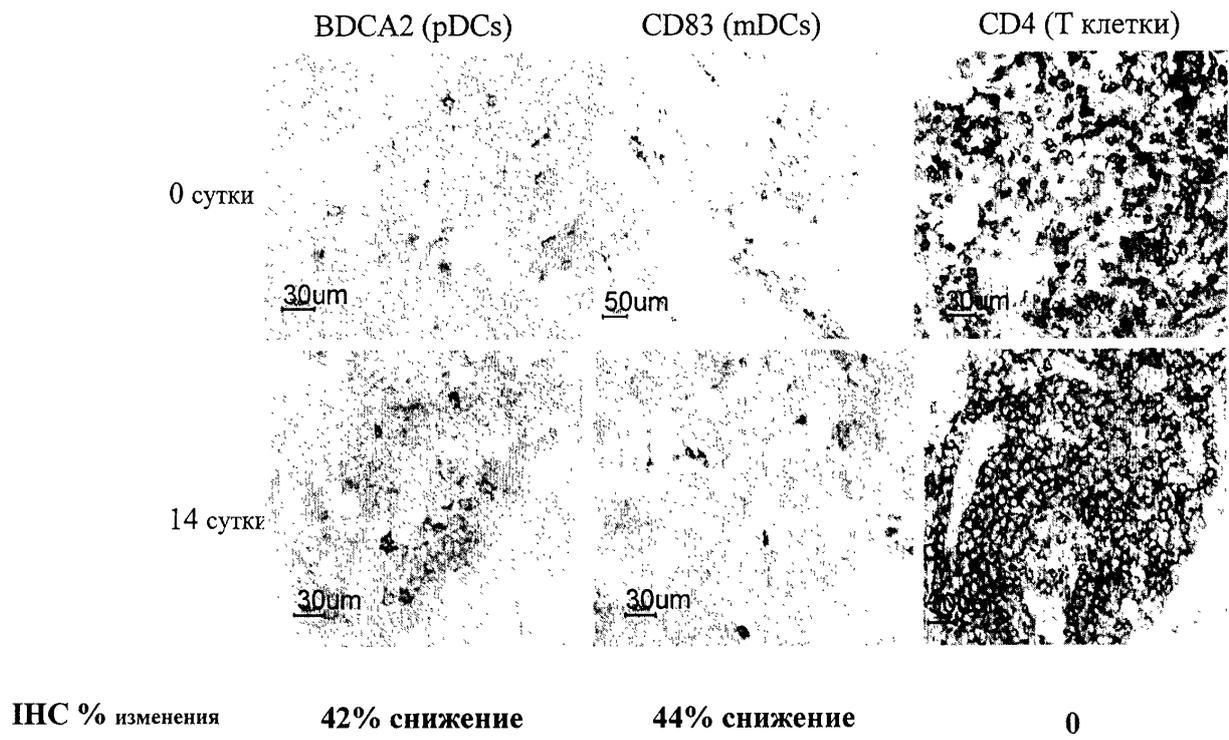
Фиг. 53



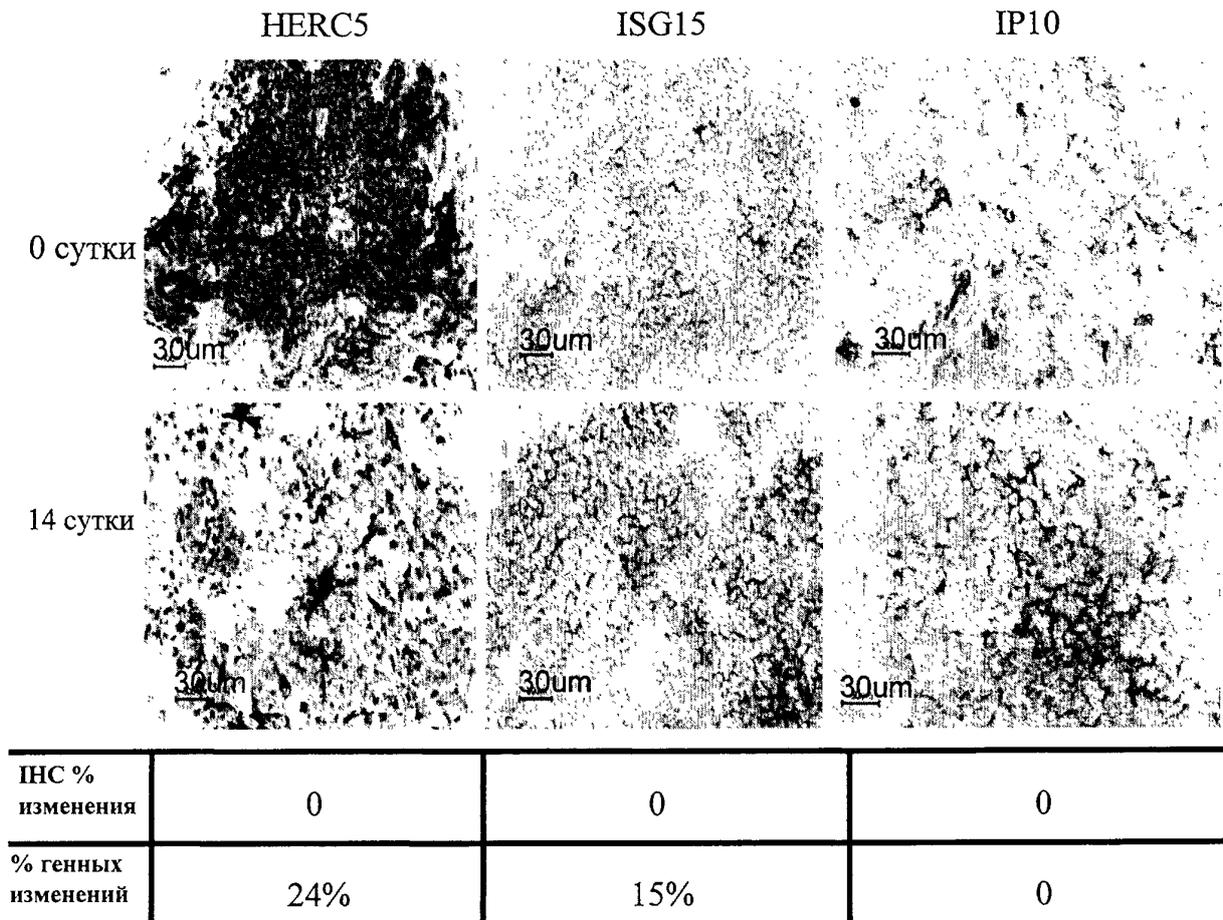
Фиг. 54



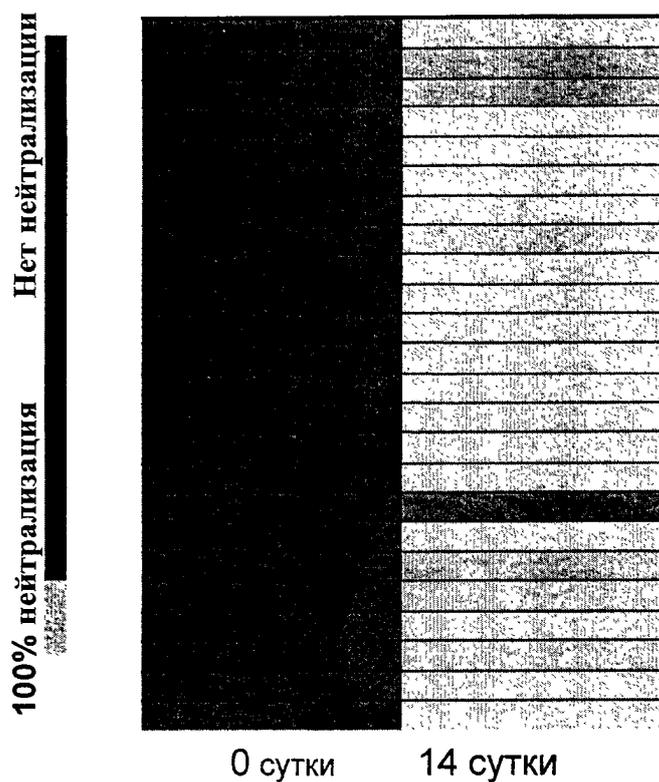
Фиг. 55



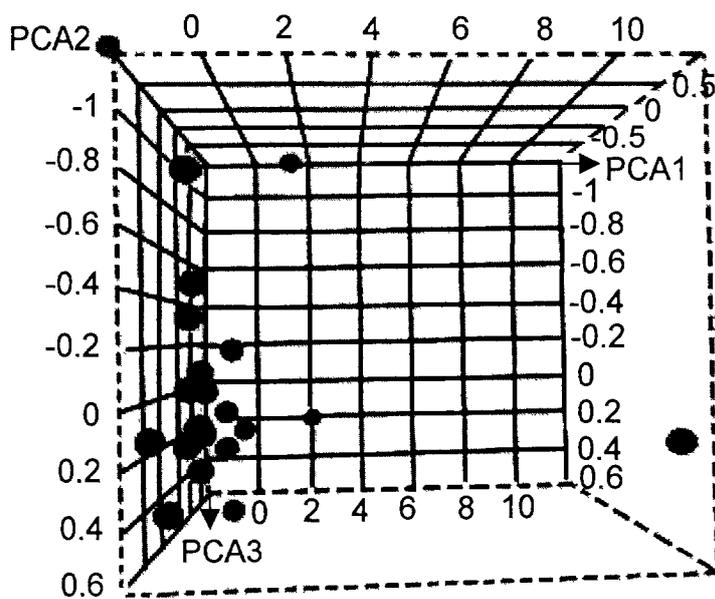
Фиг. 56



Фиг. 57

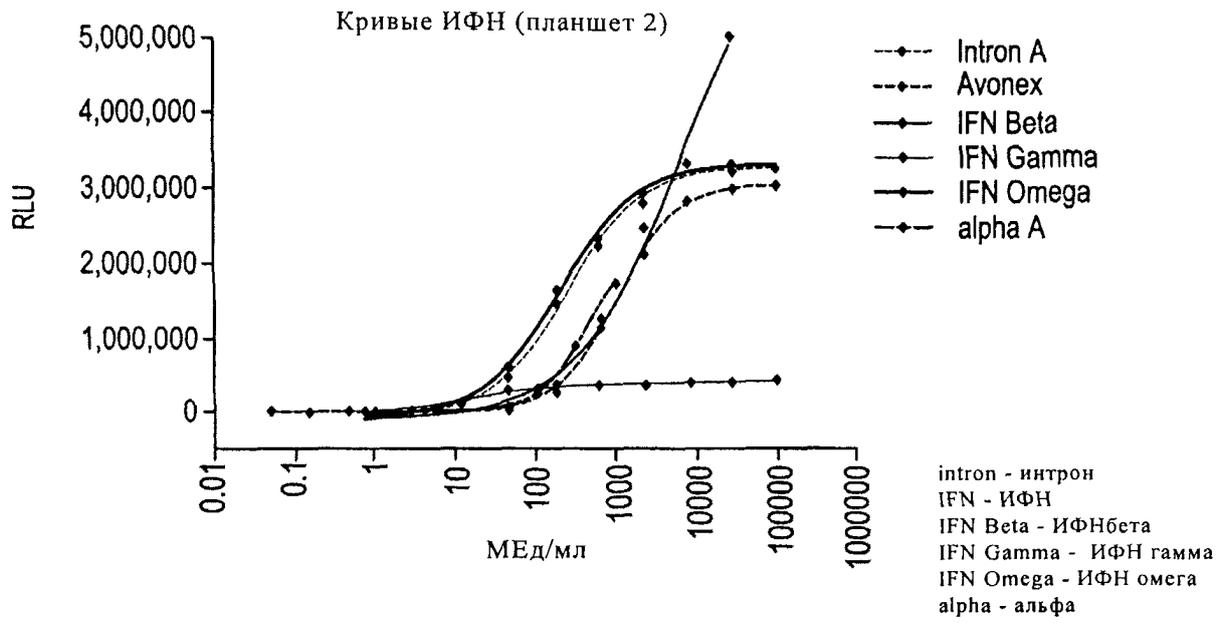


Фиг. 58А

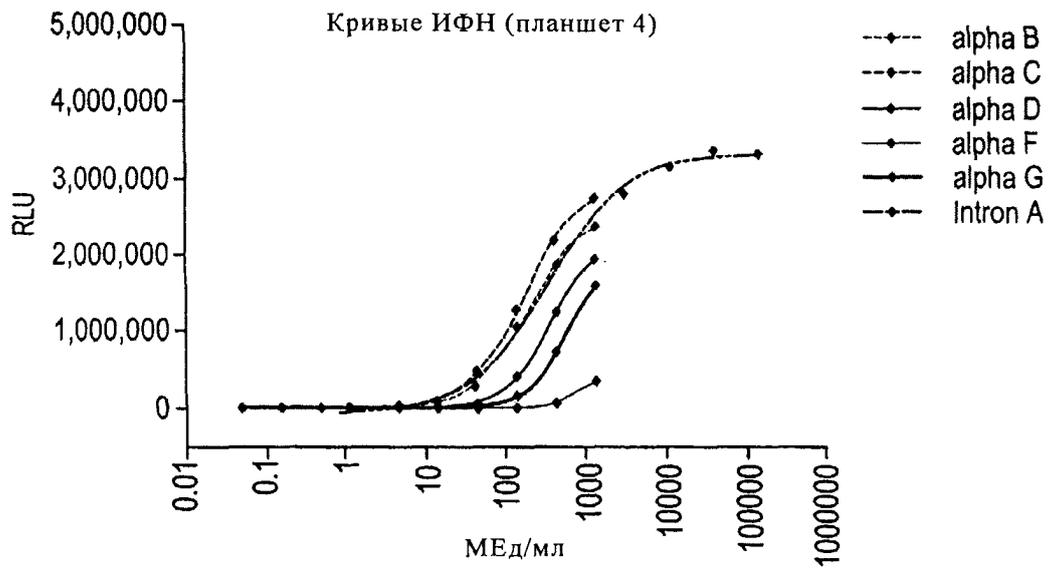


- Нормальные здоровые доноры
- Один из больных волчанкой до введения лекарства
- Тот же больной волчанкой через 14 суток после введения лекарства

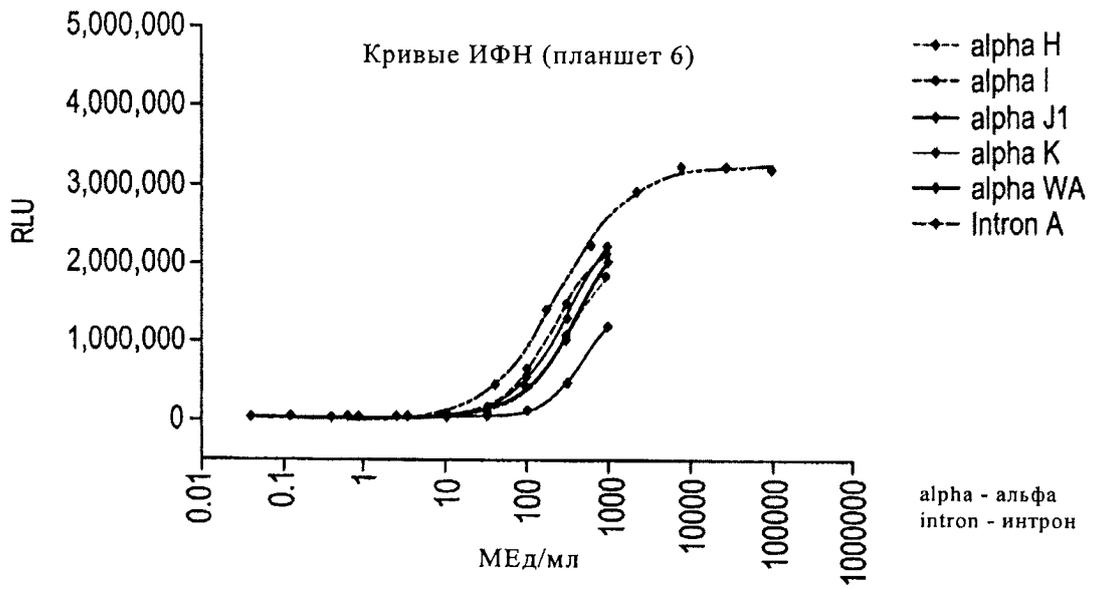
Фиг. 58Б



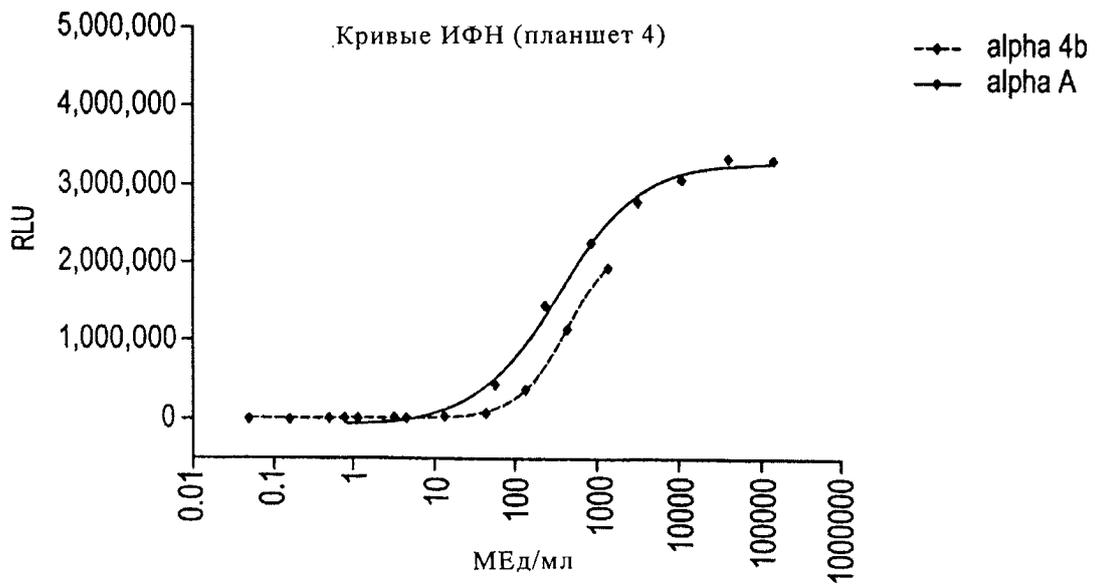
Фиг. 59А



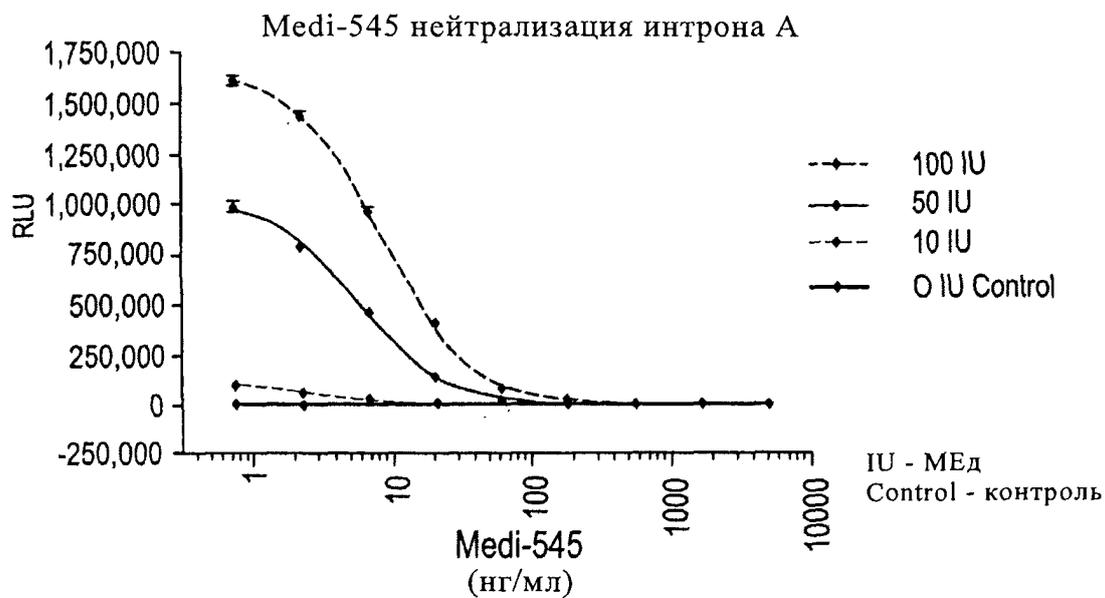
Фиг. 59Б



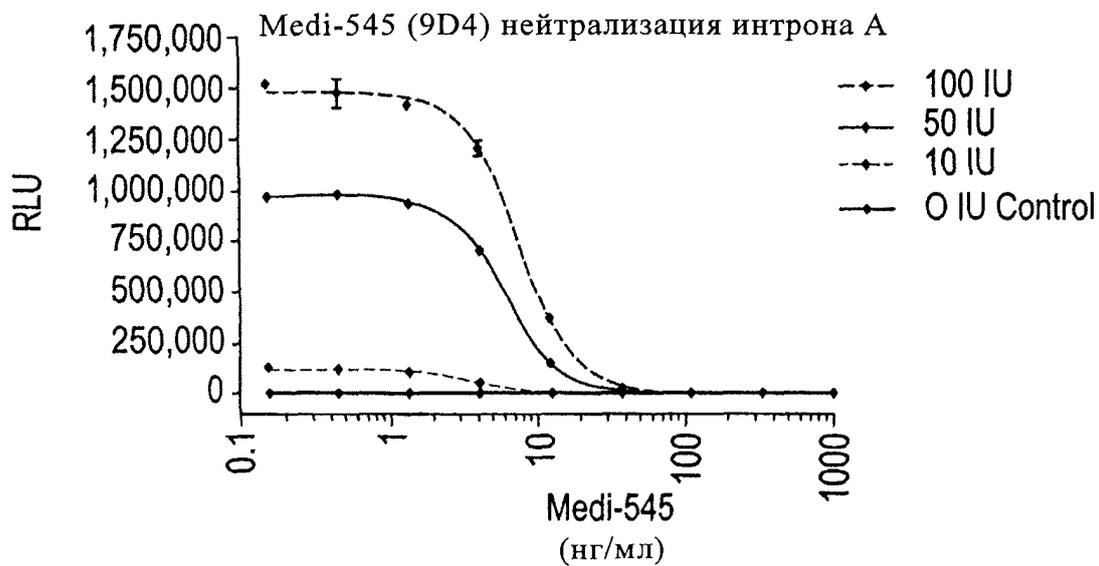
Фиг. 59В



Фиг. 59Г

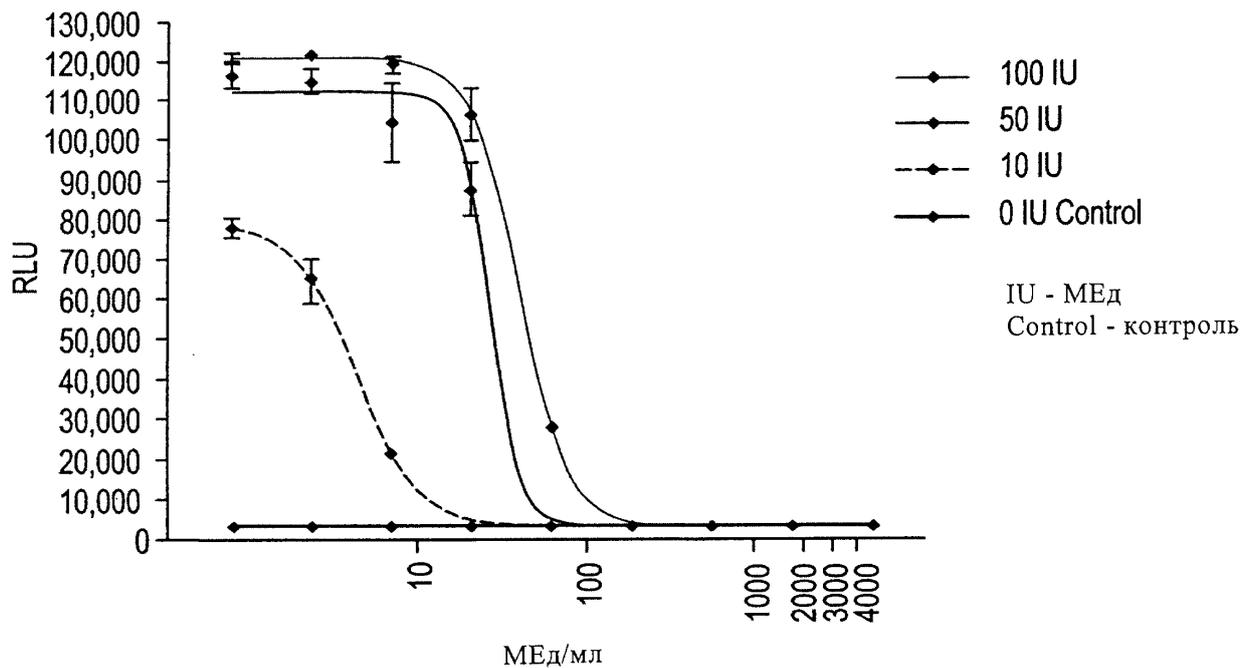


Фиг. 60А



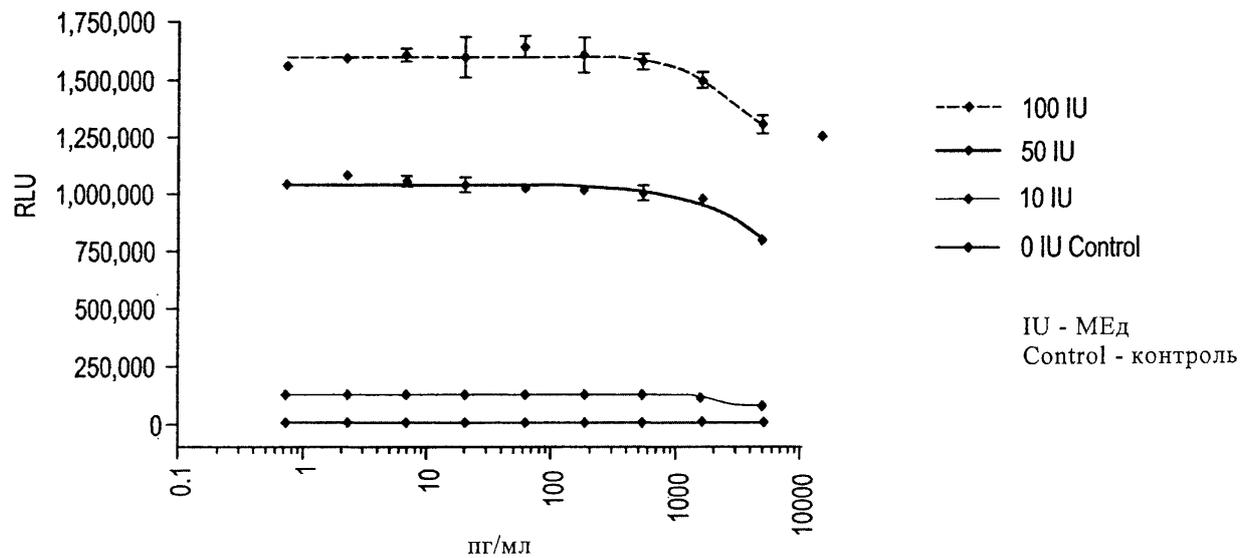
Фиг. 60Б

Анти-ИНФ-гамма нейтрализация ИНФ гамма

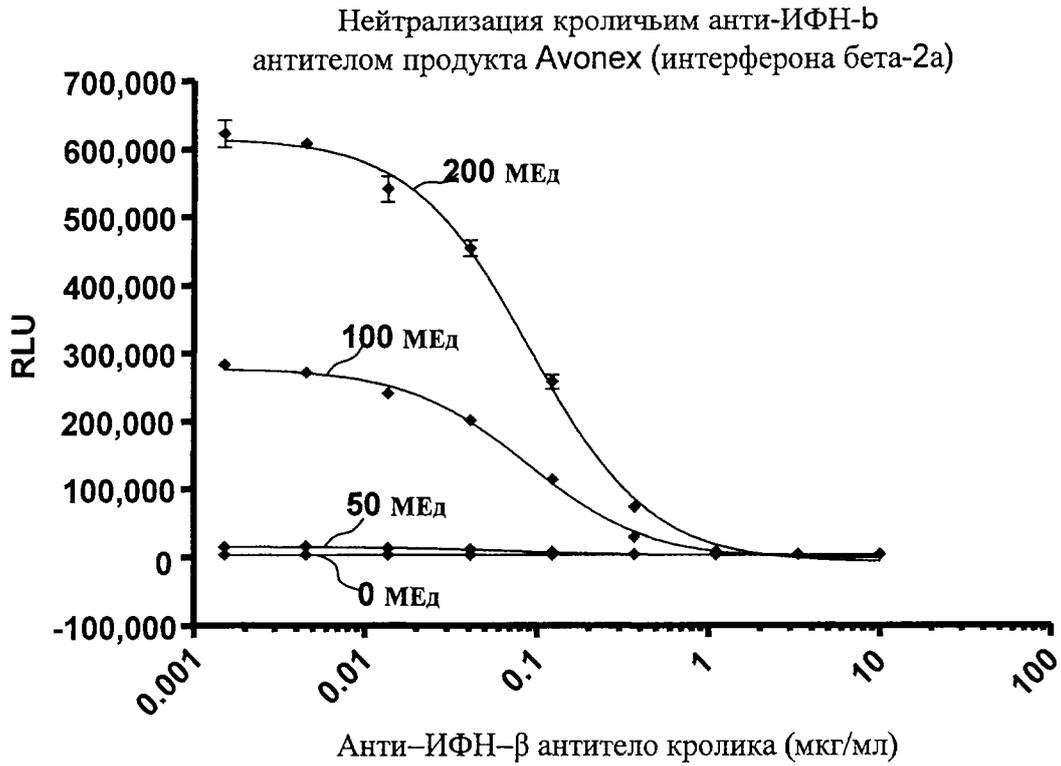


Фиг. 61

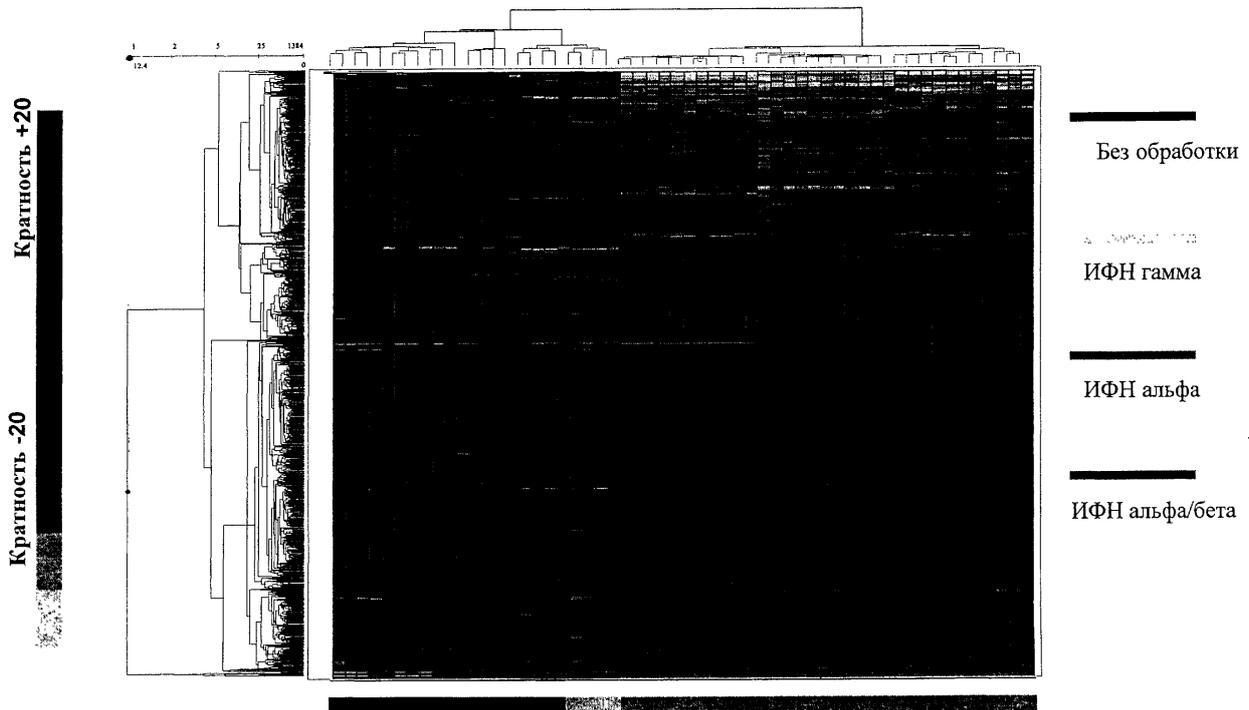
Анти-ИНФ-омега нейтрализация ИНФ омега



Фиг. 62



Фиг. 63



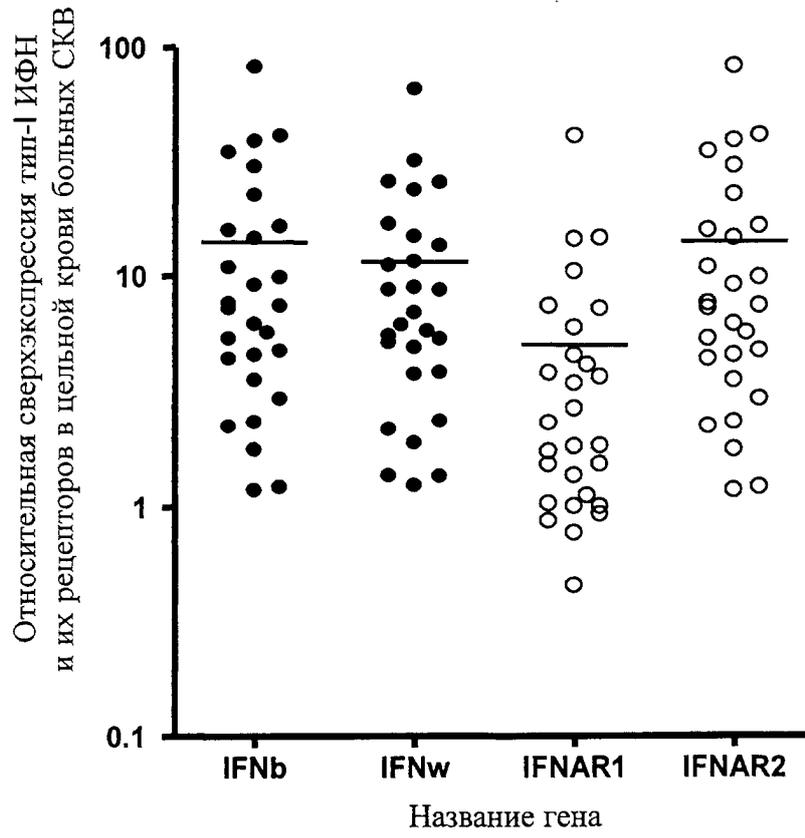
Фиг. 64

ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Образцы с FC>2	Распространенность образцов (преобладание)	ИФН-индуцируемый зонд
202411_at	Интерферон альфа индуцируемый белок 27	IFI27	4,601	8,41E-07	34	73,91	Y
219519_s_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалoadгезин	SIGLEC1	3,524	7,28E-07	30	65,22	Y
214059_at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	3,509	8,04E-07	34	73,91	Y
213797_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметинин	RSAD2	3,286	9,86E-06	33	71,74	Y
204415_at	Интерферон альфа-индуцируемый белок 6	IFI6	3,207	2,25E-09	38	82,61	Y
242625_at	Белок 2, содержащий домен радикал S-аденозилметинин	RSAD2	3,191	1,55E-06	32	69,57	Y
204439_at	Белок, подобный интерферон-индуцированному белку 44	IFI44L	3,140	4,99E-06	33	71,74	Y
219211_at	Убиквитин-специфичная пептидаза 18	USP18	2,839	2,23E-06	31	67,39	Y
214453_s_at	интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	2,721	1,07E-05	33	71,74	Y
202145_at	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, locus E	LY6E	2,530	7,28E-07	29	63,04	Y
207329_at	Матриксная металлопептидаза 8 (коллагеназа нейтрофилов)	MMP8	2,508	0,001106918	28	60,87	N
202869_at	2',5'- олигоаденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	2,328	1,66E-06	32	69,57	Y
222154_s_at	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPT6	2,324	1,14E-05	30	65,22	Y
44673_at	Сиаловая кислота, связывающая Ig-подобный лектин 1, сиалoadгезин	SIGLEC1	2,310	2,23E-06	27	58,70	Y
242234_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	2,306	8,41E-07	30	65,22	Y
203153_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 1	IFIT1	2,252	9,53E-05	31	67,39	Y
218400_at	2'-5'-олигоаденилат синтетаза 3,	OAS3	2,235	1,23E-05	31	67,39	Y

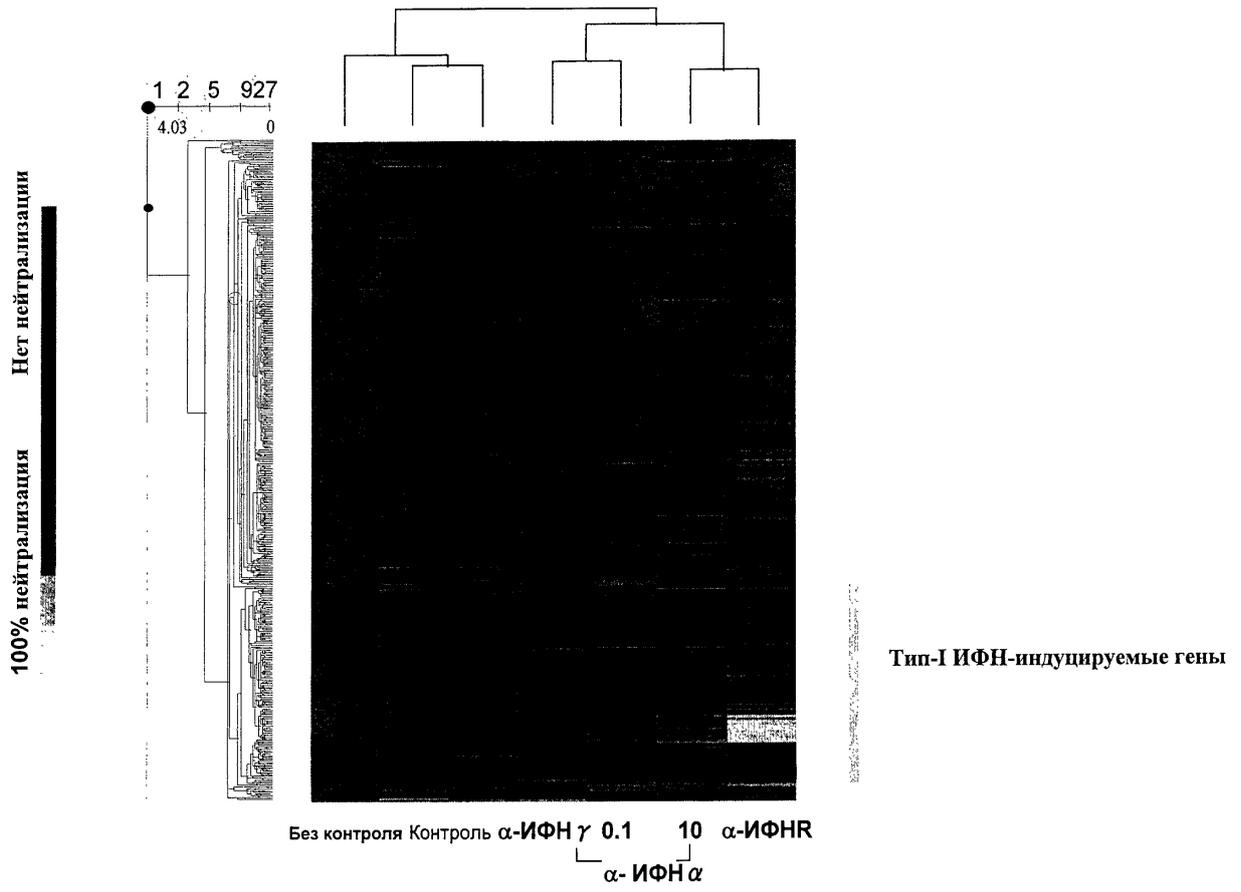
ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Образцы с FC>2	Распространенность образцов (преобладание)	ИФН-индуцируемый зонд
	100кДа						
212768_s_at	Олфактомедин 4	OLFM4	2,225	0,006082542	28	60,87	N
241869_at	Аполипопротеин L, 6	APOL6	2,222	0,000453671	37	80,43	N
235643_at	Белок, родственный белку с доменом стерильного альфа мотива 9	SAMD9L	2,221	1,37E-06	39	84,78	Y
231688_at	Транскрибированный locus	-	2,216	0,002484265	29	63,04	N
208470_s_at	Гаптоглобин /// гаптоглобин-связанный белок	HP /// HPR	2,199	2,48E-05	37	80,43	N
239979_at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	2,196	5,44E-06	30	65,22	Y
206697_s_at	Гаптоглобин	HP	2,186	2,96E-05	34	73,91	N
205552_s_at	2',5'-олигоаденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	2,184	4,98E-07	30	65,22	Y
205483_s_at	Убиквитин-подобный модификатор ISG15	ISG15	2,161	2,73E-06	30	65,22	Y
227609_at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	2,147	4,99E-06	31	67,39	Y
1555643_s_at	Лейкоцитарный типа иммуноглобулина рецептор, подсемейство A	LILRA5	2,138	8,41E-07	35	76,09	N
222816_s_at	Цинковый палец, CCHC домен содержащий 2	ZCCHC2	2,095	5,43E-05	37	80,43	Y
205569_at	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	2,085	2,74E-06	30	65,22	Y
226702_at	Гипотетический белок LOC129607	LOC129607	2,065	5,96E-05	31	67,39	Y
215838_at	Лейкоцитарный типа иммуноглобулина рецептор, подсемейство A	LILRA5	2,065	1,87E-05	33	71,74	N
219863_at	hect домен и RLD 5	HERC5	2,032	1,53E-05	31	67,39	Y
204747_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	2,015	1,55E-06	31	67,39	Y
200986_at	ингибитор серпиновой пептидазы, таксон G (ингибитор C1), представитель 1	SERPING1	1,984	0,000130143	31	67,39	Y

ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	log ₂ fc	Величина q (FDR)	Образцы с FC>2	Распространенность образцов (преобладание)	ИФН-индуцируемый зонд
224225_s_at	Вариант ets гена 7 (TEL2 онкоген)	ETV7	1,983	2,48E-05	27	58,70	Y
219684_at	Рецепторный (хемосенсорный) транспортный белок 4	RTP4	1,960	2,74E-06	29	63,04	Y
206133_at	XIAP ассоциированный фактор-1	BIRC4BP	1,955	7,28E-07	30		Y
206871_at	Эластаза 2, нейтрофилы	ELA2	1,953	0,003161604	25	54,35	N
217502_at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2	1,949	4,86E-06	33	71,74	Y

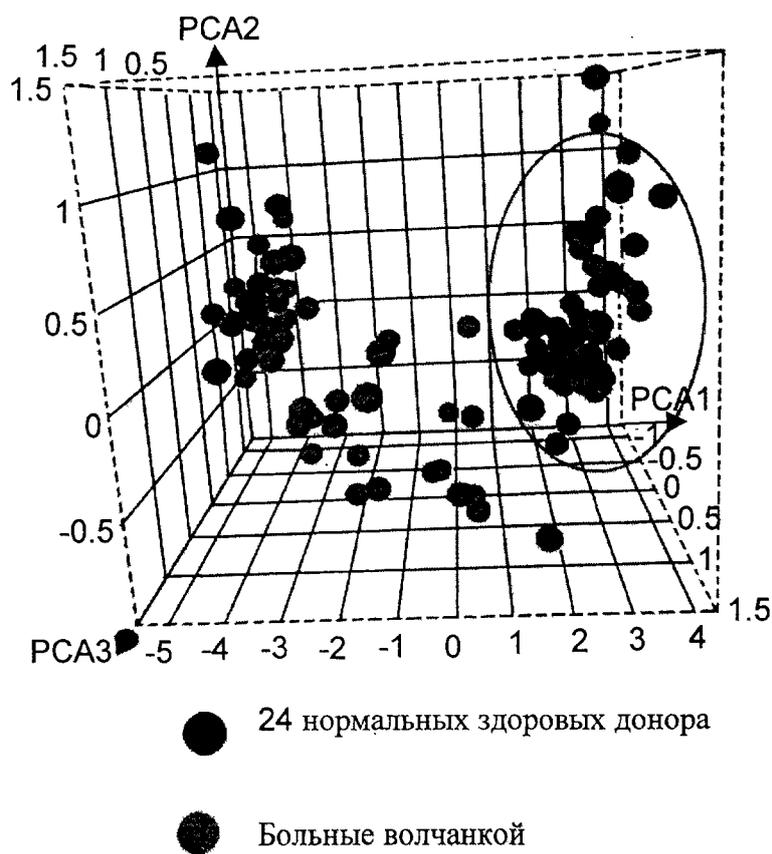
Фиг. 65



Фиг. 66



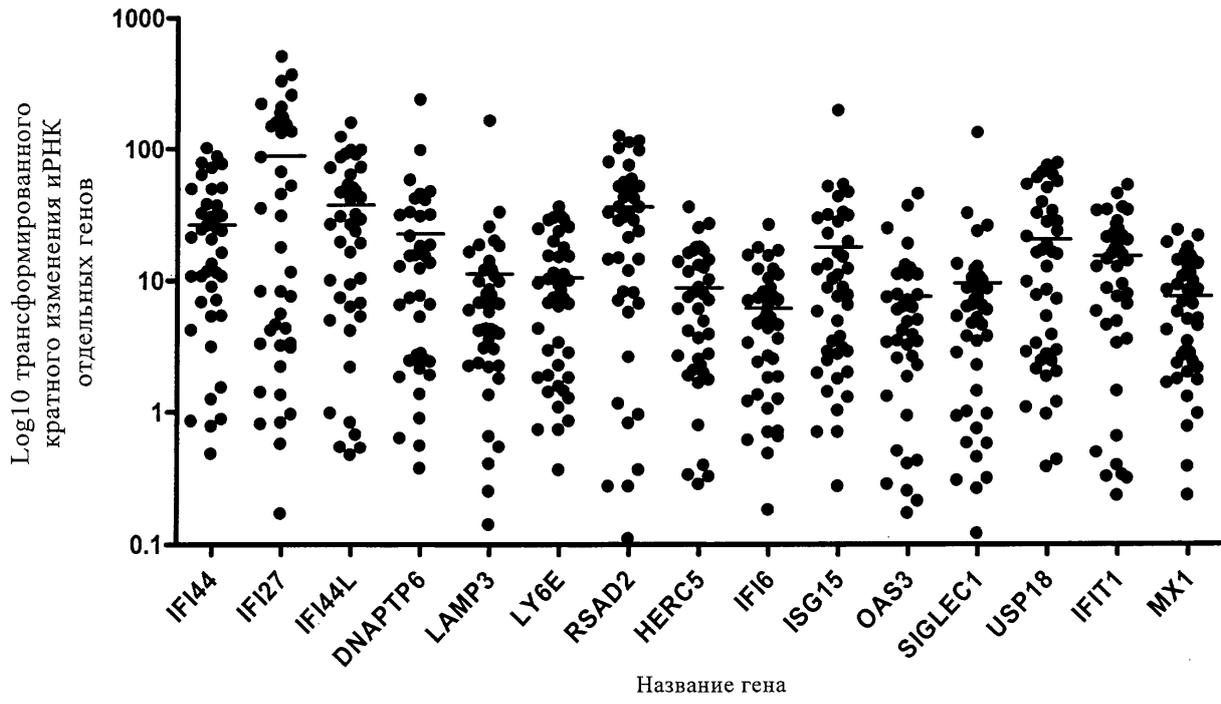
Фиг. 67



Фиг. 68А

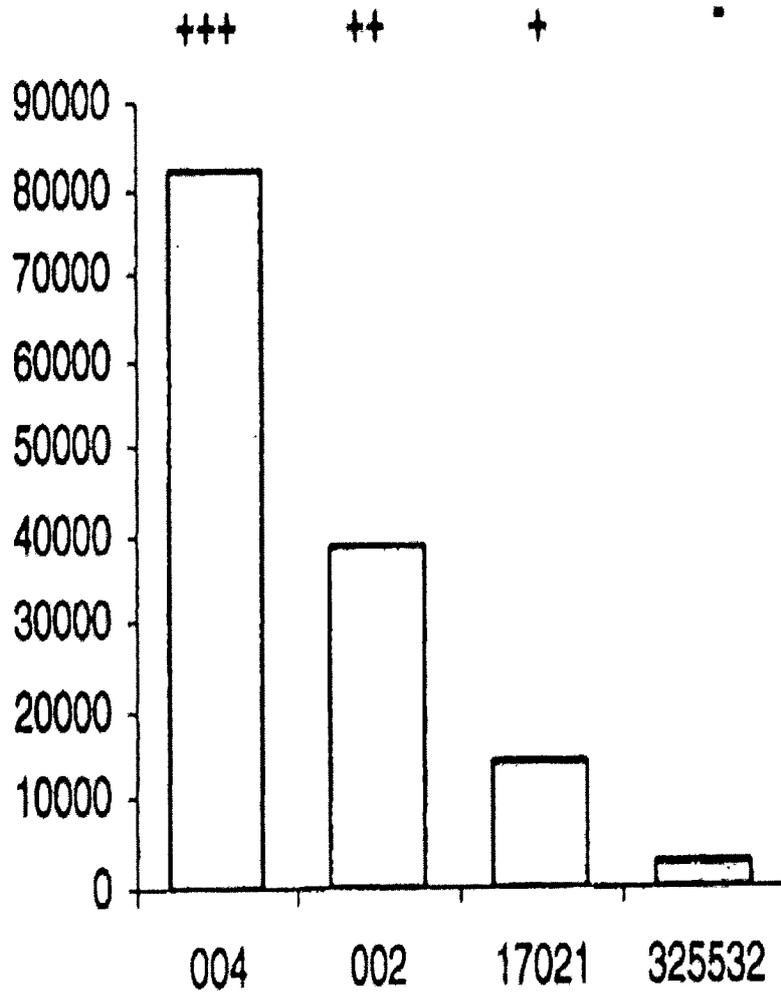
ID зондов	Генный продукт	Обозначение гена	Кратное изменение
202411 at	Интерферон альфа-индуцируемый белок 27	IFI27	137,07
219519 s at	Сиалоадгезин	SN	58,46
214059 at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	38,33
213797 at	Виперин	cig5	35,39
219211 at	Убиквитин-специфичная протеаза 18	USP18	26,28
204415 at	Интерферон альфа-индуцируемый белок	G1P3	20,99
214453 s at	Интерферон-индуцированный белок 44	IFI44	20,23
202145 at	Комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус E	LY6E	15,64
222154 s at	ДНКполимераза-трансактивированный белок 6	DNAPT6	15,32
44673 at	Сиалоадгезин	SN	15,10
218400 at	2'-5'-олигоденилат синтетаза 3, 100кДа	OAS3	12,28
202869 at	2',5'- олигоденилат синтетаза 1, 40/46 кДа	OAS1	11,36
205483 s at	Интерферон альфа-индуцируемый	G1P2	10,97
242234 at	XIAP-ассоциированный фактор-1	HSXIAPAF1	10,48
227609 at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	10,34
205569 at	Лизосомально-ассоциированный мембранный белок 3	LAMP3	9,67
219863 at	hsc7 домен и RLD 5	HERC5	9,54
202086 at	Устойчивость 1 к миксовирусу (вирусу гриппа)	MX1	8,25
235276 at	Эпителиальное стромальное взаимодействие 1 (грудь)	EPSTI1	8,19
204972 at	2'-5'-олигоденилат синтетаза 2, 69/71кДа	OAS2	8,16
204747 at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 3	IFIT3	7,82
224225 s at	Вариант ets гена 7 (TEL2 онкоген)	ETV7	7,79
200986 at	ингибитор серпиновой пептидазы, таксон G (ингибитор C1), представитель 1	SERPING1	7,73
217502 at	Интерферон-индуцированный белок с тетрапептидными повторами 2	IFIT2	7,64

Фиг. 68Б



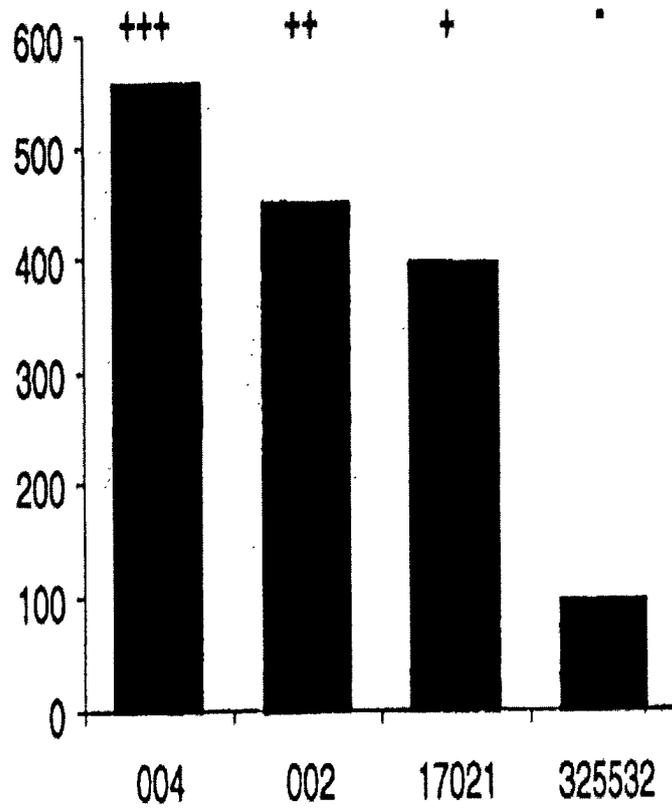
Фиг. 69

Средняя величина RLU в исследовании
репортерного гена



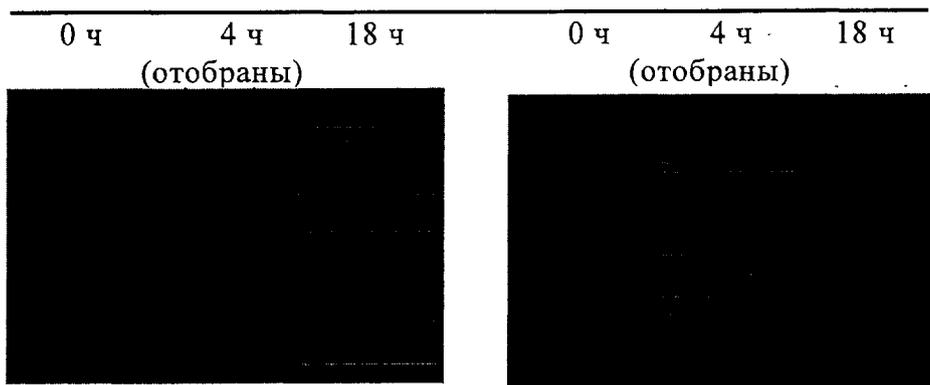
Фиг. 70А

Число зондов с трехкратным
изменением транскрипции

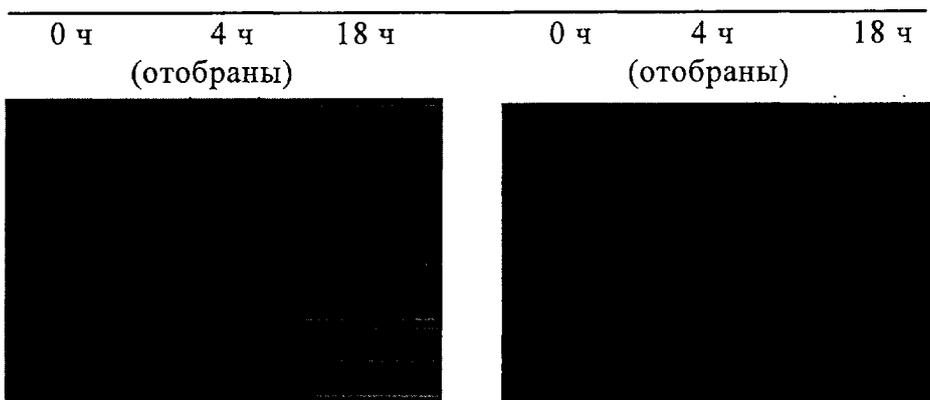


Фиг. 70Б

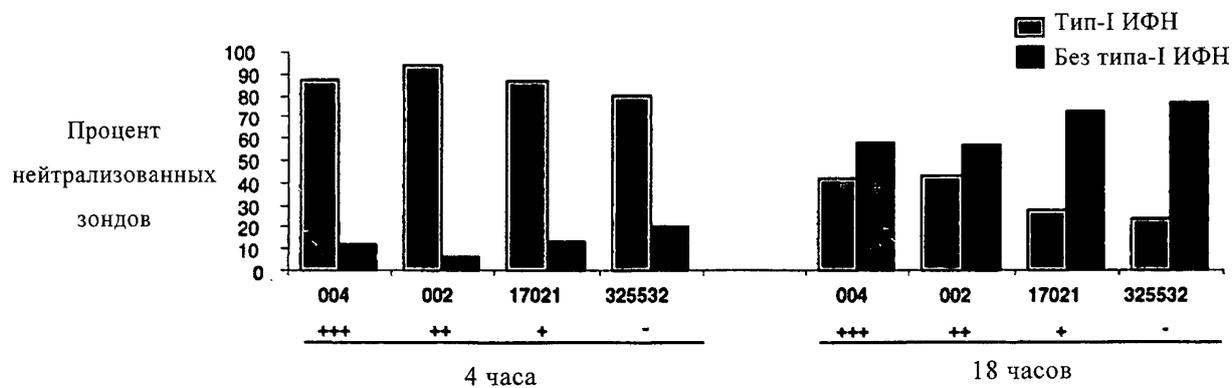
Тип-I ИФН гены



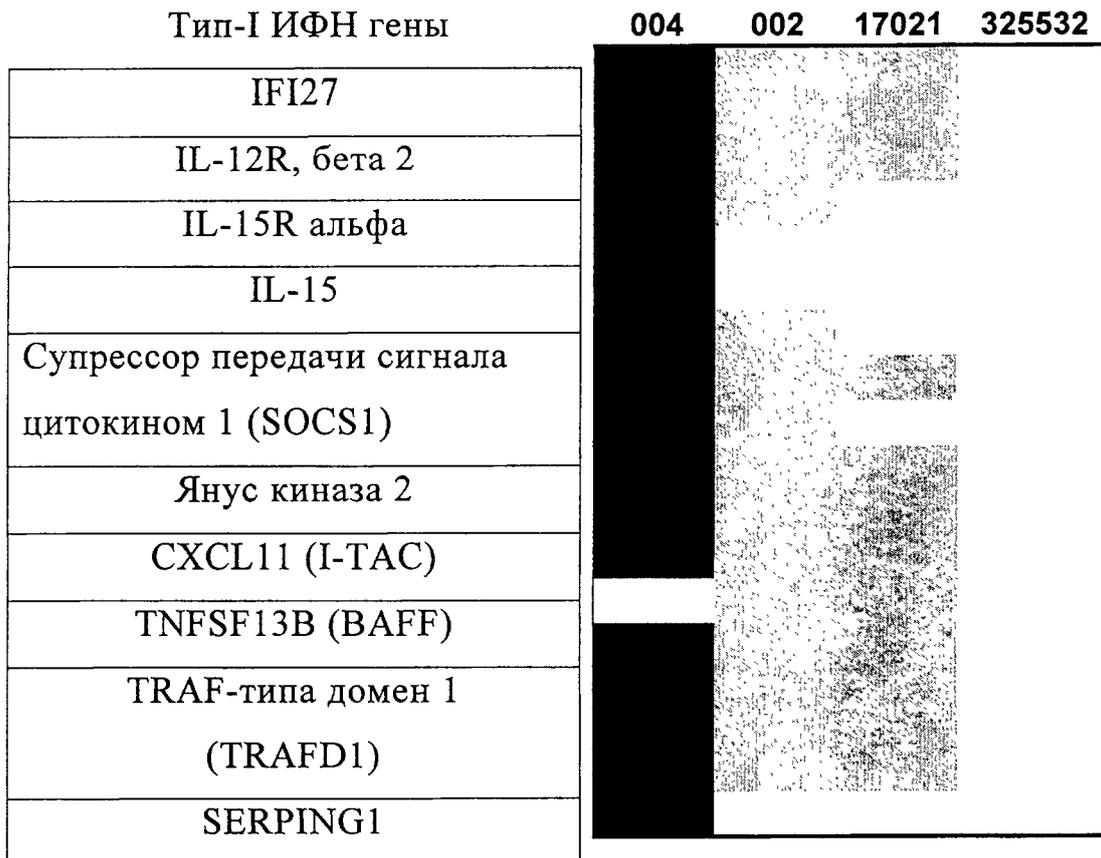
Не тип-I ИФН гены



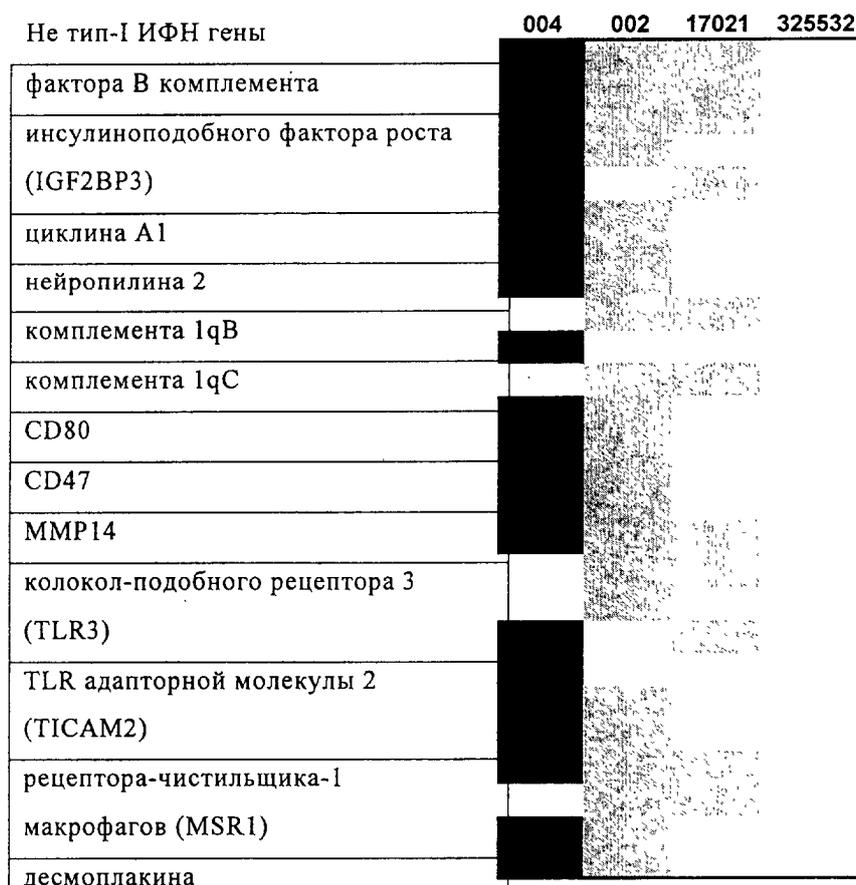
Фиг. 71А



ФИГ. 71Б



Фиг. 72А

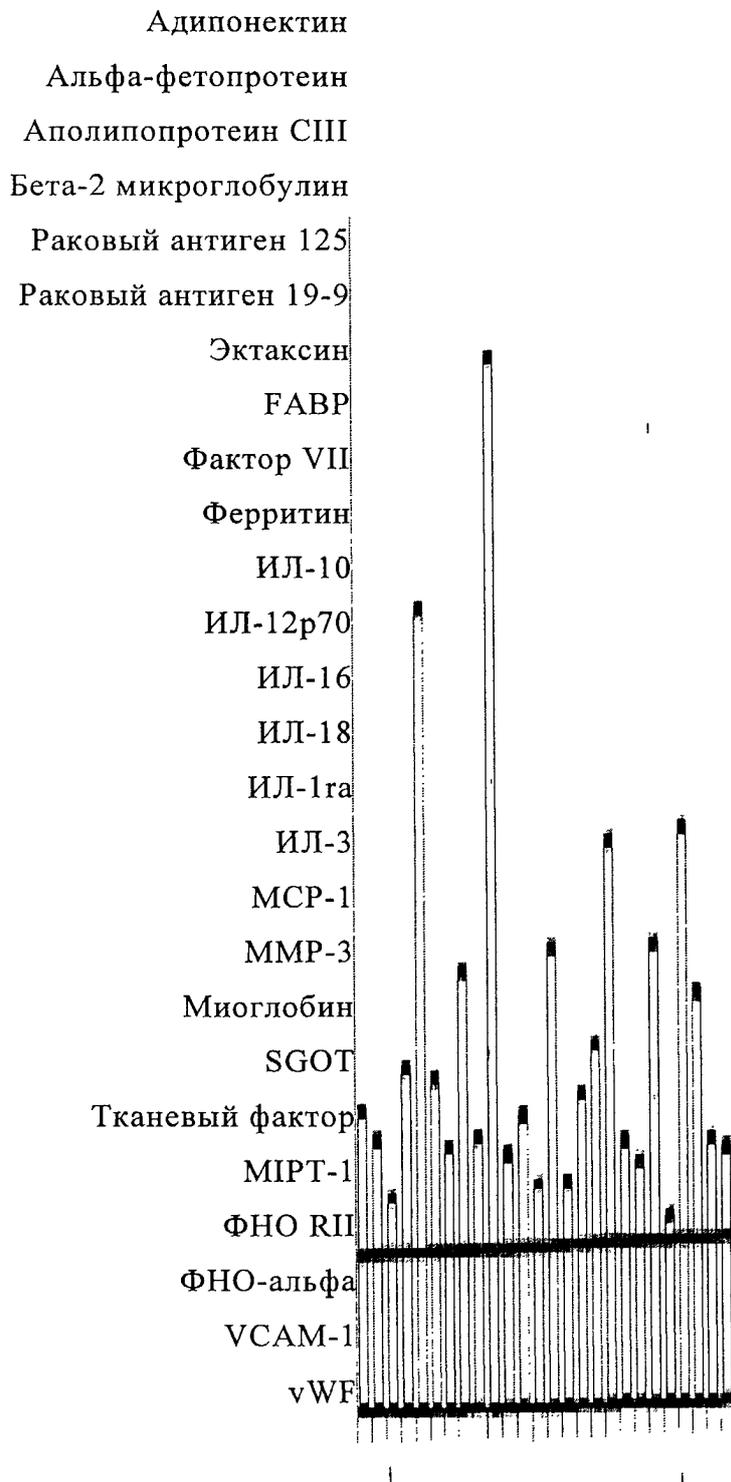


Фиг. 72Б

Карта метаболического пути	Клеточный процесс	# генов
Каспазный каскад	Апоптоз и выживание	3
Сигнальный путь рецептора лимфотоксина-бета	Апоптоз и выживание	3
Хемотаксис лейкоцитов	Адгезия клеток	5
Клетки эндотелия контактируют по механизмам соединения	Адгезия клеток	2
Соединения гэпов	Адгезия клеток	6
ИФН альфа/бета сигнальные метаболический путь	Опосредованные цитокином и хемокином сигнальные метаболические пути	2
NF-AT передача сигнала и лейкоцитарные взаимодействия	Опосредованные цитокином и хемокином сигнальные метаболические пути	5
NF-AT передача сигнала при гипертрофии сердца	Болезнь	5
Метаболический путь, отличный от пути комплемента	Иммунный ответ	2
Противовирусные действия интерферонов	Иммунный ответ	3
MIF при инициации иммунного ответа	Иммунный ответ	4
Процессинг PGE2-индуцированной боли	Иммунный ответ	3
Классический метаболический путь комплемента	Иммунный ответ	3
Роль TLR3 и NLR4 в противовирусном ответе клеток	Иммунный ответ	3
MIF-опосредованная глюкокортикоидная регуляция	Иммунный ответ	2
Передача сигнала через лептин	Ответ на гормональный стимул	3
Роль AP-1 в регуляции клеточного метаболизма	Транскрипция	3
Регуляция липидного метаболизма через PRAP, RXR и VDR	Транскрипция	2

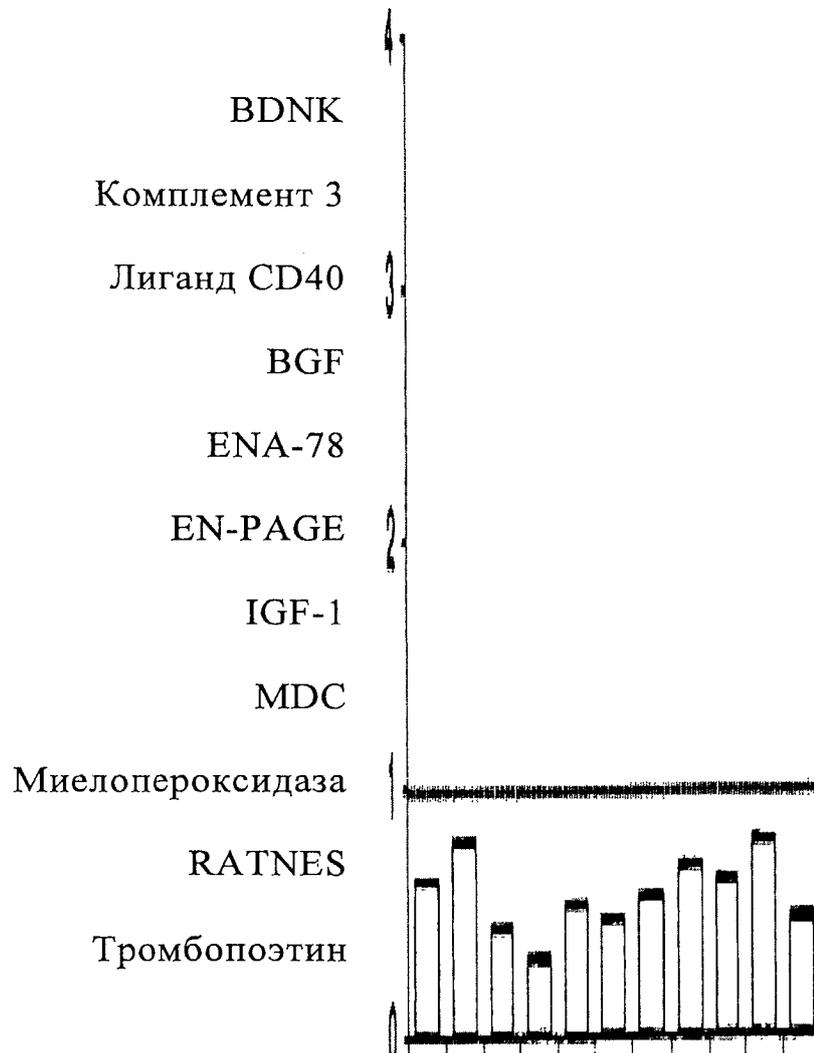
Фиг. 73

Кратность изменения
(средняя сыворотка больных
СКВ/средняя нормальная сыворотка)

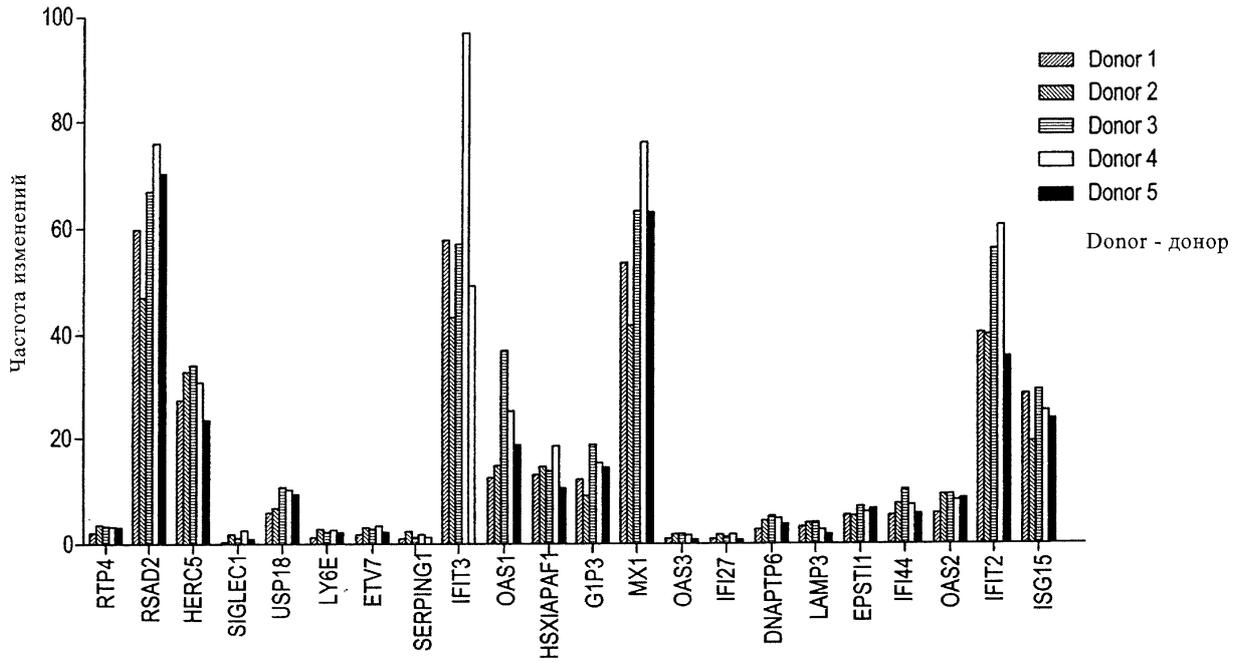


Фиг. 74А

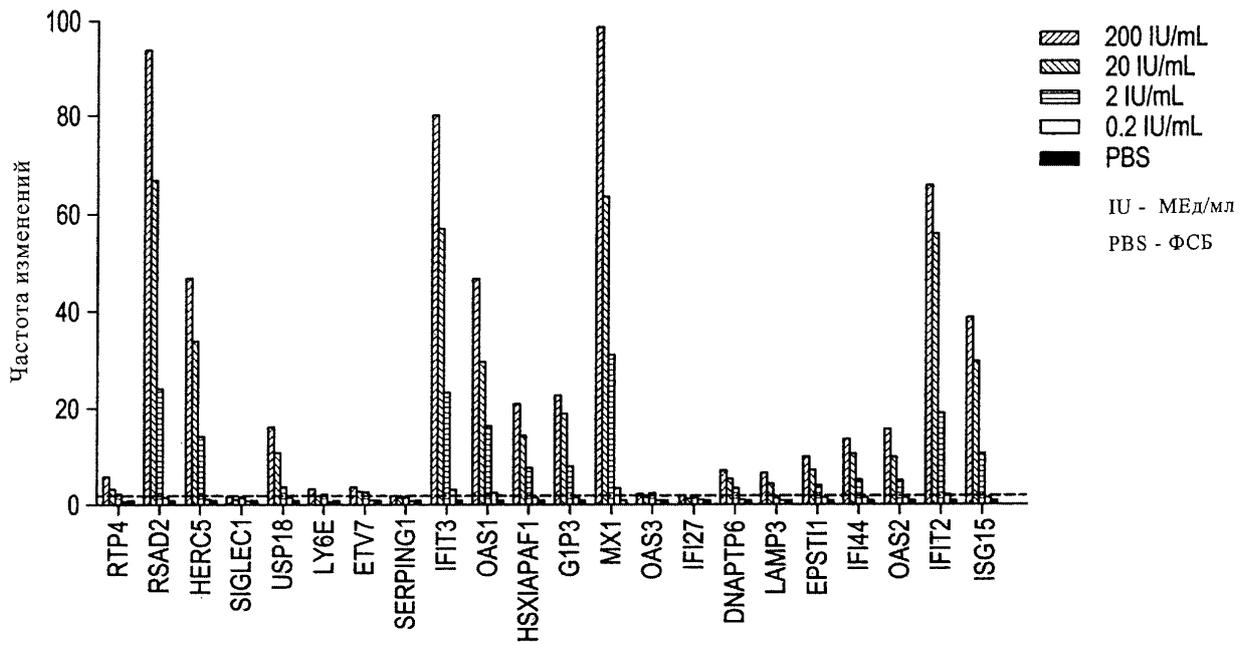
Кратность изменения
(средняя сыворотка больных
СКВ/средняя нормальная сыворотка)



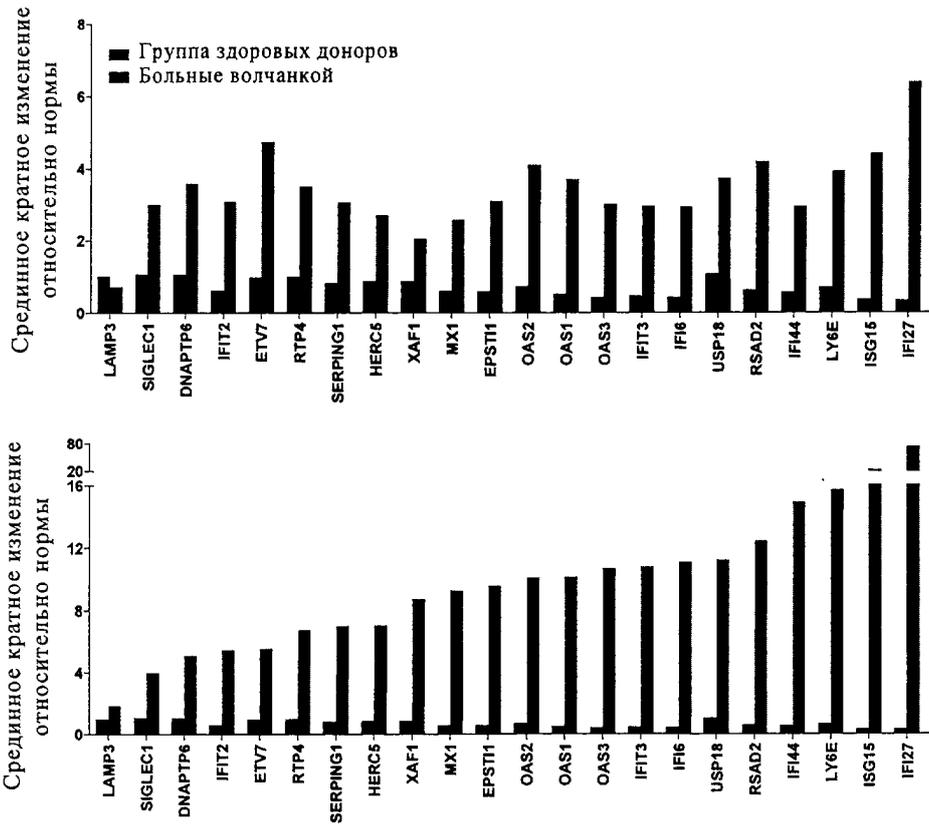
Фиг. 74Б



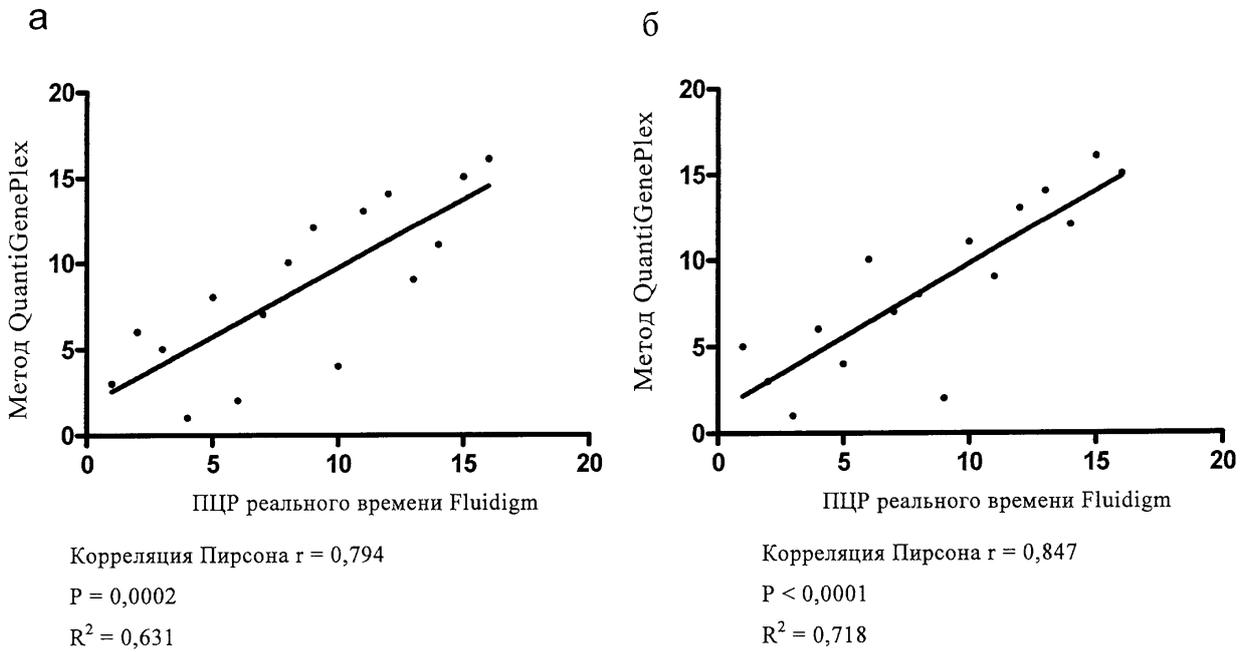
Фиг. 75



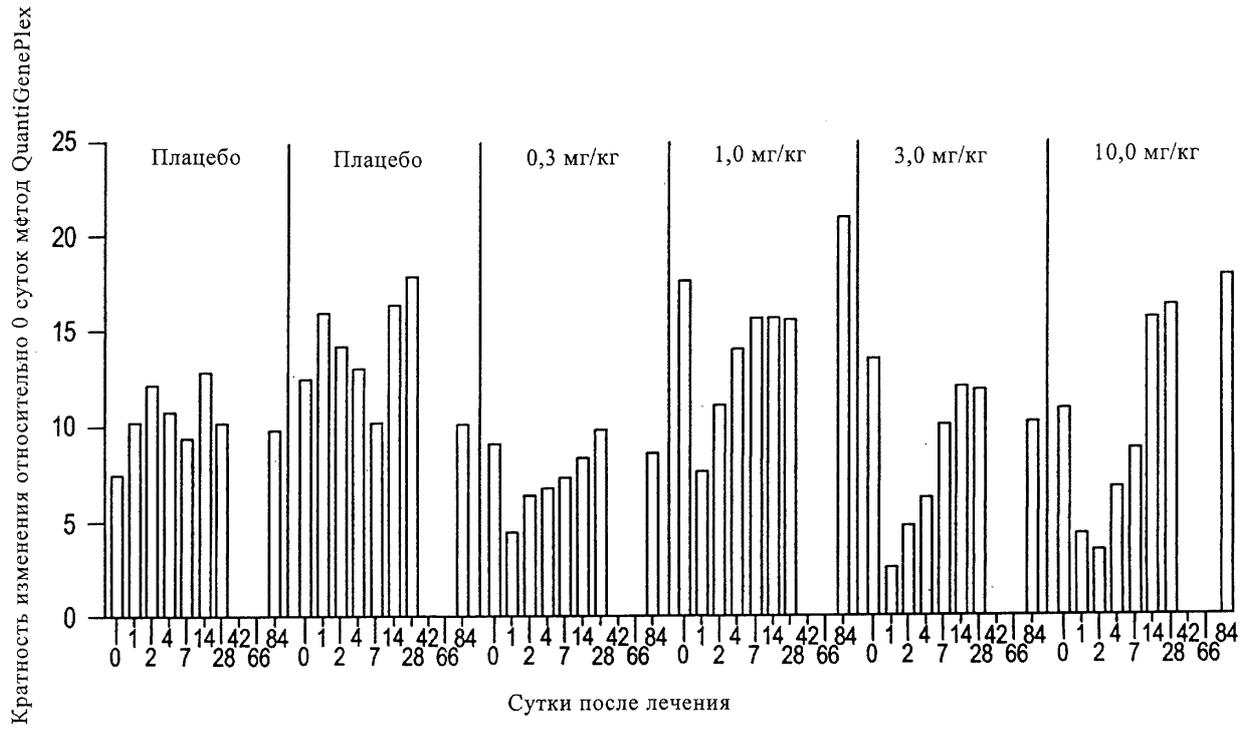
Фиг. 76



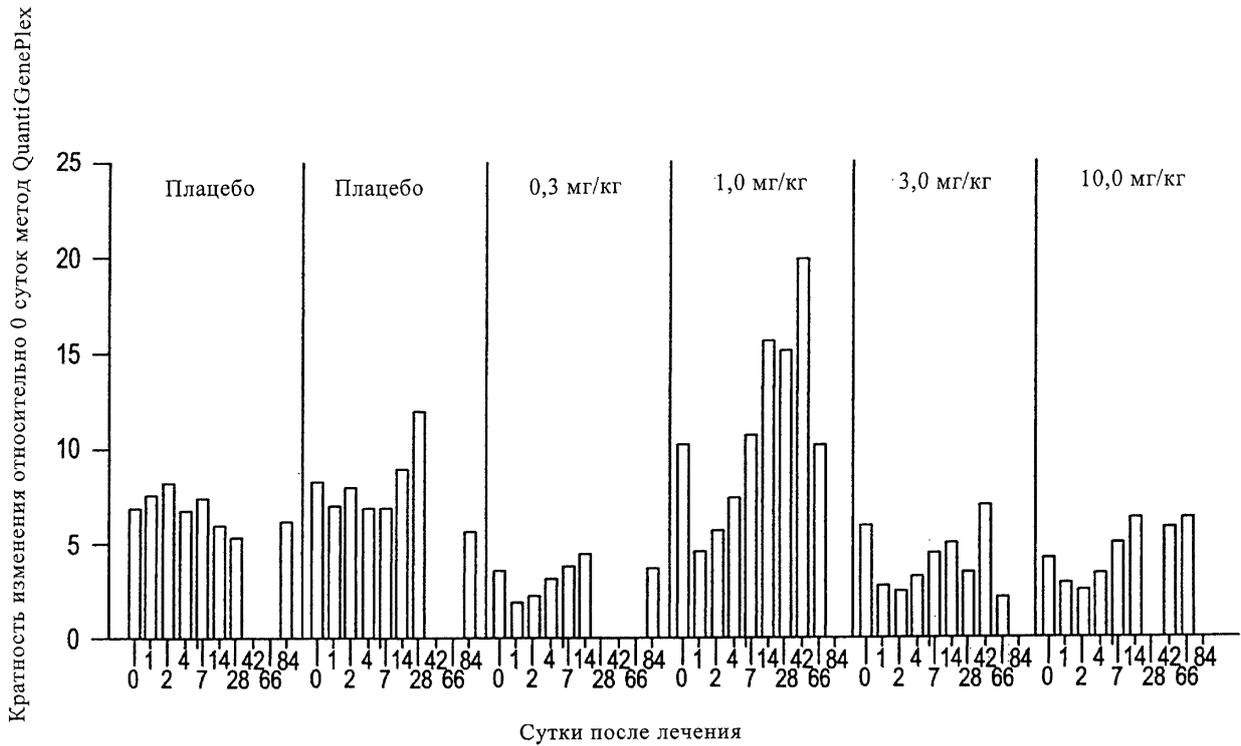
Фиг. 77



Фиг. 78

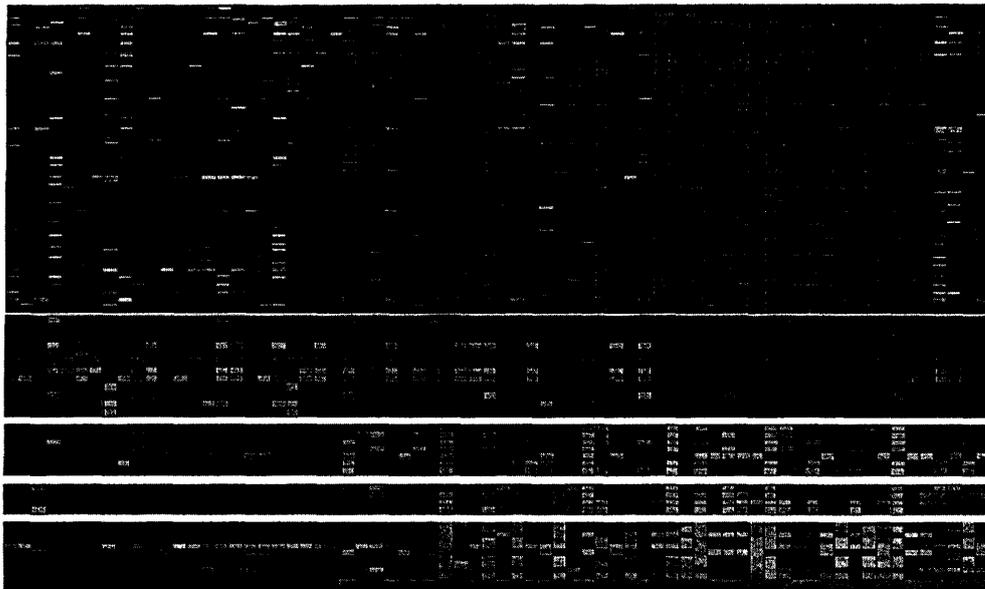


Фиг. 79А



Фиг. 79Б

Репрессировано 10x Индуцировано 10x



Тип-I ИФН

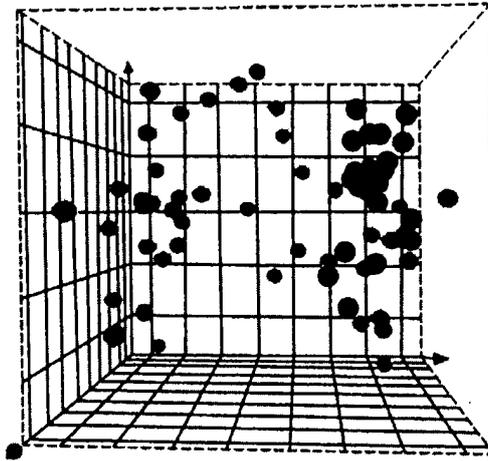
Гранулоциты

T cell

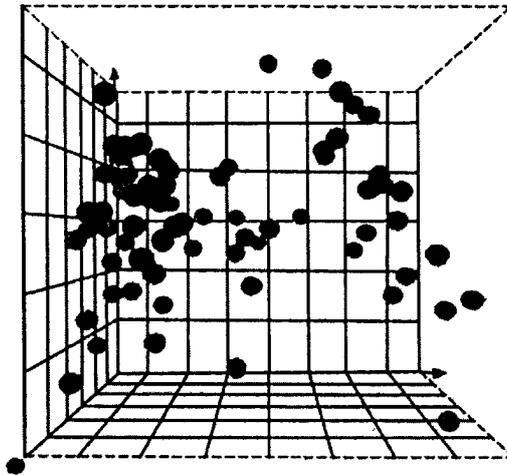
NK cell

B cell

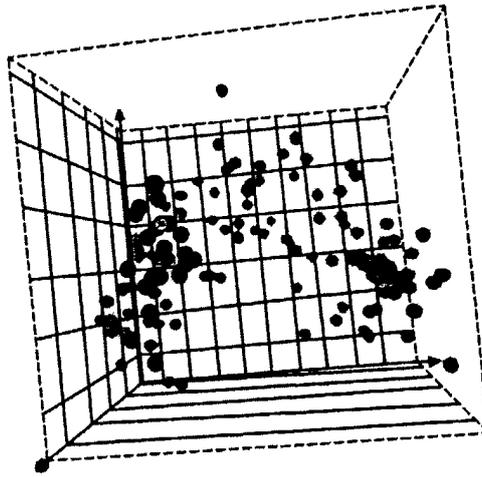
Фиг. 80



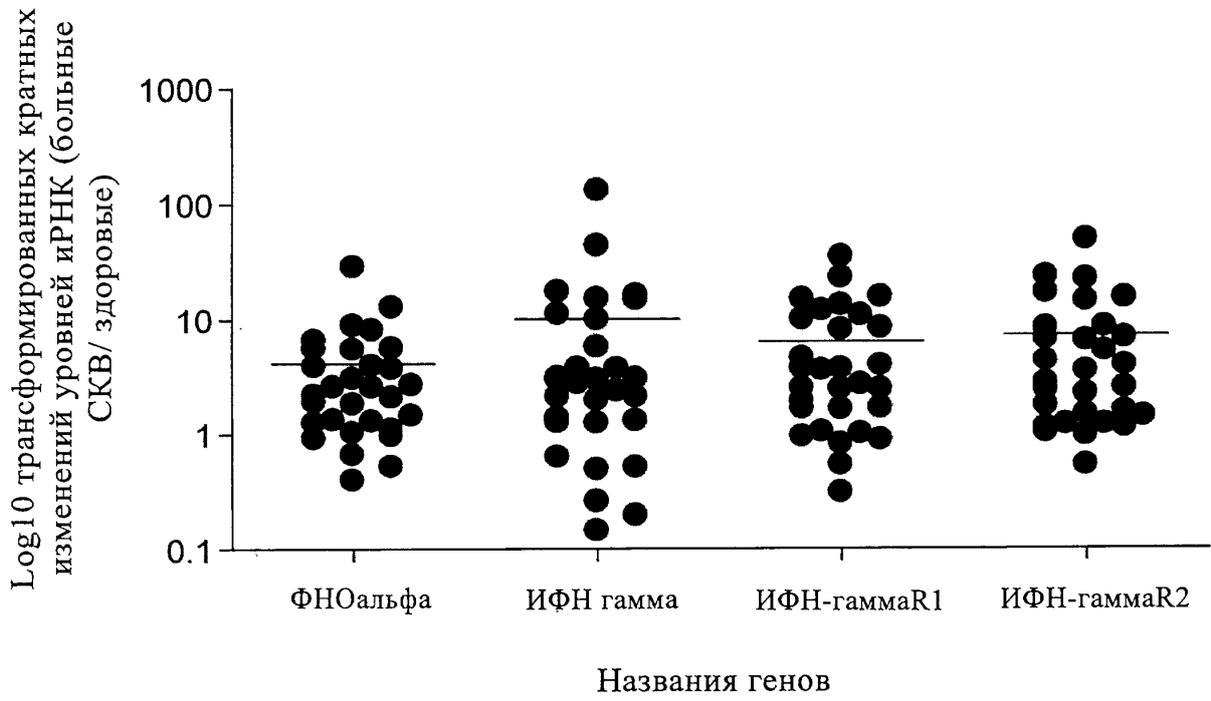
Фиг. 81А



Фиг. 81Б

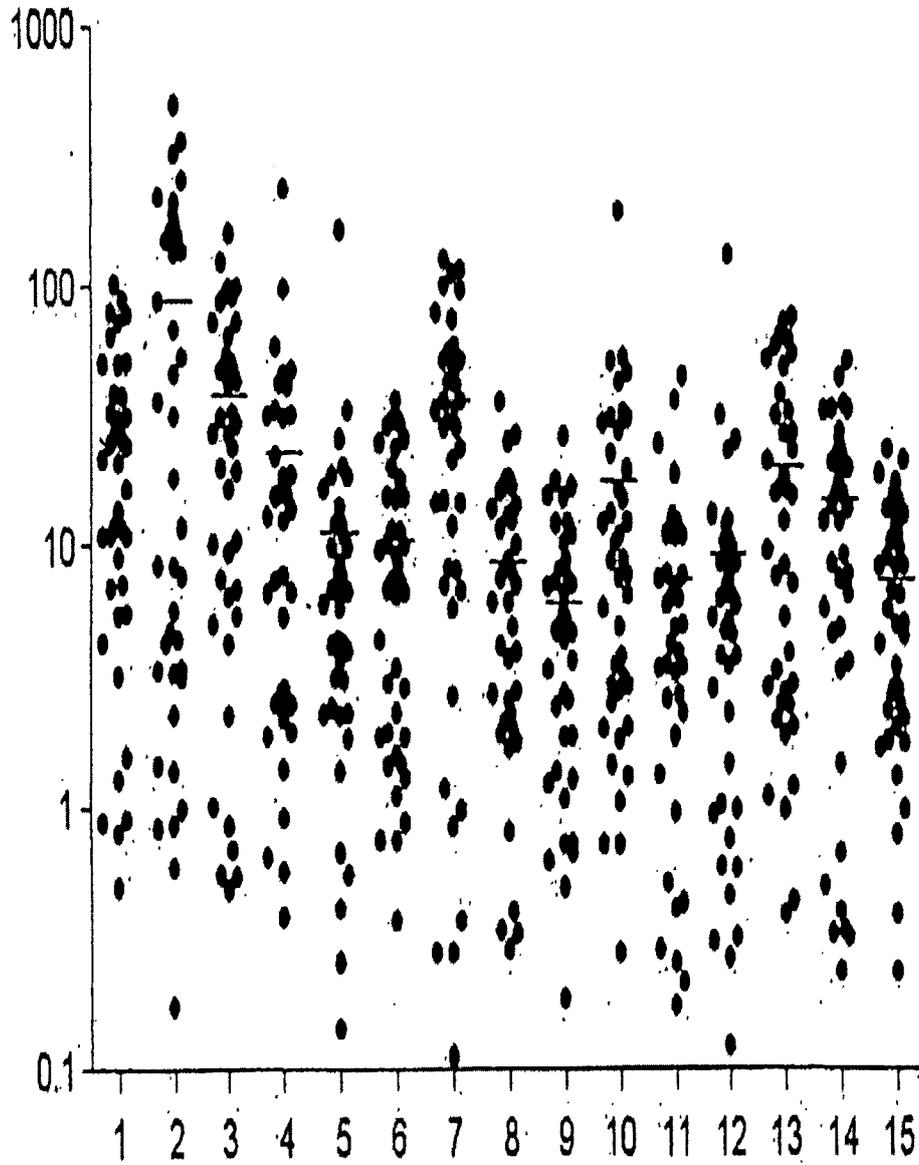


Фиг. 81В

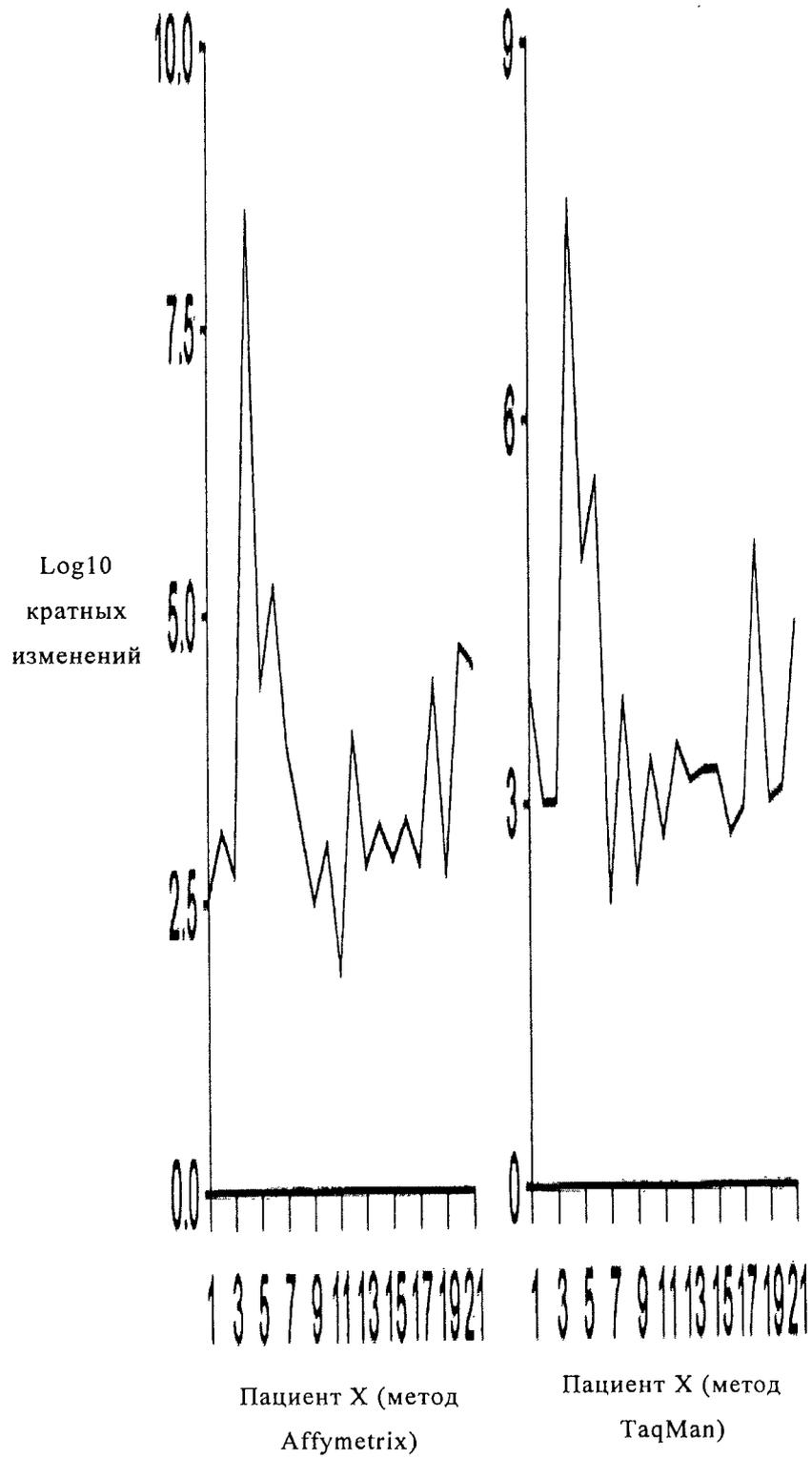


Фиг. 82

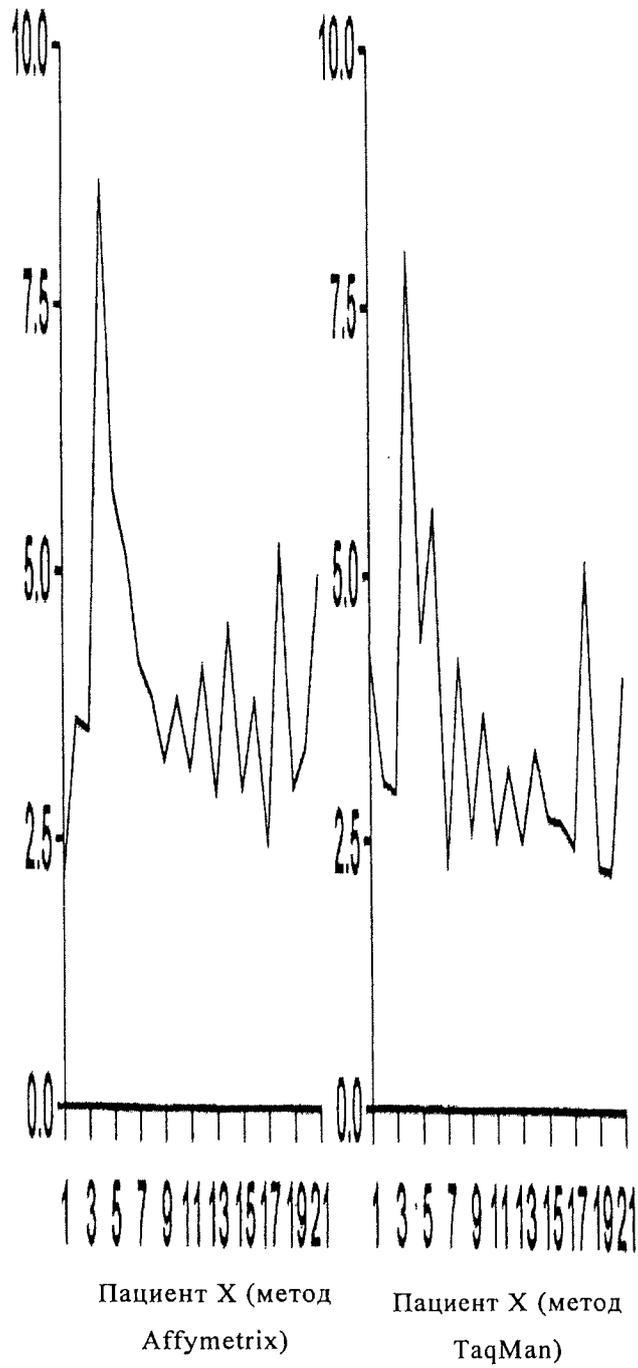
Log10 трансформированных
кратных изменений уровней иРНК
(больные СКВ/ здоровые)



Фиг. 83А

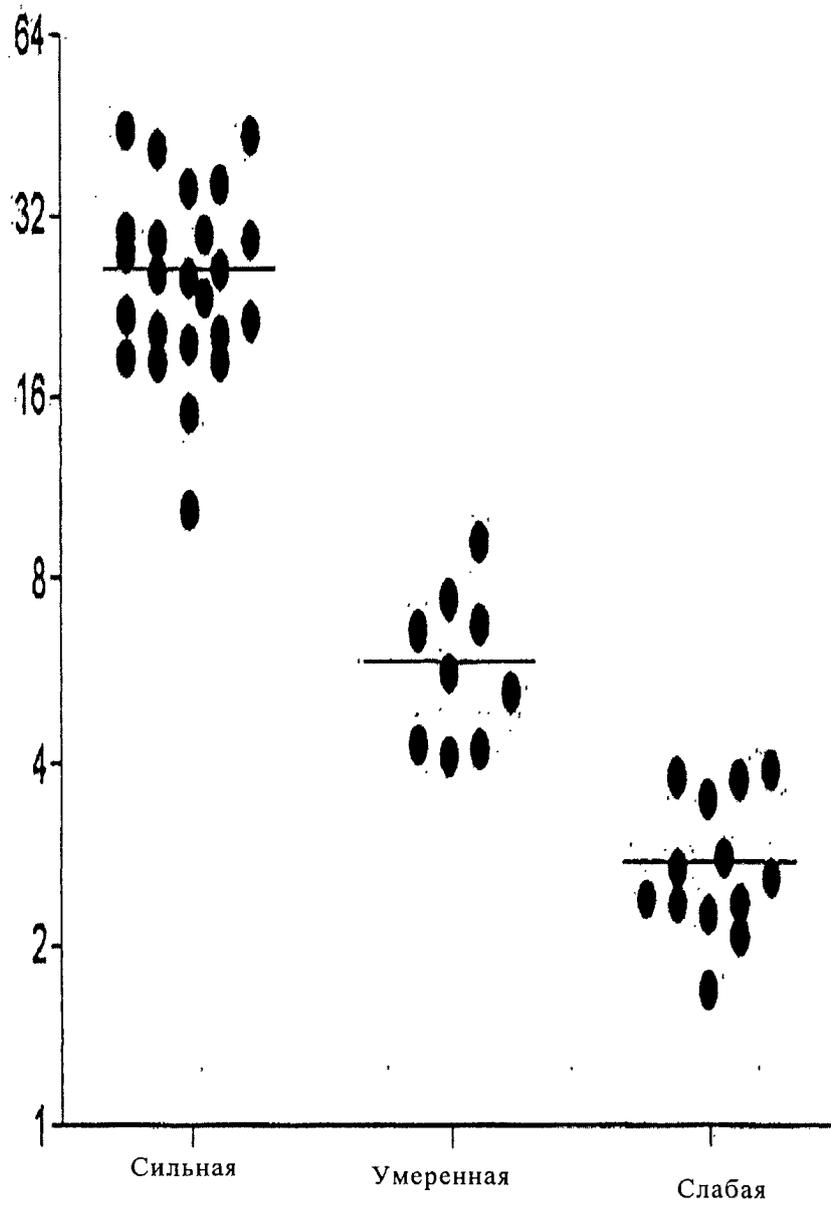


Фиг. 83Б



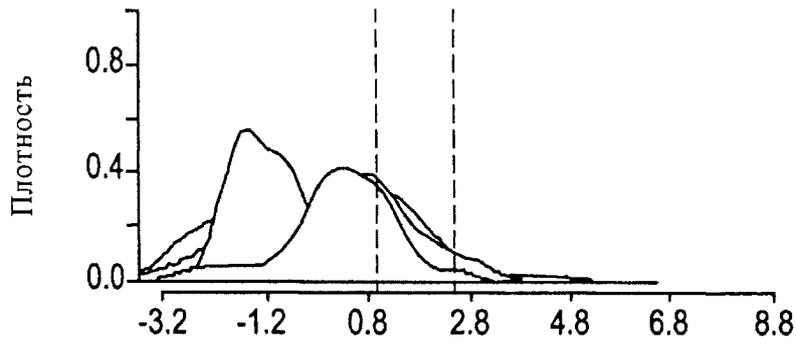
Фиг. 83В

Срединное кратное изменение

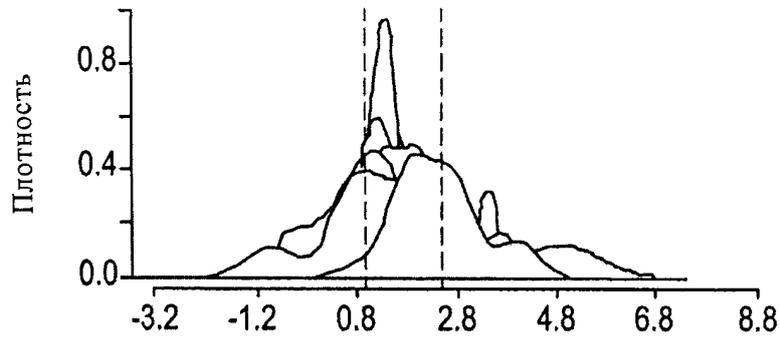


Генные подписи

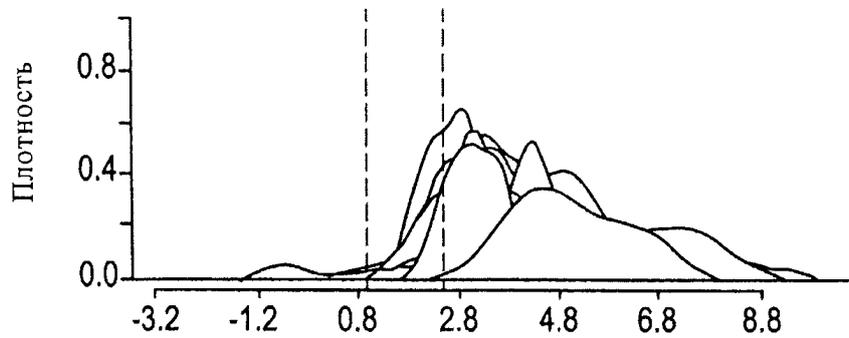
Фиг. 84



Фиг. 85А

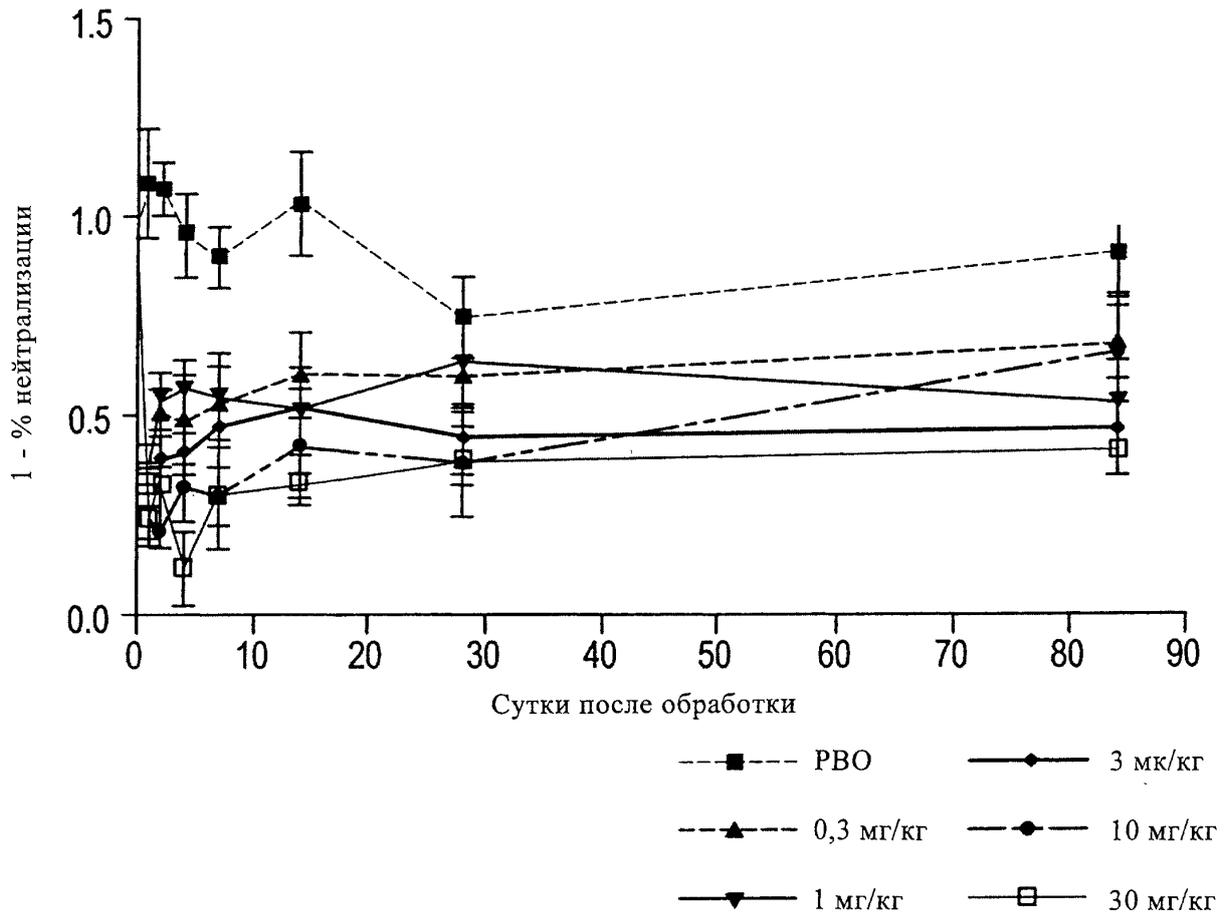


Фиг. 85Б

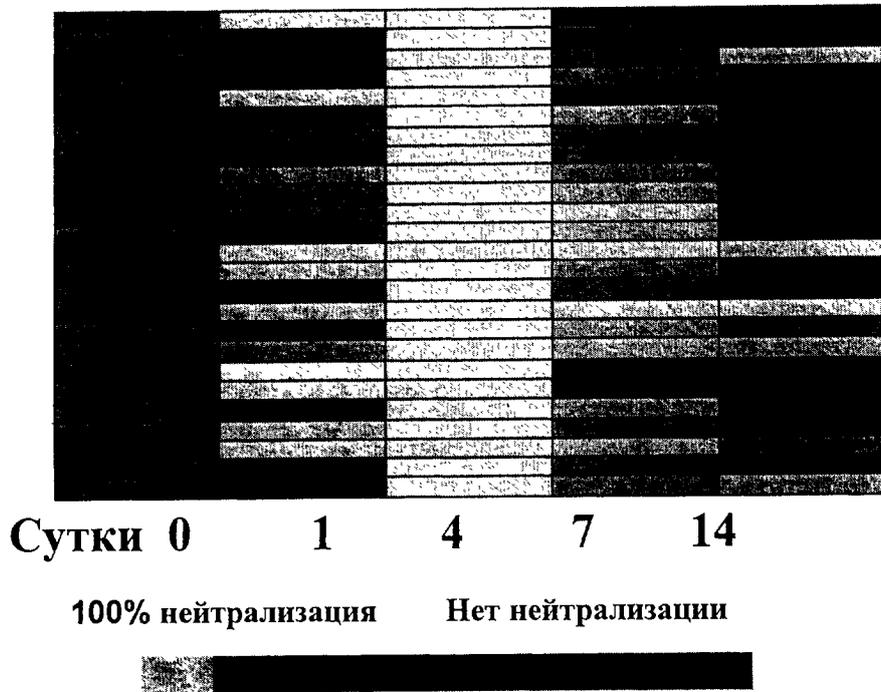


Log₂ (кратность изменения)

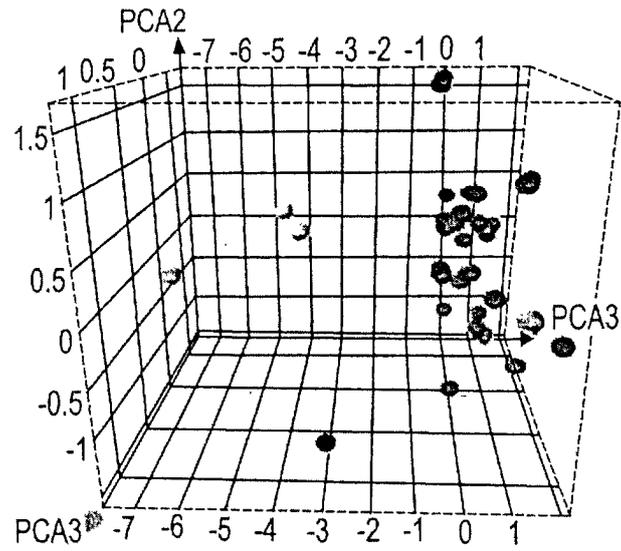
Фиг. 85В



Фиг. 86

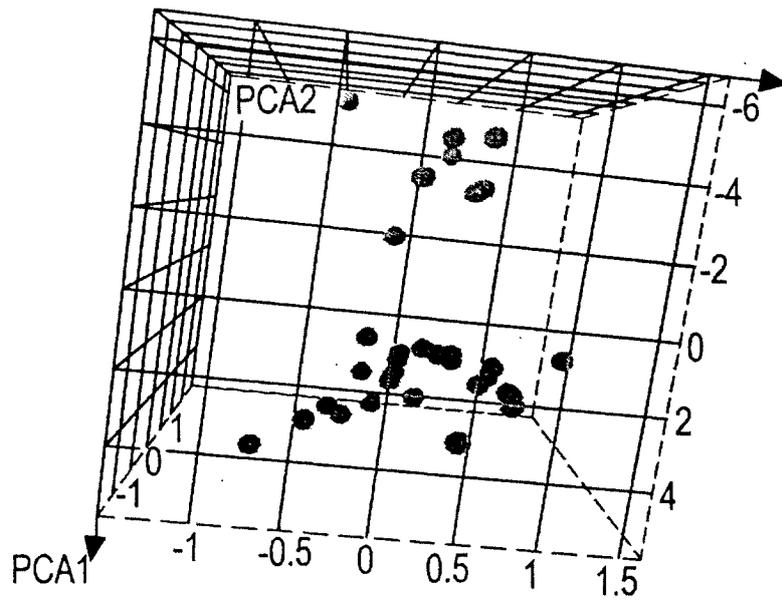


Фиг. 87А



- Нормальные здоровые доноры
- Перед дозированием
- ⊙ 4 сутки
- ⊙ 7 сутки
- 14 сутки
- 84 сутки

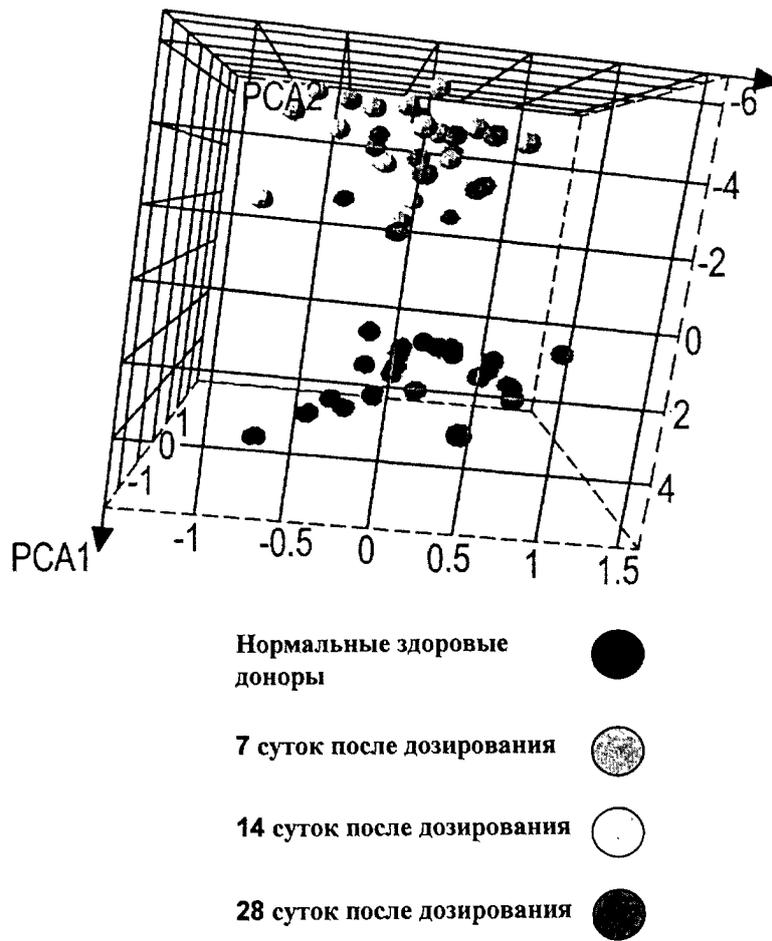
Фиг. 87Б



● 24 нормальных
здоровых донора

● Больные волчанкой
перед дозированием

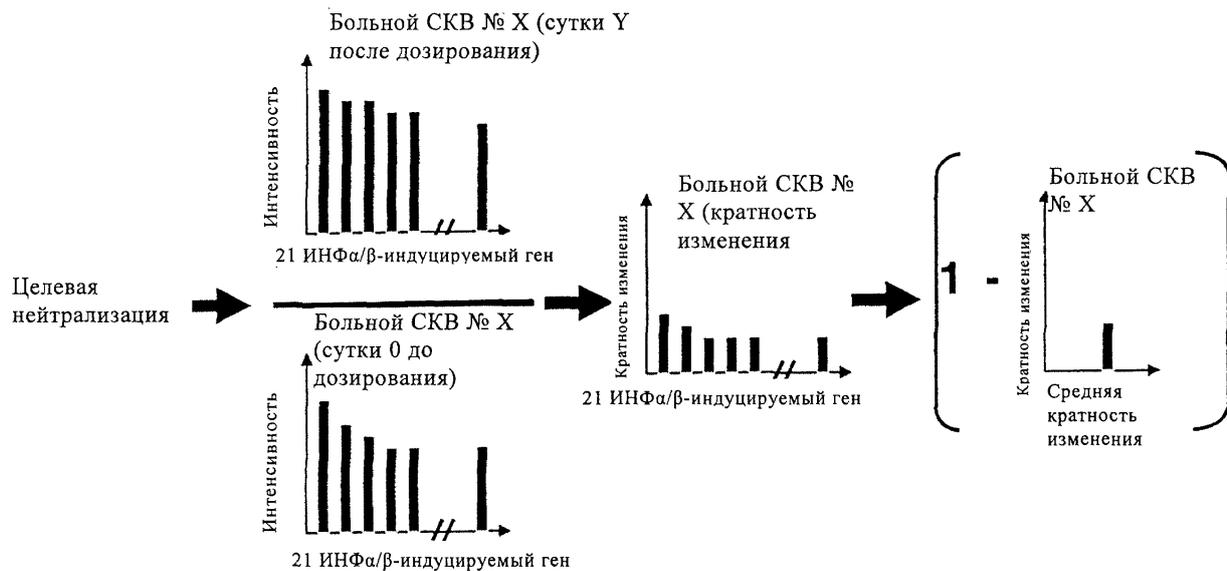
Фиг. 88А



Фиг. 88Б

Образец	1 сутки (после дозирования)	2 сутки (после дозирования)	4 сутки (после дозирования)	7 сутки (после дозирования)	14 сутки (после дозирования)	28 сутки (после дозирования)	84 сутки (после дозирования)
	4140101	-1.06	-1.24	-0.81	-0.49	-0.73	-0.50
4140108	-2.49	-1.59	-1.18	-1.37	-1.58	-0.43	-1.54
4144104	-0.07	0.01	-0.08	0.43	0.45	0.41	0.32
4140201	-0.31	-0.23	-0.09	0.02	-0.17	-0.28	0.03
4188204	0.14	-0.08	0.16	0.43	0.08		0.09
9475208	-0.25	-0.29	-0.05	0.04	-0.67	-0.22	-0.07
4141307	0.22	0.05	0.03	0.20	0.06	0.07	0.23
4144311	0.01	0.14	0.07	0.02	-0.01		0.13
4144408	-0.07	-0.04	0.06	-0.05	0.32	0.07	0.02
SE	0.25	-0.36	0.21	0.05	0.25	0.06	-0.16
CV	0.23	0.23	0.15	0.19	0.21	0.16	0.19
9635102							
4144103		0.50	NA	0.49	0.46	0.36	0.30
4144107		0.30	0.22	0.32	0.20	0.24	0.13
4144110	0.47			0.09	0.20	0.24	0.10
9078105		0.46	0.35	0.38	0.19	0.10	0.10
SE	0.57	0.46	0.46	0.41	0.38	0.36	0.25
CV	0.05	0.05	0.11	0.11	0.11	0.12	0.10
4141209							
4169604					0.43	0.33	0.18
9642601		0.24	0.26	0.32	0.23	0.22	0.13
9642602		0.37	0.17	0.10		0.12	
4142606		0.36	0.09	0.05	-0.12	0.01	-0.23
SE	0.21	0.44	0.5	0.36	0.40	0.26	0.28
CV	0.12	0.08	0.11	0.12	0.16	0.12	0.17
9475306					0.44	0.49	0.33
9649312							
4144702				0.33	0.27	0.20	0.23
SE	0.84	0.69	0.5	0.51	0.46	0.40	0.50
CV	0.01	0.02	0.03	0.10	0.12	0.10	0.22
4140406		NA	NA				-0.03
4142409				0.48	0.43	NA	0.40
4142802			0.40	0.22	-0.41	-0.55	-0.66
4188803						0.45	0.33
4188804							0.34
SE	0.74	0.76	0.71	0.61	0.5	0.5	0.08
CV	0.05	0.03	0.04	0.11	0.22	0.33	0.20
4140504							
4141903				0.29	0.29		NA
4144901							NA
SE	0.82	0.79	0.81	0.67	0.63	0.70	0.57
CV	0.04	0.06	0.04	0.20	0.18	0.11	NA

Фиг. 89



Средняя величина (1 – сутки Y/сутки 0), где Yозначает 1, 2, 4, 7, 14, 28 и 84 суток

Фиг. 90