



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0084528
(43) 공개일자 2021년07월07일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C12Q 1/6883 (2018.01) A61K 39/00 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 C12Q 1/6883 (2018.05) A61P 37/06 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7015505 (22) 출원일자(국제) 2019년10월25일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2021년05월24일 (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/059178 (87) 국제공개번호 WO 2020/084591 국제공개일자 2020년04월30일 (30) 우선권주장 62/751,019 2018년10월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 얀센 바이오테크 인코포레이티드 미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브 800/850</p> <p>(72) 발명자 세라로니, 메테오 미국 펜실베이니아주 19477 맥킨 로드 스프링 하우스 1400 세브리어, 마크 미국 펜실베이니아주 19477 맥킨 로드 스프링 하우스 1400 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 특허법인한성</p> |
|---|--|

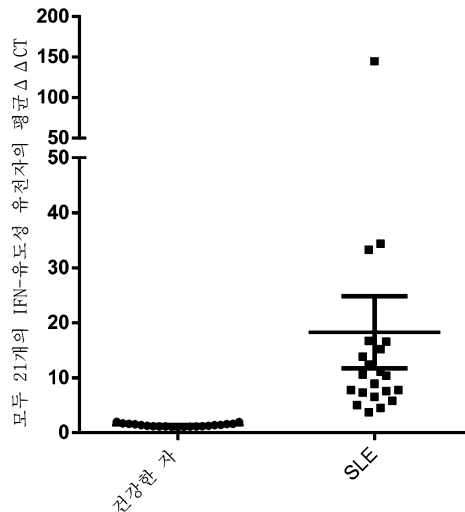
전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **I형 인터페론 시그너처 및 사용 방법**

(57) 요약

I형 인터페론(IFN-I) 시그너처는 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체(또는 환자)가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응할 것인지의 여부를 진단하고, 상기 대상체를 치료하거나 치료하지 않는 방법에서 유용하다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C07K 16/249 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
C12Q 2600/106 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)

쉬레이터, 제시카

미국 펜실베니아주 19477 맥킨 로드 스프링 하우스
1400

(72) 발명자

조르던, 제라트

미국 메사추세츠주 02142 메인스트리스 캠프리지
255

명세서

청구범위

청구항 1

I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,

- a) 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- b) 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- c) 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- d) 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제2항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT)이고, 상기 역치 값은 57.474의 SUM Δ CT인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT}))이고, 상기 역치 값은 8.725의 SUMlog₂(2^{-ddCT})인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 식 I의 POISE 점수이고:

[식 I]

$$\text{POISE 점수} = 70 - |43.7251664 - \text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})|,$$

상기 역치 값은 30 내지 40의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 역치 값은 35의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 조직 샘플인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 IFN-I 매개 질병은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군(Aicardi-Goutières syndrome), SAVI(Sting associated vasculopathy with onset in infancy, 영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome, 지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)인,

방법.

청구항 8

제7항에 있어서, SLE는 루푸스 신장염, 피부 루푸스, 또는 중추 신경계(CNS) 징후를 갖는 루푸스를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 IFN-I 억제제는 IFN-I과 IFNAR의 상호작용을 차단하는 분자, IFN-I에 결합하는 길항적 항체, IFNAR에 결합하는 길항적 항체, Tyk2, Jak1, TLR7, TLR8, TLR9, 또는 STING의 억제제, 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제(depletor), 또는 핵산을 분해시키는 작용제(agent)인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는

- a) 서열 번호 11의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), 서열 번호 12의 HCDR2, 서열 번호 13의 HCDR3, 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), 아미노산 서열 GAS를 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호 16의 LCDR3;
- b) 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 18의 경쇄 가변 영역(VL); 또는
- c) 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 매 2주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인지의 여부를 결정하고 상기 대상체의 치료 여부를 결정하는 방법으로서,

- a) 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- b) 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- c) 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- d) 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단하거나, 또는 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때에는, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단하는 단계; 및
- e) 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게는 투여하지 않는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT)이고, 상기 역치 값은 57.474의 SUM Δ CT인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log2 배수 변화의 합($\text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})$)이고, 상기 역치 값은 8.725의 $\text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})$ 인, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 식 I의 POISE 점수이고:

[식 I]

$$\text{POISE 점수} = 70 - |43.7251664 - \text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})|,$$

상기 역치 값은 30 내지 40의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 역치 값은 35의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 조직 샘플인, 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 IFN-I 매개 질병은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군, SAVI(영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, SLE는 루푸스 신장염, 피부 루푸스, 또는 중추 신경계(CNS) 징후를 갖는 루푸스를 포함하는, 방법.

청구항 21

제13항에 있어서, 상기 IFN-I 억제제는 IFN-I과 IFNAR의 상호작용을 차단하는 분자, IFN-I에 결합하는 길항적 항체, IFNAR에 결합하는 길항적 항체, Tyk2, Jak1, TLR7, TLR8, TLR9, 또는 STING의 억제제, 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제, 또는 핵산을 분해시키는 작용제인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는

- a) 서열 번호 11의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), 서열 번호 12의 HCDR2, 서열 번호 13의 HCDR3, 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), 아미노산 서열 GAS를 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호 16의 LCDR3;
- b) 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 18의 경쇄 가변 영역(VL); 또는
- c) 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 매 2주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 25

대상체가 IFN-I 매개 질병을 갖는 것을 예측 및/또는 진단하기 위한 시험관내(*in vitro*) 방법으로서는,

- a) 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- b) 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- c) 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- d) 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 예측 및/또는 진단하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT)이고, 상기 역치 값은 57.474의 SUM Δ CT인, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT}))이고, 상기 역치 값은 8.725의 SUMlog₂(2^{-ddCT})인, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 합계 발현 값은 식 I의 POISE 점수이고:

[식 I]

$$\text{POISE 점수} = 70 - |43.7251664 - \text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})|,$$

상기 참조값은 30 내지 40의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 참조값은 35의 상기 POISE 점수인, 방법.

청구항 30

제25항에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 조직 샘플인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 유전자 발현은 정량적 폴리머라제 연쇄 반응(qPCR) 또는 마이크로어레이, 또는 둘 모두를 사용하여 검정되는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 유전자 발현은 mRNA 수준에서 측정되는, 방법.

청구항 33

제25항에 있어서, 상기 IFN-I 매개 질병은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군, SAVI(영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 서열 목록
- [0002] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 2019년 10월 17일자로 생성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 JBI6021USNP1_ST25.txt이며, 크기가 63 킬로바이트이다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 발명은 I형 인터페론 시그너처 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] I형 인터페론(IFN-I)은 질병 환경에 따라 보호 효과 또는 유해한 효과를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 재조합 IFN-I은 다양한 암(문헌[Medrano *et al.*, *Oncotarget* 8:71249-84, 2017]), 만성 간염(문헌[Woo *et al.*, *Annals of Translational Medicine* 5:159, 2017]), 및 다발성 경화증(문헌[Zettl *et al.*, *Expert Review of Clinical Immunology* 14:137-53, 2018])에 대한 치료제로서 이용되어 온 반면, 많은 자가면역 장애는 이 경로의 차단으로부터 이익을 얻는다(문헌[Muskardin and Niewold, *Nature Reviews Rheumatology* 14:214-28, 2018]). IFN-I 유도성 전사체(예를 들어, IFN-I 시그너처)의 평가는 IFN-I이 역할을 하는 조발성(early onset) 질병에서의 예방적 개입 또는 확립된 질병에서의 질병 상태 및/또는 치료의 효능의 평가를 용이하게 할 수 있다. 따라서, IFN-I 시그너처를 검출하기 위한 민감한 수단을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

- [0006] 본 발명은 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0007] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0008] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0009] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0010] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0011] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 IFN-I 억제제로 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0013] 상기 대상체가 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는지를 결정하는 단계 - 상기 단계는
- [0014] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0015] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0016] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0017] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 결정하는 단계에 의함 -; 및
- [0018] 상기 IFN-I 억제제를 상기 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 결정된 상기 대상체에게 투여하여 상기 IFN-I

매개 질병을 치료하는 단계를 포함한다.

- [0019] 본 발명은 또한 대상체에서 상승된 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0020] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0021] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0022] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0023] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체에서 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0024] 본 발명은 또한 대상체에서 기저선 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0025] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0026] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0027] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0028] 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때, 상기 대상체에서 상기 기저선 IFN-I 시그니처를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0029] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0030] I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 획득하는 단계;
- [0031] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0032] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0033] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 진단하는 단계; 및
- [0034] 상기 IFN-I 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 상기 대상체에게 IFN-I 억제제의 치료적 유효량을 투여함으로써 치료하는 단계를 포함한다.
- [0035] 본 발명은 또한 대상체가 IFN-I 매개 질병을 갖는 것을 예측 및/또는 진단하기 위한 시험관내(*in vitro*) 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0036] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 획득하는 단계;
- [0037] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0038] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0039] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 예측 및/또는 진단하는 단계를 포함한다.
- [0040] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0041] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0042] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L

의 유전자 발현을 검정하는 단계;

- [0043] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클 (CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0044] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log2 배수 변화의 합(SUMlog2(2^{-ddCT})); 또는
- [0045] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수;
- [0046] [식 I]
- [0047] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog2(2^{-ddCT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0048] SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog2(2^{-ddCT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog2(2^{-ddCT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0049] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0050] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인지의 여부를 결정하고 상기 대상체의 치료 여부를 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0051] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0052] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0053] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0054] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단하거나, 또는 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때에는, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단하는 단계; 및
- [0055] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게는 투여하지 않는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0056] **도 1a**는 건강한 코호트와 SLE 코호트로부터의 혈액 중의 21개의 IFN-유도성 유전자의 평균 배수 변화($\Delta \Delta$ CT)와 평균 표준 오차(SEM)의 비교를 나타낸다.
- 도 1b**는 I형 인터페론(IFN-I) 시그너처 발현을 평가하는 데 사용되는 10-유전자 세트(POISE)를 확인하는 과정을 나타낸다.
- 도 2**는 POISE 점수를 위양성 IFN-I 시그너처 샘플 및 진양성 IFN-I 시그너처 샘플에 상관시키는 시뮬레이션의 곡선을 나타낸다. 35(화살표)의 POISE 점수는 90% 진양성과 상관되었다.
- 도 3**은 대상체-특이적 POISE 점수와 대상체-특이적 SUM Δ CT 사이의 상관관계를 나타낸다.
- 도 4**는 qPCR 샘플에 대해 계산된 SLE 대상체 및 건강한 대상체(HC)에서의 POISE 점수의 분포를 나타낸다. 35의 POISE 점수는 SLE 대상체의 2개의 집단을 정확하게 구별하였는데; 하나의 집단은 건강한 대조군의 대다수와의 비교에서 상승된 IFN-I을 가졌고, 하나의 집단은 상승된 IFN-I 시그너처를 가졌다.
- 도 5**는 POISE 점수와 혈청 IFN- α 단백질 농도(log(pg/mL))의 상관관계를 보여주는데, 이는, IFN- α 단백질 농도(y-축)가 루푸스 환자 또는 건강한 대조군 대상체의 혈청 중에서 검정 검출가능 수준에 도달하기 전에, POISE 점수(x-축)가 상승된 IFN-I 시그너처를 검출함을 나타낸다.

도 6은 현장 지리에 기초한 SLE 대상체 및 건강한 대상체에서 JNJ-55920839의 1상 연구를 위한 스크리닝 시점에 서 POISE 점수의 분포를 나타낸다. 35 초과 POISE 점수가 IFN-I 양성으로 간주되었으며, 이는 시험의 파트 B의 등록에 요구되었다.

도 7은 반응 상태에 의거한 기저선에서의 POISE 점수의 평가를 나타낸다(무반응자: n = 10; 반응자: n = 5; 플라세보: n = 8). 반응 상태는 일수 100에서의 SRI-4에 기초하였다.

도 8은 플라세보(각각의 군에서 좌측 컬럼) 및 JNJ-55920839(각각의 군에서 우측 컬럼) 치료된 대상체에서 4개의 2차 기술적 종점(secondary descriptive endpoint)의 일수 100에서의 임상 반응을 나타낸다. PGA, 질병 활동성의 의사의 전반적 평가; SLEDAI-2K, 전신 홍반성 루푸스 질병 활성 지수 2000; SRI, 전신 홍반성 루푸스 반응 지수; SRI-4, SRI에 있어서의 4점 이상의 개선; SRI-50, SLEDAI에 있어서의 개선에 대한 50% 반응률.

도 9는 투여 기간 후의 JNJ-55920839 반응자 및 무반응자에서의 POISE 점수의 RNA-Seq 평가를 나타낸다. GSA 분석을 사용한 종단적 IFN-I 중위 점수 유전자 평가. 오차 막대는 MAD를 나타낸다. 반응 상태는 일수 100에서의 SRI-4에 기초하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0057] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 실시 형태들을 설명하기 위한 것이며, 한정하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0059] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시예에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.
- [0060] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형 ("a", "an" 및 "the")은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다.
- [0061] 문맥상 달리 명확하게 요구되지 않는 한, 상세한 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐서 "포함하다", "포함하는" 등의 단어는 배타적이거나 총망라한 의미와는 대조적으로, 포괄적인 의미; 즉, "~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다"라는 의미로 해석되어야 한다.
- [0062] "진단하는" 또는 "진단"은 대상체가 주어진 질병 또는 질환을 앓고 있는지 또는 미래에 주어진 질병 또는 질환을 발생시킬 수 있는지 여부를 결정하기 위한 방법을 지칭한다. 진단은 전형적으로 진단하려는 질병에 대한 일반적인 가이드라인에 기초하여 의사에 의해 수행된다.
- [0063] "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 처치 및 예방학적 또는 예방적 조치 둘 모두를 지칭하며, 여기서 목적은 원치 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대 만성 염증성 질병 또는 자가면역 질병으로 인한 합병증을 예방 또는 둔화(감퇴)시키는 것이다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 증상의 경감, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든)를 포함한다. 치료가 필요한 자들은 이미 질환 또는 장애를 가진 자들뿐만 아니라 질환 또는 장애를 갖기 쉬운 자들 또는 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 자들을 포함한다.
- [0064] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0065] "I형 인터페론" 또는 "IFN-I"은 인간 인터페론- α (IFN α)의 모든 천연 아형 및 인터페론- β (IFN β), 인터페론- ϵ (IFN ϵ), 인터페론- ω (IFN ω) 및 인터페론- κ (IFN κ)의 하나의 아형을 지칭하며, 이들은 IFNAR1 및 IFNAR2로 구성되는 공통 이종이량체 인터페론 수용체 IFNAR에 결합한다. 다양한 IFN-I 단백질, IFNAR1 및 IFNAR2의 아미노산 서열은 잘 알려져 있으며, 예시적인 UNIPROT 또는 Genbank로부터 검색가능하다. IFN-I이 서열 번호 15의 인간 IFN ω 의 것인 경우의 예시적인 아미노산 서열.

- [0066] 서열 번호 15
- [0067] CDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRI SPFLCCLKDRRDFRFPQEMVKGSQLQKAHVMSVLHEMLQQIFSLFHTERSAAWNMTLLDQLHTGLHQLQHLETCLLQ VVGEGESAGAI SSPALTLRRYFQGI RYVLKKEKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQERLRSKDRDLGSS
- [0068] "I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병"은 혈액 또는 조직에서 IFN-I 유도성 유전자 전사체의 과발현 및/또는 상승된 IFN-I을 적어도 부분적으로 특징으로 하는 질병을 지칭한다.
- [0069] "반응성인", "반응성" 또는 "반응할 가능성이 높음"은, 검출가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병의 확산의 예방, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든 간에)와 같은 임의의 종류의 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.
- [0070] "IFN-I 억제제", "억제제" 또는 "길항제(antagonist)"는 혈액 또는 조직, 또는 둘 모두에서 IFN-I 생물학적 활성을 억제하거나 IFN-I 시그너처를 감소시키는 능력을 갖는 분자이다. 억제제는 대조군과 대비할 때 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%, 또는 통계학적으로 유의한 억제일 수 있다. 수용체 결합 시에, IFN-I은 JAK1 및 TYK2의 활성화를 통해 신호전달 캐스케이드를 개시하며, 이는 STAT 1 내지 6을 포함한 몇몇 STAT 패밀리 구성원들의 인산화로 이어진다. STAT1 및 STAT2 활성화는 IFN-조절 인자 9(IRF9)와의 복합체의 형성으로 이어지고, IFN-자극 유전자 인자 3(ISGF3) 복합체로도 알려진 이 복합체는 핵 내의 IFN-자극 반응 요소(ISRE)에 결합하며, 그 결과 IRF7 및 CXCL10(IP-10)을 포함한 많은 인터페론-자극 유전자(ISG)의 전사를 가져온다. IFN-I은 또한 v-crk 육종 바이러스 CT10 발암유전자 상동체(조류)-유사(CRKL), 미토젠-활성화된 단백질 키나제(MAPK), 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)를 포함한 다른 경로를 통해, 그리고 활성화된 B 세포의 핵 인자 카파-경쇄-인핸서(NF- κ β)를 통해 세포 기능을 조절한다. IFN-I 억제제, 예를 들어 Jak1 또는 Tyk2 억제제는 상기 언급된 신호전달 캐스케이드들 중 하나 이상을 억제할 수 있다. IFN-I 억제제는 또한 사구체신염을 포함한 인간 루푸스의 몇몇 특징을 갖는 시간-의존적 및 암컷-편향적 질병을 나타내는 NZB/NZW F1 마우스와 같은 자가면역 질병의 동물 모델에서 질병 특성을 감소시킬 수 있다. IFN-I의 억제제는 또한 형질세포양 수지상 세포 생존 또는 기능의 조절제 및 톨-유사(Toll-like) 수용체 TLR3, TLR7, TLR8, TLR9와 같은 IFN-I 생산을 촉발시킬 수 있는 선천 면역 감시자(sentinal)의 조절제 또는 cGAS-cGAMP-STING 경로의 조절제를 포함한다.
- [0071] "IFN-I 유도제", "유도제" 또는 "효능제(agonist)"는 혈액 또는 조직, 또는 둘 모두에서 IFN-I 생물학적 활성을 증강시키거나 IFN-I 시그너처를 상승시키는 능력을 갖는 분자이다. 증강은 대조군과 대비할 때 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%, 또는 통계학적으로 유의한 억제일 수 있다. 그러한 효능제는 Jak1 또는 Tyk2 효능제일 수 있다.
- [0072] "I형 인터페론 시그너처" 또는 "IFN-I 시그너처"는 IFN-I에 의해 조절되는 유전자들의 하위세트의 상호조절을 지칭한다. 수개 내지 수백 개의 유전자의 범위이고 본 명세서에 기재된 유전자 세트를 포함한 다양한 IFN-I 시그너처가 알려져 있다. 이들 시그너처는, 예를 들어, 전신 홍반성 루푸스(SLE)와 같은 IFN-I 매개 질병의 치료를 위한, 그리고 SLE 환자 계층화의 목적을 위한 IFN-I 억제제의 표적 결합(target engagement)을 평가하기 위해, 또는 IFN-I이 역할을 할 수 있는 임의의 질병, 예컨대 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 암 또는 감염성 질병에서 질병 활동성 또는 진행을 평가하거나 약물의 치료적 효능을 평가하기 위해 약력학적 마커로서 이용될 수 있다.
- [0073] "기저선 IFN-I 시그너처"는 전체 집단에 걸친 평균 배수 변화가 1.5 이하인 인터페론 유도성 유전자의 시그너처를 지칭한다.
- [0074] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "유전자 발현 시그너처" 또는 "시그너처"는 발현이 세포, 조직, 기관, 유기체 또는 종양의 특정 상태를 나타내는 유전자들의 군을 지칭한다. 이러한 시그너처를 구성하는 유전자들은, 예를 들어 특정 세포 계통에서, 분화 단계에서, 특정 생물학적 반응 동안, 또는 질병 또는 이의 특정 아형에서 발현될 수 있다. "IFN-I 시그너처"는 "유전자 발현 시그너처" 내에 포함한다.
- [0075] "생물학적 샘플"은 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라, 대상체로부터 단리된 유사한 유체, 세포, 또는 조직의 집합을 지칭한다. 예시적인 샘플은 생물학적 유체, 예컨대 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 타액, 낭액, 눈물 방울, 배설물, 객담, 분비 조직 및 장기의 점막 분비물, 질 분비물, 복수액, 흉강, 심낭, 복막강, 복강 및 다른 체강의 유체, 기관지 세척에 의해 수집된 유체, 활액, 대상체 또는 생물학적 공급원과 접촉된 액체 용액, 예를 들어, 세포 또는 장기 컨디셔닝된 배지를 포함하는 세포 및 장기 배양 배지,

세척액 등, 조직 생검물, 세침 흡인물, 외과적으로 절제된 조직, 기관 배양물 또는 세포 배양물이다.

- [0076] "유전자 발현"은 유전자에서 인코딩된 정보를 유전자 산물(예를 들어, RNA, 단백질)로 번역하는 것을 지칭한다. 발현된 유전자는 RNA로 전사되고 후속으로 단백질로 번역되는 유전자(예를 들어, mRNA)뿐만 아니라, 단백질로 번역되지 않는 비-코딩 기능성 RNA로 전사되는 유전자(예를 들어, miRNA, tRNA, rRNA, 리보자임 등)를 포함한다.
- [0077] "합계 발현 값"은 시험 유전자들의 조합, 예컨대 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 조합의 발현의 수준의 값 또는 수학적 표현을 지칭한다.
- [0078] "유전자 발현의 수준" 또는 "발현 수준"은 샘플 또는 기준 표준물에서 주어진 유전자에 의해 인코딩된 하나 이상의 산물(예를 들어, RNA, 단백질)의 수준(예를 들어, 양)을 지칭한다. 발현 수준은 상대적 또는 절대적일 수 있다.
- [0079] "과발현", "과발현된", "상향조절", "상향조절된", "증가된", "증가시키다", "향상되다", "향상된" 및 "상승된"은 모두 본 명세서에서, 참조 샘플 대비 시험 샘플에서 통계학적으로 유의한 양만큼, 또는 사전확인된 역치 값을 초과하는 하나 이상의 유전자 또는 유전자들의 조합(예를 들어, 유전자 발현 시그니처)의 증가된 발현을 일반적으로 지칭한다. 유전자의 발현 수준의 1.5배 증가는 "과발현"을 나타낸다.
- [0080] "역치 값"은 기저선 IFN-I 시그니처를 갖는 대상체와 대비하여 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 대상체를 높은 정확도로 구별하는, 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현에 대해 획득된 값을 지칭한다. 역치 값은 유전자 발현을 분석하는 방법에 따라 다양한 방법으로 표현될 수 있다. 역치 값은, 예를 들어 실질적으로 건강한 대상체들(예를 들어, 기저선 IFN-I 시그니처를 나타내는 대상체들)의 집단으로부터 획득될 수 있다. 역치 값은 컴퓨터 또는 PDA 디바이스 상에 값(들)으로서 저장되어, 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 대상체로부터 획득된 값과 비교하는 것을 가능하게 할 수 있다. 역치 값은 또한, 예를 들어 IFN-I 매개 질병의 개시 전에, 또는 IFN-I 억제제에 의한 치료의 개시 전에 더 이른 시점에서 동일한 대상체로부터 획득될 수 있다. 당업자는 본 명세서에 기재된 방법과 함께 사용하기 위한 적절한 참조 샘플을 결정할 수 있다.
- [0081] "정규화"는 개별 발현 수준 데이터의 조작을 지칭하는데, 여기서는 하나 이상의 시험 유전자의 발현 수준이 하나 이상의 대조 유전자, 예컨대 하나 이상의 하우스키핑(housekeeping) 유전자의 발현 수준에 대한 것으로 표현된다. 예를 들어, 하나 이상의 하우스키핑 유전자의 발현 수준의 수치 값은 하나 이상의 시험 유전자의 발현 수준의 수치 값으로부터 감소될 수 있으며, 그럼으로써 참조물에 대한 또는 복수의 샘플들 중에서의 정규화된 마커 값의 비교를 가능하게 할 수 있다.
- [0082] "하우스키핑 유전자"는 기본적인 유지 및 필수 세포 기능을 위해 구성적으로 발현되고 이를 위해 필요한 전사체 및/또는 단백질을 인코딩하는 유전자를 지칭한다. 하우스키핑 유전자는 일반적으로 세포- 또는 조직- 의존적 방식으로 발현되지 않으며, 가장 흔하게는 주어진 유기체 내의 모든 세포에 의해 발현된다. 하우스키핑 단백질의 일부 예에는, 특히 B2M, TFRC, YWHAZ, RPL0, 18S, GUSB, UBC, TBP, GAPDH, PPIA, POLR2A, ACTB, PGK1, HPRT1, IPO8 또는 HMBS가 포함된다.
- [0083] "치료적 유효량"은 필요한 용량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 병용물이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제들의 병용물의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being) 또는 대상체에서의 IFN-I 시그니처의 감소를 포함한다.
- [0084] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값이 허용되는 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 어떻게 그 값이 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 제한사항에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과 또는 실시 형태와 관련하여 실시예에서 또는 명세서에서의 어딘가 다른 곳에서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따른 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 어느 쪽이든 더 큰 값 이내에 있음을 의미한다.
- [0085] "폴리뉴클레오티드"는 당-인산 골격 또는 다른 균등한 공유결합적 화학적 특성에 의해 공유 결합된 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 합성 분자를 지칭한다. cDNA는 예시적인 합성 폴리뉴클레오티드이다.
- [0086] "차등 발현"은 참조 샘플 대비 시험 샘플에서 통계학적으로 유의한 양만큼, 또는 사전확인된 역치 값을 초과하

ggatacgggaagaagaaatggctggtgatctttcagcaggtttcttcatggaggaacttaatacataccgtcagaagcagggagtagtacttaaatacaag
 aactgcctaattcaggacctccacatgataggaggtttacatttcaagttataatagatggaagagaatttcagaaggtgaaggtagatcaaagaaggaag
 caaaaaatgccgcagccaaat tagctgttgagatacttaataagaaaaagaaggcagttagtcctttatattgacaacaacgaattcttcagaaggat t at
 ccatggggaattacataggccttatcaatagaattgccagaagaaaagactaactgtaaatatgaacagtgatcggggggtgcatgggccagaaggat
 ttcattataaatgcaaaaatgggacagaaagaatatagttatggtagaggttctactaaacaggaagcaaaacaattggccgctaaactgcatatctcaga
 tatattcagaagaacctcagtgaaatctgactacctgtcctctggttcttttggctactacgtgtgagtcctaaagcaactctttagtgaccagcacactcg
 ctctcgaatcatcatctgaaggtgacttctcagcagatacatcagagataaattctaacagtgacagtttaaacagttctctgtgcttatgaatggtctca
 gaaat aatcaaggaaggaagcaaaaagatctttggcaccagat ttgaccttctgacatgaaagaaacaaagtat actgtggacaagaggtttggcatggat t
 ttaagaaatagaat taattggctcaggtggatttggccaagtttcaagcaaacacagaattgacggaaagacttactgtat taaactgttaaatata
 ataacgagaagggcggagcgtgaagtaaaagcat tggcaaaacttgatcatgtaaatat tgttcaactacaatggctgttgggatggattgat t at gatcctg
 agaccagtgatgat tctcttgagagcagtgattatgatcctgagaacagcaaaaatagttcaaggtcaaagactaagtgccttttcatccaaatggaaat tct
 gtgataaagggaccttgaacaattggattgaaaaagaagagggcagaaactagacaagttttggctttggaactcttgaacaaatacaaaaaggggtgg
 attatatcatcaaaaaaataat tcatagagatcttaagccaagtaatat tcttagtagat acaaaacaagtaagat tggagactttggactgttaa
 catctctgaaaaatgatgaaagcgaacaaggagt aaggaactttgcgatacatgagccagaacagat tcttgcgaagactatggaaaggaagtggacc
 tctacgctttggggctaatcttctgctgaacttcttcatgtatgtgacactgctttgaaacatacaagtttttcacagacctacgggatggcatcatctcag
 atataat t gataaaaagaaaaaactcttctacagaataactctcaagaaacctgaggatcgacctaacacatctgaaataactaaggacctgactgtgtg
 gaagaaaagcccagagaaaaatgaacgacacacatgttagaccctctgaaaaagatcctgcttctgatatgcagtttctttaaattatctaaatctg
 ctagggaatataatagatatttacctttttat tttaatgtttcttttaatttttactat ttttactaatctttctgcagaaacagaaaggttttctcttt
 ttgcttcaaaaacatcttcat tttacttttctggctcatctctttattcttttttttttaagacagagctctcgctctgttggccaggctggagt
 gcaatgacacagctctggctcactgcaacttctgcctcttgggttcaagtgattctcctgcctcagcctcctgagt agctggattacaggcatgtgccacc
 acccaactaat ttttgtgtttttaaagacaggggtttcacatgttggccaggctggctcaaacctctgacctcaagtaatccacctgcctcgacctcc
 caaagtgtgggat t acagggat gagccaccgcgccagcctcatctttgttctaaagatggaaaaaccaccccccaattttctttttat act ataatg
 aatcaatcaat tcatatctttat taaattctaccgcttttaggccaaaaaataatgaagatcgttctctgcctcacatagcttacaagccagctggagaa
 atatggtactcat taaaaaaaaaaaaaaaaagtgatgtaaacacttccgaaaaacaatttggcatatctagtaagttgaatccatgtat accacatagc
 t atcaat tctattctacatagctgcttacaagaatgtccataaaacctgtttataatagccaaaagaacagggaaacaacctaatgacatcaaaaag
 aatggat taaaaaataat t cacacacaggagtactat atagttatgaaaacaat tgaagtacagctaaatgtaataacgtaacacaatacaactctcag
 aaacataatgt taaagcaacaagcaggttttcagaaaaat atgcagaataat tccattatataaagt tccagagcatgcaaaactaaatcat tttgtat
 aaaaaaccaacaataatgtgatgagacaataatgggaaggaaggggaatgagaaat at taaat tctggatgggtggttatctttgaggagggggaatgatgtgat
 tggggaaatggactttcaaggtaatggtaacttcttaagctggatggtaggtccactagtggttggctgcatagttataccttttatcttaaatacat ttt
 gtatctattgt aacaacctttaaagacaacctgctgt aaggcagtagt aaaaacagaaaaat agtccatcgggaaagggtaagatggctttctgctgagc
 acagggttagaagt gacagcccagtgggccttccaactat atgccagggtgttagatgagt agagaggagaccaccaggaagctggacaaggggtctggc
 atgagctctggagaagataatattgaggaacatggggatgctagttgttggctcctgaat t gctgt agagaagataat t taaatgcatcttagaagacgac
 cctgagggtgaatttcaacttagggcaattgttttagtttcttat tggtttaaatggatacttgaagctggataat t taaagaaaagagatt t ata
 tgacttacagttctgcaggctgtacaagaaacatggcaccagcatctgcttcttccccggctgcttccactcatgggtggaaggtgaaggggagccggatgtg
 cagagatcatatggcaagagaggaagcaagagagcaggggagaaggtgccagctctttttaaataaccggctctttaggggaactaatagattgagaactcc
 ttgcttctctccccagcacacccccagggacggcattaatgtat tcatgaggggtcttccccatgacccaacacctcccatcagggccccacctc
 caaacctgggatcaaat t caacatgagattttgggggcaacaatgcaaacat atagcagcaaccagctaccttctaaaactgcatatgat tttaggatt
 tttaaaaagggccaatttaggttaagcaaaaaaaaaaaaaaaaaa

[0096] "HERC5"는 NM_016323.3(서열 번호 3)의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 전사체를 생성하는 인간 HECT 및 RLD 도메인 함유 E3 유비퀴틴 단백질 리가제 5) 유전자를 지칭한다. 이 서열에서는, 티민(t)이 우라실(u) 대신 사용될 수 있다.

[0097] 서열 번호 3

[0098] tcagt agctgaggtcgggttccccgacgccacgcagctgcgcgacgtggttcccgtctgcagcgaacgcctgaggcagtgggcgcgctcagtcccggg
 accaggcgttctctcctctcgctctgggctgggaccccgaagcggcgatggagcggaggtcgcgagggaagtcgaggcgaacgggcgctcgaccg
 ggcaaggcccgccgacccagcccgaagctccggggcgcacagctctggctcttcccagcgcgcgggcctccaccgcgctgctcggagggtggag
 gtgacgcgcaactctgctgctcgccggggcgcctcgcggtcttggaaacgcggcggggcggcgtccaggttaccagctgctcgccgggagcggcggc
 cggacgccgaatgcat taaat t aggaaaaacat gaagat acat tccgtggaccaaggagcagagcacatgctgattctctcatcagatggaaaaacct t
 gagt at gacaact at agcatgaacat ct aaggt t t gaaagcat t t tacaagaaaaaataat t cagat cacatgtggagat t accat tctcttgcactc
 tcaaaaggtggtagct t t tggctggggacagaacctgcatgggcagcttggagt t ggaagaaat t tccctcaaccaccacaccagat tgtggagcac
 ctgcaggagtaccttggctcagatttctgccggagaagcccacagcatggccttatccatgtctggcaacat t t at tcatggggaaaaaatgaatgtgga

caactaggcctgggcccactgagagt aagatgatccatcccttattgaaggactagacaatcagaaagt tgaattgtcgcttgtggtggctctcacagt
 gccctactcacacaggatgggctgctgtttactttcggtgctggaaaacatgggcaacttgggtcataatccaacacagaatgagctaaagacctgttgggtg
 gctgagcttgtgggtatagagt gactcagatagcatgtggaaggtggcacacacttgcctatgtttctgat tgggaaaggtctttccttgggtctgga
 aagatggacaactgggaaatggtggaacacgtgaccagctgatgccgttccagt gaaagtatcatcaagtgaagaactcaactt gaaagccatacctca
 gaaaaggagttaataatgat t gctggagggaaatcaaagcat tttgctctggat aaagaaagagaat tcatatgttaactgaagaggacaat t cctactctg
 aatgaaggactgt aaagagatggat t gctgatgtggagactaaacggtggcagagcacaaaaagggaaatccaagagat at t t t c a t c t c t g c t t g t c t a
 actggaagt t t t t a a g g a a a g a a g a a c t a c a g a a a t g a t g c c t g t t a t t g g a c t t a a a t a a g c a a g a a a c a t c t t c a g g a g t t a c c c a a a a g g a c
 tggat t a c t a a c a t g a t a a c c a c t g c c t c a a g a t a a t c t g c t c a a a g a c t t c c a t t t c a t t c t c c a c c c a g a a g c t t t a g a a a t t t t c t t c c t t c t c
 ccagaatgtcctatgatgcatat tccaacaactgggagagccttgtggttccattt gcaaaggtt g t t g t a a a t g a g t g a c c a g t c t t c a c t g g t t c t g
 gaagagtat tgggcaactctgcaagaatccact t t c a g c a a a c t g g t c c a g a t g t t a a a c a g c c g t c a t a t g c c a g t t g g a t t a c t g g g a t g a a a g t g c t
 gaggagaatggtaatgt tcaagctctcctagaaatgt tgaagaagctgcacagggt aaaccagggt gaaatgtcaactacctgaaagt at t t t c c a a g t a g a c
 gaactctgacacgtctcaat t t t t g t a g a a g t a t g c a g a a g g t a c t t g t g g a a a t g a c t g t g g a c g c t c a g a a a a t g t a c a a t g c t g c g t c a t a t t c
 agtact t t c c a t t t a t c t t a a t a a t c t g t c g a a a a t t a a a c t a c a t a c a g a c a c a c t t t a a a a t a g a g a g t a a a a a c a t a a a g c t t a t c t t a g g
 t c g g c a g c a a t t g a g g a a g a a g a g a g t c t g a a t t c g c t t t g a g g c c c a c g t t t g a t c t a a c a g t c a g a a g g a a t c a c t t g a t t g a g g a t g t t t g a a t c a g
 c t a a g t c a a t t t g a g a a t g a a g a c c t g a g g a a a g a g t t a g g g t t c a t t a g t g g a g a a t t g g g t a t g a c c t c g g a g g a g t c a g a a a g a g t t c t t c t a c
 t g t c t g t t t g c a g a g a t g a t c c a g c c g g a a t a t g g g a t g t t c a t g t a t c c t g a a g g g g c t t c c t g c a t g t g g t t t c c t g t c a a g c c t a a a t t t g a g a a g a a
 a g a t a c t t c t t t t t g g g g t t c t a t g t g g a c t t t c c c t g t c a a t t g c a a t g t t g c c a a c c t t c c t t t c c c a c t g g c a c t g t t a a g a a a c t t t t g g a c c a a
 atgccatcat t g g a a g a c t g a a a g a a c t c a g t c c t g a t t t g g g a a a g a a t t t g c a a a c a c t t c t g g a t g a t g a a g g t g a a a c t t t g a g g a a g t a t t t a c
 atccat t t t a a t g t g c a c t g g g a c a g a a a c g a c a c a a a c t t a a t t c c t a a t g g a a g t a g c a t a a c t g t c a a c c a g a c t a a c a a g a g a g a c t a t g t t t c t a a g
 t a t a t c a a t t a c a t t t t c a a c g a c t c t g t a a g g c g g t t t a t g a a g a a t t t c g g a g a g g a t t t t a a a a t g t c g c a c g a a g a c a t t a t c a a a t t a t t c c a c
 c c c g a a g a a c t g a a g g a t g t g a t t g t g g a a a t a c a g a t t a t g a t t g g a a a a c a t t t g a a a a g a a t g c a c g t t a t g a a c c a g g a t a t a a c a g t t c a c a t c c c
 a c c a t a g t g a t g t t t g g a a g c t t t c c a c a a a t t g a c t c t g g a a g a a a g a a a a a a t t c c t t g t a t t t c t t a c a g g a a c t g c a g a c t a c a a a t g a a a g a t
 t t a a a t a a t a t g a a a a t a a c a t t t g c t g t c c t g a a a g t t g g a a t g a a a g a g a c c c t a t a a g a g c a c t g a c a t g t t c a g t g t c c t t c c t c c c t a a a t a t
 t c t a c a a t g g a a a c a g t t g a a g a a g c g c t t c a a g a a g c c a t c a c a c a c a a c a g a g g a t t t g g c t g a c c a g c t t g c t t g t c c a a c a g c c t t a t t t g t t g t g
 t t a t c g t t g t t g t t g t t g t t g t t t c t c t a c t t t g t t t t g t t t t a g g c t t t a g c a g c c t g a a g c c a t g g t t t t c a t t t c t g t c t c t a g t g a t
 a a g c a g g a a a g a g g g a t g a a g a a g a g g g t t a c t g g c c g g t t a g a a c c c g t g a c t g t a t t c t c t c c c t t g g a t a c c c c t a t g c c t a c a t c a t a t t c c t t a c c
 t c t t t g g g a a a t a t t t t t c a a a a a t a a a a t a a c c g a a a a a t t a a c a t a a a a

[0099] "IFI44"은 NM_006417.4(서열 번호 4)의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 전사체를 생성하는 인터페론 유도 단 백질 44 유전자를 지칭한다. 이 서열에서는, 티민(t)이 우라실(u) 대신 사용될 수 있다.

[0100] 서열 번호 4

[0101] t c t t t g a a g c t t c a a g g c t g c t g a a t a a t t t c c t t c t c c a t t t t g t g c c t g c c t a g c t a t c c a g a c a g a g c a g c t a c c c t c a g c t c t a g c t g a t a c t a c a g
 a c a g t a c a a c a g a t c a a g a a g t a t g g c a g t g a c a a c t c g t t g a c a t g g t t g c a c g a a a a g a t c c t g c a a a a t c a t t t t g g a g g g a a g c g g c t t a g c c t t c t
 c t a t a a g g g t a g t g c c a t g g a t t c c g t a a t g g a g t t t t g c t t g a c a g a t g t t g t a a t c a a g g g c c t a c t c t a a c a g t g a t t a t a g t g a a g a t c a t a t t a t
 t g g a g c a t a t g c a g a a g a g a g t t a c c a g g a a g g a a a g t a t g c t t c c a t c a t c c t t t t g c a c t t c a a g a t a c t a a a a t t t c a g a a t g g a a a c t a g g a c t a t g
 t a c a c c a g a a a c a c t g t t t g t t g t g a t g t t a c a a a a t a a a c t c c c a a c t a a t t t c c a g a t a g a t g g a a g a a a t a g a a a a g t g a t t a t g g a c t t a a a g a c
 a a t g g a a a a t c t t g g a c t t g c t c a a a a t t g t a c t a t c t c t a t t c a g g a t t a t g a a g t t t t c g a t g c g a a g a t t c a c t g g a t g a a g a a a g a t a a a a g g g g t
 c a t t g a g c t c a g g a a g a g c t t a c t g t c t g c c t t g a g a a c t a t g a a c c a t a t g g a t c c c t g g t t c a c a a a t a c g a a t t c t g c t g c t g g g t c c a a t t g g a g c
 t g g g a a g t c a g c t t t t t c a a c t c a g t g a g g t c t g t t t t c c a a g g g c a t g t a a c g c a t c a g g c t t t g g t g g g c a c t a a t a c a a c t g g g a t a t c t g a g a g t a
 t a g g a c a t a c t c t a t a g a g a c g g g a a a g a t g g c a a a t a c c t g c c g t t a t t c t g t g t g a c t c a c t g g g g c t g a g t g a g a a a g a a g c g g c c t g t g c a g g g a
 t g a c a t a t t c t a t a t c t t g a a c g g t a a c a t t c g t g a t a g a t a c c a g t t t a a t c c c a t g g a a t c a a t c a a a t t a a a t c a t c a t g a c t a c a t t g a t t c c c a t c
 g c t g a a g g a c a g a a t t c a t t g t g t g g c a t t t g t a t t t g a t g c c a g c t c t a t t c a a t a c t t c t c c t c t c a g a t g a t a g t a a a g a t c a a a g a a t t c g a a g g g a
 g t t g g t a a a c g c t g g t g t g g t a c a t g t g g c t t t g c t c a c t c a t g t g g a t a g c a t g g a t t t g a t t a c a a a a g g t g a c c t t a t a g a a a t a g a g a g a t g t g a g c c
 t g t g a g g t c c a a g c t a g a g g a a g t c c a a g a a a a c t t g g a t t t g c t c t t t c t g a c a t c t c g g t g g t t a g c a a t t a t c c t c t g a g t g g g a g c t g g a c c c t g t
 a a a g g a t g t t c t a a t t c t t t c t g c t c t g a g a c g a a t g c t a t g g g c t g c a g a t g a c t t c t t a g a g g a t t t g c c t t t t g a g c a a a t a g g g a a t c t a a g g g a g g a
 a a t t a t c a a c t g t g c a c a a g g a a a a a a a t a g a t a t g t g a a a g g t t c a c g t a a a t t t c c t c a c a t c a c a g a a g a t t a a a a t c a g a a a g g a g a a a c a c a g a c
 c a a a g a g a a g t a t c t a a g a c c a a a g g g a t g t g t t t a t t a a t g t c t a g g a t g a g a a a t g c a t a g a a c a t t g t a g t a c t t g t a a a t a a c t a g a a a t a a c a t g
 a t t t a g t c a t a a t t g t g a a a a a t a a t a a t a a t t t t t c t t g g a t t a t g t t c t g t a t c t g t g a a a a a a a a a t t t c t t a t a a a a c t c g g g t c t a a a a a a a a a a
 a a a a a a a

[0102] "IFI44L"은 NM_006820.3(서열 번호 5)의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 전사체를 생성하는 인터페론 유도

단백질 44 유사 유전자를 지칭한다. 이 서열에서는, 티민(t)이 우라실(u) 대신 사용될 수 있다.

[0103] 서열 번호 5

[0104] aaagt tagtggcagttggcatgctgccagctgagttttttgctgctttgagctcagttttctttcttcttagagctctgaagccacagatctcttaag
aactttctgtctccaaacctggctgctcgataaatcagacagaacagttaatcctcaatttaagcctgatctaacccctagaacagatatagaacaatgg
aagtgacaacaagattgacatggaatgatgaaaatcatctgcgcaagctgcttggaaatgttctttgagctctctataaagctagtggtcatggaggtg
gcattgaagatagggtgaaagatgcagccctcaggatgactatacaaatggcttacatgatgatacaatgatgtagcctttatgcttggaaattata
ttaatttacatgaaagtctacagagccaaatgatccctatggttttcacttcaaaagaaaaatgacaccactgaaatagaaactttactcttaaatacag
caccaaaaattattgatgagcaactgggtgtgctgttatcgaaaacggatatttccattatagtcgagataataaaatttatctagataaaaatgatacaaa
gaaacttgaactaaggttttatggccacctcagttttggaatgtgaagttttcgagttgaaggaataggataacctagacgacataaaggatgata
ttaagccagagagcacagaaataggctctagcagacatcagagactataggccctatgcagacttggtttcagaaattcgtattcttttgggtgggtccag
ttgggtctggaagtccagtttttcaatcagtcagtcagtttttccatggccatgtgactggccaagccctagtggggtctgatcaccagcacaaccg
agcggataggatatactgttaagatggaaaaatggaaaaatctctgccatttatgtgtgtgacactatggggctagatggggcagaaggagcaggac
tgtgcatggatgacatccccacatctaaaaggttgtatgccagacagatcagtttaattccctgaaccaatcacacctgagcatctactttatca
cctctccatctgaaggacaggatcactgtgtggcttatgtcttagacatcaactctatgacaatctctactctaaaatgtggcaaaagtgaagcaag
ttcacaagaagatataaactgtggtatagcatatgtggccttgcctactaaagtggatgatgcagtgagggtcttcaagacaactttttaacatgagta
gatctatgactctcaagccgggtcatgaatgtccataaaatgctaggcatcctatttccaatattttgatggttggaaattatgcttcagatttggaa
tggaccccatgaaggatattctcatctctctgcactgaggcagatgctgcccgtgcagatgatttttgaagatttgcctcttgaggaaactggtgcaa
ttgagagagcgttacagccctgcattgagataagttgcttgattctgacatttggcccagcctgactggtgtgcccaatgagagtcaatctctatga
cagcctgcttcagattttctttgttctgttttgcctctgtcttggaaacagtcatactcaagttcaaaaggccaaaacctgagaagcgggtgggctaagat
aggtcctactgcaaacaccacctccatattccgtacctttacaattcagttctgtgacactttttaaccactggaggaaaaatgagatattctctaa
tttatcttctataaacactctataagagctatgtgagtaactaacatgaaataagtataaaaattatgtatagacatctgctcttaaacagatgt
tgagttctttgagaacagcgtggattttacttatctgtgattcacagagcttagcacagtgccctggtaatgagcaagcatacttggccattactttctct
cccactctccaacatcacattcactttaaattttctgtatatagaaggaactagcctgggcaacatgatgaaaccccatctccactgcaaaaaaaa
aaaaaaaaaataaagaagaacaaaacaaaccccaaaaaatagctgggtatgatggcagtgctgtagtcaggttactcaggatgatgtatgagcctt
ggaggtggaggctacagtgagctgagatgtgccactgtactctagccagggagaaagagtgagatcctggctcaaaaaaccaaataaaacaaaacaaaca
aacgaaaaacagaaaggaagactgaaagagaatgaaaagctggggagaggaaataaaaataaagaaggaagagtggttctttatctgaatgaaaatag
aatgactctaaagttaataa
ccatgcttgattttcatttaattgaattccaatcatcctagccatgtgctcctccatttaggttactggggcaaatcagtaagaaagtcttataatgatgc
tccaataatctgaagtcctctactagctgtgaaagctagtactataagaagaaaacaaaatccccaaaagatagctttcacttttttttcttaa
agacttccataattctcttccaaaattcttagtctcttcaaaaataatagctttgggttcaatagtatccacatctgacagctcaatttagtttaataca
gaattatctcatctttgggttagtcatagatataagaagcaagagttcttatgtccagttatggaatattcctaaagcaagcctgcaggtgaagtgt
tgctcaagtgaatgtcaggagacacaatcagtggaagaaataagctcttaaaaaagacctaggaataggagaacctggaatggaggaggtaggccta
caagtatgatgggaacaaaatagagaggcaaccagaaaaagtatttttaggctcaccagagttgtcttatgacagctaacacaccaatatacaaaaa
cagcaggtatgcagtagagaaagagtttaataatgaaatggcagaaaaatgaggaaggtgaggaaccccaaatctacctcctgctgagctcaagttta
ggatttttaagagaagggcaggttaaggtgctgaaggtctggagctgctgattgttggggataggggaatgaaatgaaacatcacagatgaaactggaag
ttttttttgtttgtttgttt
cagcagaccatgggatccaagatctgaaacttttttagatagaaacttgatgttcttaacgttacatataatcttatagaaataactaagggaagt
tagtgcttgtgaccacatctatgtgacttttaggcagtaagaaactataagaaaaggagctaacagtcagctgtaagtactacaggaatgggttaaa
gggcaagtgggttagtacttagctgtgttttattcaagctacattttatgtagtggttaagtgttgctgttcataggatgggtttcacagttacctac
aaatgtagaagcaacaggtccaaaaagtagggcatgattttctccatgtaatccaggagagaaaacaagccatgacctgttgggtgggagactgaaggtga
ttgaaggttcccatcatcctcaccaactttgggccatattcacecaacctttgggtggagcctgaaaaaaatctgggcagaatgtaggactctttatt
ttgtttaaaggggtaacacagagtgcccttatgaaggagttggagatcctgcaaggaagagaaggagtagaggagagatcaagagagagaacaatgaggaa
catttctatggaccaacatcctttaggagcataaatgtgacactaagttatccctttgtgctaaaatggacagttatggcaaatgataccacaacttc
ttatctctggctctatagctttggaaacacttaaacatcaaatggagttaaatcacatattgaaatttaggttaggaaatattggtagggagcctcaa
aaagggggaacatctttgtctgggaggatattttccattttgtggatttccctgatctttttctaccacctgaggggtgggtgggaattatcattttgc
acatttagaggtcatccaggattttgaaactttacatctttacggttaagcaagatgtacagctcagtaaacagactaaatctctctagaaaaatag
tgctaaggagatagcagatgacctatagtggttggctgggagaatatacttaaaagtgagagtgatgtgtggagacagtgaaatgtcaatgctaga
gcctctgtggtgtgaatgggcacgttaggtgtgcatagaaaagtactgtttctgacagaaattgtagctttgtgcaaacctcaccacatctacctca
ataaaaatagagaaaagaaaaatagagcagtttaggttctatagggtatgcaggccagagagacataagatgttccctttagcttctgcttctgtgtgcc
acactgccctccacaacatagctgggggcaattgtttaaagtcattttgttcccactagctgcttgcacattatctcattttcctggaatttgatca

[0113] "PARP9"는 NM_001146102.1(서열 번호 8)의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 전사체를 생성하는 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제 패밀리를 구성원 9를 지칭한다. 이 서열에서는, 티민(t)이 우라실(u) 대신 사용될 수 있다.

[0114] 서열 번호 8

[0115] agagccgcttccccctcctcctgtgctgtctgcaccgaggagagcggcctgccggaagtgggccaccat atctgaaactacagtctatgctttgaagcgc
aaaagggaaataaacat ttaagactccccggggacctggaggatggacttttccatggcggcggagcagcagcttacaatgaaaaacaggttaggat t ac
ctcgctctcactcttgtttcagaaagtctttgctcagatctttcctcagtgagaaaggggaat acagaagaatgtctccccacaagtgtcagagactgg
tgctcttggagaaaactatagttggcaaatcccat taaccacaatgacttcaaaat tttaaaaataatgagcgtcagctgtgtgaagtctccagaataa
gtttggctgtatctctaccctggctctccagttcaggaaggcaacagcaaatctctgcaagtgttcagaaaaatgctgactcctaggatagagttatcagt
ctggaagatgacctcaccacacatgctgttgatgctgtggtaatgcagccaatgaagatctctgcatgggggaggcctggccctggcctggtaaaagc
tgggtggatttgaatccaagaagagagcaaacagttgttggcagat atggtaagtgtcagctggtagatagctgtcacgggagcagggaggcttccctg
caaacagatcatccatgctgtgggctcgggtggatggaatgggataaacagggatgtactgaaagctgcagagggccattgtaagtatctgaaat atgt
catctataaaaaactcacat taagacagttagcaatccagccttgagctctgggat ttttcagttccctctgaaat tttgtgtacaaagact attgtagagac
tatccgggttagtttgaaggaagccaatgatgagtaatttgaagaaat tccactggtagcaatgaggaccctactgttgccttttaagctgcttc
agaat tcatcctagggaagagttagctgggacaagaaccaccctctttcaatgcaatggctgtgaacaacctgacctccagatgtccagggccacat
tgaatggcagacggcagatgtaattgttaattctgtaaaccacatgatattacagttggacctgtggcaaaagtcaattctacaacaagcaggagttgaat
gaaatcggaat ttttgcacaaaggctaaacagtttcaacggctcccagttggtagctggctcacaaaaggatttaactgttctgtaaat atataacctgt
actgtggcat t cagaat t t cctaaacctcagat at taaaacatgcaat gaaggagtgtttggaaaaatgcat tgagcaaaat at aacttccatttcttcc
tgcccttgggactggaaacatggaaat aaagaaggaaacagcagcagagattttgtttgatgaagt ttttaact t tgcacaaagaccatgtaaaacaccagtt
aactgtaaaaat tttgtatctttccaacagat t tggagat at aagcct t t cagttctgaaatggcaaaagaggtccaagatgctgagtttgaacaat tacag
tgtccccagtcacacagagaggagaaaaagaaaaatgggcttgaagctagatctctgccatcaatctgatgggattcaacgtggaagagatgtatgaggc
ccacgcatggatccaagaatcctgagctctccagaaccaccacatcat t gagaataatcat at tctgtaccttgggagaaaggaacatgacattttgtctca
gcttcagaaaaactcaagtgtctccatcacagaaat t atcagcccaggaaggacagagttagagat tgaaggagccccgggctgacctcat t gagggtggttat
gaaat t gaagat at gct t t gtaagt acaggaggaat ggcaaggaaaaagaggcaggcct t tggcgtcgt taggacagtggact at t cagcaaaaa
aaccaagacgaaat gaaagaaaaat at cat at t tctgaaatgtcctgtgcctccaactcaagagcttctagatcaaaagaaacagttt gaaaaatgtggt t t
gcaggt t t aaaggtggagaagat agacaatgaggtcct t atggctgcct t t caaagaaagaagaaaaatgatggaagaaaaactgcacaggcaacctgtgag
ccataggctgtttcagaaagtcacat accagttctgcaatgtggatgcagagttggct t t caaagaatgtactcgacaccttgcgatccaaaat accgagc
tggcat atact t cacaagaacctcaaaaacctggcagagaaggccaagaaaaatctctgctgcagataagctgatct atgtgtttgaggctgaagtactcac
aggcttcttctgccaggacatccgttaaat at t g t t cccccaccactgagtcctggagct at agatggatgacagctgtggttgacaatgtctccagccc
tgaaacct t t g t t a t t t agtggcatgcaggct at acctcagttttgtggacatgcaaccaggaat atgtacagtcacaagattactcatcaggaccaat
gagacct t tgcacagcatccttggaggggat t c g a a g t g g c a g c c c t g t g a t t a a t c t c a c a t c a t t t a a c a g c t g g t a t g g c c t a c c t t g g g t g a
actaaccaaatatgaccatcgatggctcaaagagtggcttgaat at cccatgggt atctgtatggactgactgggttat t gaaaggactagccacata
ctagcatcttagtgccctttatctgtctttatgtcttggggttgggtaggtagataccaaatgaaacact t t caggaccttcttctcttgcagttgttct
ttaatctcctttactagaggagataaat at t t g c a t a t a a t g a a g a a a t t t t c t a g t a t a a c g c a g c c t t t a t t t c t a a a t g a t g a t a t a a
aatgttaggataacagaatgat t t t a g a t t t c c a g a g a a t a t a t a a a g t g c t t a g g t a t g a a a a t a a a t c a t c t t g t c t g a t t a a c t g g c t c t g a a a
aaaaaaaaaaaaaaaa

[0116] "PLSCR1"은 NM_021105.2(서열 번호 9)의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 전사체를 생성하는 인지질 스크램블라제 1 유전자를 지칭한다. 이 서열에서는, 티민(t)이 우라실(u) 대신 사용될 수 있다.

[0117] 서열 번호 9

[0118] caccggacaacgtctctggagtctctccaatgagcaagaagcaagt cgggggt aggggaggggcctcacaccaggggggtgggcgcagtcctcctccagc
tctcttaccctccagtagtctcgtgggtccccgagcgcagcgcgggaaccgggaaaaggaaccgtgttgtgtacgt aagat t caggaaacgaaaccagga
gcccggggtgttggcgcaaaaggttactcccagaccttttccggctgacttctgagaaggt tgcgcagcagctgtgcccggcagctctagaggcgcagaagag
gaagccatcgctggccccgctctctggacctgtctcgtcgggagcggaaacagcggcagccagagaactgttttaacatggacaacaaaaactcaca
gatgaatgcttctcaccggaaacaaacttgccagttgggtatcctcctcagatccaccgacagcat tccaaggacctccaggat at agtggctacctgg
gccccaggtcagctaccacccccaccagccggccat t c a g g t c t g g c c a g c t g g c t t t c c t g t c c c a a t c a g c c a g t g t a a t c a g c c a g t a t a a
t c a g c c a g t t g g a g c t g c a g g g t a c c a t g g a t g c c a g c g c c a c a g c c t c a t a a a c t g t c c a c c t g g a t a g a a t a t t a a g t c a g a t a g a t a c t
g a t t c a t c a g c a a a t t g a a c t t c t g g a a g t t t t a a c a g g t t t t g a a a c t a a t a c a a a t a t g a a a t t a g a a c a g c t t t g g a c a g a g g g t t a c t t t g c a g c
g g a a g a t a c t g a t t g c t g t a c c c g a a a t t g c t g t g g g c c a t c t a g a c c t t t a c c t t a g g a t t a t g t a a t a t g g g t c a g a a g t c a t a a c t c t g g a g a g
a c c a a t a a g a t g t a g c a g c t g t g t g t c c c t g c t c a g g a g a t a g a a a t a a g t c c t c c t g g t g t a c c a a t a g g t t a t g t t a t c a g a c t t g g c a
c c c a t g t c t a c c a a a g t t t a c a a t t c a a a t g a g a a a g a g a g g a t g t a c t a a a a t a a g t g g t c c a t g t g t g t g c a g c t g t g t g g a g a t g t g a t t t

할 수 있다.

- [0124] 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애는 체내에 정상적으로 그리고/또는 만성적으로 존재하는 물질 및 조직을 표적화하여 병리학적 증상의 출현을 가져오는 신체의 비정상 면역 반응을 수반한다. 비교적 일반적인 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애의 예에는 전신 홍반성 루푸스(SLE), 류마티스성 관절염(RA), 건선성 관절염(PA), 및 쇼그렌 증후군(SS)이 포함된다.
- [0125] 많은 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애는 임상적으로 관찰가능한 증상에 실질적으로 앞서 개시를 나타내는 것으로 널리 여겨진다. 중요한 점은, 바이오마커 프로파일의 변화는 전형적으로 이러한 사건들의 캐스케이드에서 초기에 일어나며, 이에 따라 질병 개시 전에 이러한 진행의 검출을 가능하게 할 수 있다는 점이다. 예를 들어, IFN-I은 전임상 SLE에서 상승되는 것으로 보고되어 있다(문헌[Lu et al., *J Autoimmun* 74:182-93, 2016]).
- [0126] 많은 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애는 IFN-I 유도성 전사체(즉, IFN-I 시그너처)의 상향조절을 특징으로 하지만, 환자에서 IFN-I 시그너처의 정도 및 존재는 불균질하다. 예를 들어, 성인 SLE 환자의 대략 절반은 혈액 및/또는 조직에서 IFN-I 유도성 전사체의 상향조절을 나타낸다(문헌[Baechler et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2610-15, 2003]; 문헌[Bennett et al., *J Exp Med* 197:711-23, 2003]; 문헌[Dall'era et al., *Annals of the Rheumatic Diseases* 64:1692-97, 2005]).
- [0127] 많은 치료제가 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, 그러한 치료제의 치료적 효과가 적어도 일부는 그러한 치료제가 IFN-I에 대한 반응, 또는 IFN-I 생성을 감소시키는 능력에 기인하는 것으로 여겨진다. 그러나, 이들 치료제의 치료적 효과 및 IFN-I 생성-조절 효과는 IFN-I 과생성을 포함한 자가면역 장애 및 만성 염증성 장애의 임상 징후를 이미 제시한 환자에서 주로 관찰되었다.
- [0128] 예를 들어, 중등도 내지 중도 SLE 환자의 2상 시험에서, 아니프롤루맵(항-IFN 수용체 사슬 1 항체)은 다수의 임상 종점에 걸쳐 질병 극복을 개선하였지만(문헌[Furie et al., *Arthritis & Rheumatology* 69:376-86, 2017]), 이 시험으로부터의 데이터의 사후(post hoc) 분석은 IFN-I 시그너처의 높은 기저선 발현을 갖는 환자에서 낮은 시그너처와 대비하여 효능 반응이 더 크다는 것을 나타내었다.
- [0129] 따라서, 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 환자를 확인하는 능력은 IFN-I 조절 요법에 의한 의미있는 효능을 달성할 수 있는 성공 가능성을 크게 증가시키면서 또한 그러한 요법으로부터 이익을 얻을 수 없는 환자에 대한 노출을 최소화할 수 있다.
- [0130] 본 발명은 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0131] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0132] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0133] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0134] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0135] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0136] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 IFN-I 억제제로 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0137] 상기 대상체가 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는지를 결정하는 단계 - 상기 단계는
- [0138] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0139] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0140] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및

SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;

- [0141] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정하는 단계에 의함 -; 및
- [0142] 상기 IFN-I 억제제를 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정된 상기 대상체에게 투여하여 상기 IFN-I 매개 질병을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0143] 본 발명은 또한 대상체에서 상승된 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0144] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0145] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0146] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0147] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체에서 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0148] 본 발명은 또한 대상체에서 기저선 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 검출하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0149] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0150] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0151] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0152] 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때, 상기 대상체에서 상기 기저선 IFN-I 시그니처를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0153] 본 발명은 또한 상승된 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 갖는 대상체를 확인하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0154] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0155] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0156] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0157] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 상기 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.
- [0158] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인지의 여부를 결정하고 상기 대상체의 치료 여부를 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0159] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0160] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0161] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0162] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단하거나, 또는 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때에는, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단하는 단계; 및
- [0163] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에

게는 부여하지 않는 단계를 포함한다.

- [0164] 본 발명은 또한 대상체가 IFN-I 매개 질병을 갖는 것을 예측 및/또는 진단하기 위한 시험관내 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0165] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0166] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0167] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0168] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 예측 및/또는 진단하는 단계를 포함한다.
- [0169] 본 발명은 또한 임상 시험에서 플라세보 효과를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0170] 임상 시험에 등록될 것으로 여겨지는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0171] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0172] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0173] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 임상 시험에 등록시키고, 상기 합계 발현 값이 상기 역치 값 미만일 때에는, 상기 대상체를 상기 임상 시험에 등록시키지 않음으로써 상기 플라세보 효과를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0174] 실시예에 기재된 임상 연구에서는 플라세보 반응이 관찰되지 않았다. 어떠한 특정 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 그의 관찰은 기저선에서 높은 IFN-I 시그니처를 갖는 SLE 대상체는 플라세보 대상체가 임상 시험 동안 계속 제공받는 표준 치료 요법에 대해 덜 반응성임을 시사한다. 따라서, 기저선에서 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 참가자들을 풍부하게 하는 것(enriching)은 SLE 시험에서 플라세보 반응을 최소화하기 위한 전략일 수 있다.
- [0175] 일부 실시 형태에서, 대상체는 IFN-I 매개 질병을 갖는다.
- [0176] 일부 실시 형태에서, 대상체는 IFN-I 매개 질병의 가족력(family history)을 갖는다.
- [0177] 일부 실시 형태에서, 대상체는 IFN-I 매개 질병의 하나 이상의 임상 증상을 갖지만, IFN-I 억제제에 의한 치료에 부적격하다.
- [0178] 일부 실시 형태에서, 대상체는 자가면역 질병을 갖는다.
- [0179] 일부 실시 형태에서, 대상체는 암을 갖는다.
- [0180] 일부 실시 형태에서, 대상체는 암 치료제로 치료되어 왔다.
- [0181] 일부 실시 형태에서, 대상체는 감염성 질병을 갖는다.
- [0182] 일부 실시 형태에서, 대상체는 감염성 질병에 대한 약물로 치료되어 왔다.
- [0183] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 IFN-I 억제제로 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0184] 상기 대상체가 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는지를 결정하는 단계 - 상기 단계는
- [0185] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0186] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0187] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및

SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;

- [0188] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정하는 단계에 의함 -; 및
- [0189] 상기 IFN-I 억제제를 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정된 상기 대상체에게 투여하여 상기 IFN-I 매개 질병을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0190] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0191] I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0192] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0193] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0194] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 진단하는 단계; 및
- [0195] 상기 IFN-I 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 상기 대상체에게 IFN-I 억제제의 치료적 유효량을 투여함으로써 치료하는 단계를 포함한다.
- [0196] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체의 반응을 예측하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0197] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0198] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0199] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0200] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 반응자로서 예측하고, 상기 합계 발현 값이 상기 역치 값 미만일 때에는, 상기 대상체를 반응자로서 예측하는 단계를 포함한다.
- [0201] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0202] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0203] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0204] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0205] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제로 치료하는 단계를 포함한다.
- [0206] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인지의 여부를 결정하고 상기 대상체의 치료 여부를 결정하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0207] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0208] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0209] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;

- [0210] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단하거나, 또는 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때에는, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단하는 단계; 및
- [0211] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게는 투여하지 않는 단계를 포함한다.
- [0212] 본 발명은 또한 대상체를 I형 인터페론(IFN-I) 억제제로 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체는 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 가지며, 상기 방법은
- [0213] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0214] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0215] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0216] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT})); 및/또는
- [0217] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수:
- [0218] [식 I]
- [0219] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0220] SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제로 치료하는 단계를 포함한다.
- [0221] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체의 반응을 예측하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0222] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0223] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0224] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0225] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT})); 및/또는
- [0226] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수:
- [0227] [식 I]
- [0228] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0229] 상기 SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 대상체를 반응자로서 예측하는 단계를 포함한다.
- [0230] 본 발명은 또한 대상체를, 각각 서열 번호 11, 12, 13, 14, 15 및 16의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3, 예컨대 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호

18의 경쇄 가변 영역(VL), 예를 들어 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC)를 포함하는 I형 인터페론에 결합하는 길항적 항체로 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체는 상기 항체에 의한 치료에 대해 반응성인 I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 가지며, 상기 방법은

- [0231] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0232] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0233] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0234] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}))); 및/또는
- [0235] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수:
- [0236] [식 I]
- [0237] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0238] SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제로 치료하는 단계를 포함한다.
- [0239] 본 발명은 또한, 각각 서열 번호 11, 12, 13, 14, 15 및 16의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3, 예컨대 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 18의 경쇄 가변 영역(VL), 예를 들어 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC)를 포함하는 I형 인터페론에 결합하는 길항적 항체에 의한 치료에 대해 I형 인터페론(INF-I) 매개 질병을 갖는 대상체의 반응을 예측하는 방법을 제공하며, 상기 대상체는 상기 항체에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 가지며, 상기 방법은
- [0240] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0241] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0242] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0243] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}))); 및/또는
- [0244] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수:
- [0245] [식 I]
- [0246] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0247] 상기 SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{- $\Delta\Delta$ CT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 대상체를 반응자로서 예측하는 단계를 포함한다.
- [0248] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 대조 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계를 포함한다.
- [0249] 일부 실시 형태에서, 대조 유전자는 하우스키핑 유전자이다.
- [0250] 일부 실시 형태에서, 하우스키핑 유전자는 B2M, TFRC, YWHAZ, RPLO, 18S, GUSB, UBC, TBP, GAPDH, PPIA,

POLR2A, ACTB, PGK1, HPRT1, IPO8 또는 HMBS이다.

- [0251] 일부 실시 형태에서, 하우스키핑 유전자는 ACTB, B2M 및 GAPDH를 포함한다.
- [0252] 일부 실시 형태에서, 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT)이다.
- [0253] 일부 실시 형태에서, 역치 값은 57.474의 SUM Δ CT이다.
- [0254] 일부 실시 형태에서, 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT}))이다.
- [0255] 일부 실시 형태에서, 역치 값은 8.725의 SUMlog₂(2^{-ddCT})이다.
- [0256] 일부 실시 형태에서, 합계 발현 값은 식 I의 POISE 점수이다:
- [0257] [식 I]
- [0258] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|
- [0259] 일부 실시 형태에서, 참조값은 30 내지 40의 POISE 점수이다.
- [0260] 일부 실시 형태에서, 참조값은 35의 POISE 점수이다.
- [0261] 일부 실시 형태에서, 상승된 IFN-I 시그너처 검출의 감도 및 위양성률은 각각 약 90% 및 약 15%이다.
- [0262] 일부 실시 형태에서, 상승된 IFN-I 시그너처 검출의 감도 및 위양성률은 각각 약 82% 및 약 10%이다.
- [0263] 일부 실시 형태에서, 상승된 IFN-I 시그너처 검출의 감도 및 위양성률은 각각 약 98% 및 약 30%이다.
- [0264] 본 발명은 또한 I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0265] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0266] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0267] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0268] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT})); 또는
- [0269] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수;
- [0270] [식 I]
- [0271] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0272] SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0273] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0274] 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 조직 샘플이다.
- [0275] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 정량적 폴리머라제 연쇄 반응(qPCR) 또는 마이크로어레이, 또는 둘 모두를 사용하여 검정된다.

- [0276] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 mRNA 수준에서 측정된다.
- [0277] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 대상체에게 IFN-I 억제제를 투여한 후 1일 이상의 일수째에 측정된다.
- [0278] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 대상체에게 IFN-I 억제제를 투여한 후 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일째에 측정된다.
- [0279] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 대상체에게 IFN-I 억제제를 투여한 후 1일 이상의 일수째에 최초로 측정된다.
- [0280] 일부 실시 형태에서, 유전자 발현은 대상체에게 IFN-I 억제제를 투여한 후 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, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100일 또는 그 이상의 일수째에 최초로 측정된다.
- [0281] 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 SLE, 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군(Aicardi-Goutières syndrome), SAVI(Sting associated vasculopathy with onset in infancy, 영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature syndrome, 지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)이다.
- [0282] 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 SLE이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 제I형 당뇨병이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 원발성 쇼그렌병이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 전신 경화증이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 류마티스성 관절염이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 피부근염이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 다발성 근염이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 에이카르디-고우티에레스 증후군이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 SAVI(영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증)이다. 일부 실시 형태에서, IFN-I 매개 질병은 CANDLE(지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)이다.
- [0283] 일부 실시 형태에서, SLE는 루푸스 신장염, 피부 루푸스, 또는 중추 신경계(CNS) 징후를 갖는 루푸스이다.
- [0284] 일부 실시 형태에서, IFN-I 억제제는 IFN-I과 IFNAR의 상호작용을 차단하는 분자, I형 인터페론에 결합하는 길항적 항체, IFNAR에 결합하는 길항적 항체, Tyk2, Jak1, TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, STING의 억제제, 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제(depletor), 또는 핵산을 분해시키는 작용제이다.
- [0285] 일부 실시 형태에서, I형 인터페론은 IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- ω 또는 IFN- κ 이다.
- [0286] 일부 실시 형태에서, 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제는 BDCA2, CD123 또는 ILT7/Fc ϵ RI γ 복합체에 결합하는 항체이다.
- [0287] 일부 실시 형태에서, 항-BDCA2 항체는 BIIB059이다.
- [0288] 일부 실시 형태에서, 항-CD123 항체는 SL-501, SL-101, IMGN-632, IM-23, CSL-362(탈라코투주맙) 또는 SM-401이다.
- [0289] 일부 실시 형태에서, 항-ILT7 항체는 MEDI7734이다.
- [0290] 일부 실시 형태에서, 핵산을 분해시키는 작용제는 제조함 뉴클레아제이다.
- [0291] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는
- [0292] 서열 번호 11의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), 서열 번호 12의 HCDR2, 서열 번호 13의 HCDR3, 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), 아미노산 서열 GAS를 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호 16의 LCDR3;
- [0293] 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 18의 경쇄 가변 영역(VL); 또는
- [0294] 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. GAS는 잘 알려진 바와 같이 글리신, 알라닌 및 세린 아미노산을 지칭한다.
- [0295] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

- [0296] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 매 2주마다 1회 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0297] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 PF 06823859이다.
- [0298] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 AGS-009이다.
- [0299] 일부 실시 형태에서, IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 론탈리주맙이다.
- [0300] 일부 실시 형태에서, IFNAR에 결합하는 길항적 항체는
- [0301] 각각 서열 번호 21, 22, 23, 24, 25 및 26의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3;
- [0302] 서열 번호 27의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 28의 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는
- [0303] 서열 번호 29의 중쇄(HC) 및 서열 번호 30의 경쇄(LC)를 포함한다. (아니프롤루맙).
- [0304] HCDR1 (서열 번호 11)
- [0305] GYSFTSYW
- [0306] HCDR2 (서열 번호 12)
- [0307] IDPSDSDT
- [0308] HCDR3 (서열 번호 13)
- [0309] ARHPGLNWAPDFDY
- [0310] LCDR1 (서열 번호 14)
- [0311] QSIDNSY
- [0312] LCDR2
- [0313] GAS
- [0314] LCDR3 (서열 번호 16)
- [0315] QQGYDFPLT
- [0316] 서열 번호 17
- [0317] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IDPSDSDTRYSPSFQGVVTI SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHPGL
NWAPDFDYWGQGTILVTVSS
- [0318] 서열 번호 18
- [0319] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSIDNSYLNWYQQKPKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYDFPLTFGQG
TKVEIK
- [0320] 서열 번호 19
- [0321] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGI IDPSDSDTRYSPSFQGVVTI SADKSI STAYLQWSSLKASDTAMYYCARHPGL
NWAPDFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSPGK
- [0322] 서열 번호 20
- [0323] DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSIDNSYLNWYQQKPKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYDFPLTFGQG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC
- [0324] 서열 번호 21

- [0325] NYWIA
- [0326] 서열 번호 22
- [0327] I IYPGDSDIRYSPSFQG
- [0328] 서열 번호 23
- [0329] HDIEGFDY
- [0330] 서열 번호 24
- [0331] RASQSVSSSFFA
- [0332] 서열 번호 25
- [0333] GASSRAT
- [0334] 서열 번호 26
- [0335] QQYDSSAIT
- [0336] 서열 번호 27
- [0337] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGY IFTNYWIAWVRQMPGKGLESMGI
- [0338] IYPGDSDIRYSPSFQGQVTISADKSIT TAYLQWSSLKASDTAMYCARHD
- [0339] IEGFDYWGRGTLVTVSS
- [0340] 서열 번호 28
- [0341] EIVLTQSPGTL SLPGERATLSCRASQSVSSSFFAWYQQKPGQAPRLLIY
- [0342] GASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTI TRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFG
- [0343] QGTRLEIK
- [0344] 서열 번호 29
- [0345] EVQLVQSGAEVKKPGESLKI SCKGSGY IFTNYWIAWVRQMPGKGLESMGI
- [0346] IYPGDSDIRYSPSFQGQVTISADKSIT TAYLQWSSLKASDTAMYCARHD
- [0347] IEGFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
- [0348] PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYIC
- [0349] NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDT
- [0350] LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
- [0351] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYT
- [0352] LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDL
- [0353] DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0354] 서열 번호 30
- [0355] EIVLTQSPGTL SLPGERATLSCRASQSVSSSFFAWYQQKPGQAPRLLIY
- [0356] GASSRATGIPDRLSGSGSGTDFTLTI TRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFG
- [0357] QGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYREAKVQWK
- [0358] VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYKHKVYACEVTHQ
- [0359] GLSSPVTKSFNRGEC
- [0360] 일부 실시 형태에서, Tyk2 억제제는 PF-06263276, SGI-1252, ARYY-111, UR-67767, TD-1473, PF-06826647, PF-

06700841, PF-04965842, BMS-986165, SAR-20347, OST-246 또는 OST-122이다.

[0361] 일부 실시 형태에서, Jak1 억제제는 ATI-50001, LAS194046, TD-1473, 록솔리티닙, BMT-1438, GLPG-0555, PF-04965842, 바리시티닙, GSK-899, 필고티닙 말레에이트, INCB-47986, SGI-1252, ATI-50002, VR-588, 토파시티닙, R-256, 솔시티닙, 이타시티닙, INCB-054707, 토파시티닙, INCB-16562, SHR-0302, NIP-565, 모델로티닙, 페피시티닙, 우과다시티닙, CT-15300, BS-HH-002, SAR-20347, PF-06700841, PF-06263276, ABBV-599 또는 INCB-052793이다.

[0362] 일부 실시 형태에서, TLR7 억제제는 JB-6121, IMO-8400, IMO-9200, CPG-52364, IRS-954, DV-1079, DV-1179, E-6742 또는 E-6887이다.

[0363] 일부 실시 형태에서, TLR8 억제제는 JB-6121, VTX-763, IMO-8400, IMO-9200, CPG-52364, IMO-3100, E-6742 또는 E-6887이다.

[0364] 일부 실시 형태에서, TLR9 억제제는 E-6446, JB-6121, GNKS-356, IMO-9200, IMO-8400, CPG-52364, IMO-3100, IRS-954, DV-1079, DV-1179 또는 알리카포르센이다.

[0365] **I형 IFN 및 IFN-I 시그너처**

[0366] 인간에서, IFN-I은 12개의 IFN- α 단백질 아형과 IFN- β , IFN- ϵ , IFN- κ , 및 IFN- ω 에 대한 단일 기능성 단백질로 구성된다. IFN-I 유도는 무균(sterile) 리간드 및 미생물 리간드 둘 모두에 대해 반응하여 일어나고, 이러한 패밀리의 사이토카인 모두는 편재적으로 발현되는 이중이량체성 수용체(IFNAR)를 통해 신호를 보내어 항바이러스, 항증식 및 면역조절 효과를 가져온다. 따라서, 재조합 IFN-I은 감염성 적응증 및 종양성 적응증 둘 모두를 치료하기 위해 임상에서 이용되어 왔으며, 더 최근에 이러한 경로를 길항하기 위한 접근법이 자가면역 적응증을 위해 개발 중에 있다. IFN-I에 대한 세포의 노출은 이들 다면적 효과를 담당하는 유전자 산물을 궁극적으로 인코딩하는 수백 개의 IFN-I 유도성 전사체의 발현을 유도한다.

[0367] IFN-I에 의해 유도된 전사체의 광범위한 다양성을 고려해 볼 때, 몇몇 전사 시그너처(transcriptional signature)가 문헌에 보고되어 왔으며, 다수의 IFN-I 리간드의 직접 검출을 위한 대리물로서 이용되어 왔다. 21개의 상향조절된 유전자로 이루어진 예시적인 IFN-I 시그너처가 문헌[Yao *et al.*, *Human Genomics and Proteomics : HGP 2009*]에 기재되어 있다. 다른 예시적인 IFN-I 시그너처가 문헌[Tcherepanova *et al.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 71(Suppl3) (2012)] 및 문헌[Richardson *et al.*, *ACR/ARHP 2012 Annual Meeting Abstract 620 (2012)*]에 기재되어 있다.

[0368] IFN-I 유도성 전사체들의 추가의 세트의 확인 및 인간 혈액 또는 조직 샘플에서 상승된 IFN-I 시그너처를 민감하게 정량화하는 것에 대한 이들의 적용은 최신 기술의 개선을 가능하게 하고 IFN-I에 의해 매개된 질병을 갖는 환자에 대한 선택에 대해 더 정확한 접근을 가능하게 하고 이에 따라 IFN-I 매개 질병을 갖지 않을 수 있는 이러한 경로를 조절하는 작용제에 대한 노출을 최소화할 뿐만 아니라 전조성 자가면역 대상체에서의 예방적 개입을 용이하게 할 것이다. 이는 자가면역 질병, 예컨대 루푸스에 특히 중요한데, 여기서는 이 질병에서 관찰된 임상 시험 실패의 긴 목록에 의해 반영된 바와 같이 실질적인 이중성 및 많은 충족되지 않은 필요성이 존재한다.

[0369] 본 발명은 인간 환자 샘플 및 기계 학습을 사용하여 확인된 신규한 IFN-I 시그너처를 제공하며, 인간 환자 샘플에서 IFN-I 시그너처를 정량화하는 것에 대한 그의 적용을 추가로 기재한다. 생성된 IFN-I 시그너처는 환자 혈청에서의 IFN-I 단백질의 직접 검출보다 더 민감한 것으로 입증되었으며, 그럼으로써 여전히 무증상이거나 부분적으로 유증상인 대상체의 확인을 가능하게 하였다.

[0370] **유전자 발현의 측정 방법**

[0371] 유전자 발현 수준은 알려진 방법을 사용하여 RNA 수준에서 측정될 수 있다. 총 RNA 및/또는 mRNA는 잘 알려진 방법을 사용하여 생물학적 샘플, 예컨대 혈액으로부터 분리될 수 있다.

[0372] 유전자 발현을 분석하는 방법은 잘 알려져 있으며, 폴리뉴클레오타이드의 혼성화에 기초한 방법, 폴리뉴클레오타이드의 서열분석에 기초한 방법, 및 프로테오믹스-기반 방법을 포함한다. 샘플에서의 mRNA 발현은 노던 블롯팅(northern blotting) 또는 동소 혼성화(*in situ* hybridization), RNase 보호 검정, 마이크로어레이 또는 PCR-기반 방법, 예컨대 역전사 폴리머라제 연쇄 반응(RT-PCR) 이후 선택적인 정량적 PCR(qPCR)을 사용하여 정량화될 수 있다. RT-PCR 단계는 전형적으로, 발현 프로파일링의 상황 및 목적에 따라 특정 프라이머, 랜덤 헥사머, 또는 올리고-dT 프라이머를 사용하여 프라이밍된다. 예를 들어, 추출된 RNA는 제조사의 설명서에 따라 GeneAmp

RNA PCR 키트(미국 캘리포니아주 소재의 Perkin Elmer)를 사용하여 역전사될 수 있다. 이어서, 생성된 cDNA는 후속 qPCR 반응에서 주형으로서 사용될 수 있다. 예시적인 방법에서는, Qiagen으로부터의 PAXgene 혈액 RNA 튜브 및 RNA 단리 키트를 사용하여 대상체의 혈액 샘플로부터 총 RNA를 단리한 후, Qiagen으로부터의 것과 같은 상업적 키트를 사용하여 cDNA로의 역전사를 수행한다. 유전자 발현 프로파일링은 Qiagen으로부터 구매가능한 주문형 또는 기성품 RT² 프로파일러(Profiler) PCR 어레이를 사용하여 수행될 수 있으며, 이들 어레이는 RNA 샘플 품질, 데이터 정규화 및 게놈 DNA 오염 검출을 위한 요소들을 포함하고 있다.

[0373] 샘플별 변동의 오차 및 효과를 최소화하기 위하여, qPCR은 다양한 조직에 걸쳐 일정한 수준으로 발현되는 내부 표준물을 사용하여 수행될 수 있다. 유전자 발현의 패턴을 정규화하는 데 일반적으로 사용되는 RNA는 하나 이상의 하우스키핑 유전자, 예컨대 ACTB, B2M 및 GAPDH에 대한 mRNA이다.

[0374] qPCR 결과의 데이터 분석은 ΔCT 또는 $\Delta \Delta CT$ 방법에 기초할 수 있는데, 이들 방법은 시험 샘플 내의 시험 유전자의 원시 데이터를 시험 샘플 내의 하나 이상의 하우스키핑 유전자(들)의 발현에 대해 정규화(ΔCT)하고/하거나, 시험 샘플 내의 시험 유전자의 정규화된 발현을 대조 샘플 내의 동일한 시험 유전자의 정규화된 발현과 대비한다($\Delta \Delta CT$). 일부 경우에, 유전자 발현의 수준은 대조 샘플 대비 시험 샘플에서의 배수 변화(예를 들어, $2^{-\Delta \Delta CT}$), 또는 대안적으로, \log_2 배수 변화(예를 들어, $\log_2(2^{-\Delta \Delta CT})$)로 표현될 수 있다. 일부 경우에, 유전자들의 조합의 발현 수준이 분석될 때, 다양한 발현 값의 합이 분석될 수 있다(예를 들어, $\text{SUM} \Delta CT$; $\text{SUM} \Delta \Delta CT$; $\text{SUM} 2^{-\Delta \Delta CT}$ 및/또는 $\text{SUM} \log_2(2^{-\Delta \Delta CT})$).

[0375] 유전자 발현의 수준은 또한 Affymetrix, Illumina 및 Agilent로부터의 것들과 같은 구매가능한 플랫폼을 사용하여 마이크로어레이를 사용하여 분석될 수 있다.

[0376] **역치 값의 생성**

[0377] 본 명세서에 기재된 본 발명은 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체와 대비하여 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체를 높은 정확도로 구별할 수 있는, 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L을 포함하는 새로운 10-유전자 세트를 제공한다. 유전자와 역치의 이러한 조합을 기계 학습 방법 및 내부 데이터세트를 사용하여 경험적으로 도출하여, 본 명세서에 기재된 84개의 IFN-I 유도성 유전자의 더 큰 세트로부터 SLE 대상체 대비 건강한 대상체를 최상으로 분류하였다.

[0378] 10-유전자 시그너처를 이용하는 역치 값은 검증된 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 건강한 대상체 및 검증된 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체로부터 획득된 풀링된 생물학적 샘플을 10개의 유전자의 차등 발현에 대해 분석함으로써 생성될 수 있다. 이어서, 대상체들을 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체 및 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체에 대해 층별화하는 역치 값이 확인될 수 있다.

[0379] 본 명세서 및 실시예 1에 기재된 방법을 이용하여, POISE(인터페론 시그너처 발현의 프로파일) 점수 역치 및 대상체-특이적 POISE 점수를 생성할 수 있는데, 이들은 식 I을 사용하여 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체를 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체로부터 구별할 수 있다. POISE는 IFN-I 반응 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 발현 수준의 측정치를 지칭한다. POISE는 기저선에서, 즉 임의의 치료 전에, 또는 치료의 투여 후 언제든지 결정될 수 있다.

[0380] [식 I]

[0381] POISE 점수(대상체): $70 - |43.72516641664 - \text{SUM} \log_2(2^{-\Delta \Delta CT})(\text{대상체})|$

[0382] 상기 식에서, $\text{SUM} \log_2(2^{-\Delta \Delta CT})$ 는 대조 샘플 내의 10개의 유전자의 발현 수준과 대비하여 대상체로부터의 생물학적 샘플 내의 10개의 유전자의 조합의 발현의 \log_2 배수 변화의 합이다.

[0383] POISE 점수가 35 이상인 대상체는 약 90% 감도 및 약 15%의 위양성률로 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 확인된다. POISE 점수가 30 이상인 대상체는 약 82% 감도 및 약 20%의 위양성률로 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 확인된다. POISE 점수가 40 이상인 대상체는 약 98% 감도 및 약 30%의 위양성률로 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 확인된다.

[0384] "역치 POISE 점수"는 30 내지 40의 POISE 점수를 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 역치 POISE 점수는 30이다. 일부 실시 형태에서, 역치 POISE 점수는 35이다. 일부 실시 형태에서, 역치 POISE 점수는 40이다.

- [0385] 역치 POISE 점수의 확인으로, 8.725의 역치 $\text{SUMlog}_2(2^{-\text{ddCT}})$ 값 및 57.474의 역치 $\text{SUM}\Delta\text{CT}$ 값이 도출될 수 있으며, 이는 35의 POISE 점수에 상응한다.
- [0386] **치료 및 투여**
- [0387] 본 발명에서 개발된 10-유전자 시그니처를 사용하여 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 확인된 임의의 대상체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 IFN-I 억제제로 치료될 수 있다. 그러한 대상체는 초기에 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 의심되는 대상체 및 IFN-I 매개 질병으로 진단된 대상체를 포함한다. 그러한 질병은 SLE - 특정 기관 징후, 예컨대 루푸스 신장염, 피부 루푸스, 및 CNS 징후를 포함함 -, 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군, SAVI(영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)를 포함한다.
- [0388] 예를 들어, IFN-I 시그니처는 루푸스의 임상 특징 및 혈청학적 특징 둘 모두와 양의 상관관계가 있는 것으로 보고되어 있다(문헌[Baechler *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2610-15, 2003]; 문헌[Bennett *et al.*, *J Exp Med* 197:711-23, 2003]; 문헌[Dall'era *et al.*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 64:1692-97, 2005]; 문헌[Karageorgas *et al.*, *J Biomed Biotechnol* 273907, 2011]; 문헌[Niewold *et al.*, *Genes Immun* 8: 492-502, 2007]).
- [0389] IFN-I 억제제는 IFN-I 억제제의 치료적 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. "담체"는 IFN-I 억제제와 함께 투여되는 희석제, 애드ju반트(adjutant), 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 팥유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글리신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 상기 조성물은 생리학적 조건에 근접시키기 위하여 필요한 약제학적으로 허용되는 보조 물질, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 안정제, 증점제, 유회제 및 착색제 등을 함유할 수 있다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-989 참조]에 기재되어 있다.
- [0390] IFN-I 억제제의 투여 방식은 이러한 항체를 대상체에게 전달하는 임의의 적합한 경로일 수 있으며, 예컨대 비경구 투여, 예를 들어 진피내, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(구강, 비강내, 질내, 직장) 투여로서, 이러한 투여에서는 정제, 캡슐, 용액, 분말, 겔, 입자 형태이고, 주사기, 이식 장치, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프 내에 담긴 제형; 또는 당업자에 의해 인식되는 다른 수단을 사용하는데, 이는 당업계에 잘 알려진 바와 같다. 부위 특이적 투여는, 예를 들어, 종양내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 자궁경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심막내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 혈관내, 방광내, 병변내, 질, 직장, 협측, 설하, 비강내, 또는 경피 전달에 의해 달성될 수 있다.
- [0391] IFN-I 억제제는 또한 IFN-I 매개 질병의 발생 위험을 감소시키고/시키거나 증상의 개시를 지연시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다.
- [0392] **본 발명의 추가의 실시 형태**
- [0393] 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 있는 본 개시내용에 따른 본 발명의 특징의 추가 실시 형태들이 하기에 나열되어 있다. 본 명세서에 개시된 본 발명과 관련된 것으로서 기재된 상기에 나열된 본 발명의 실시 형태들로부터의 특징은 또한 이들 추가의 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나와 관련된다.
- [0394] 실시 형태 1. I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법으로서,
- [0395] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0396] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;

- [0397] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0398] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0399] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0400] 실시 형태 2. I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 IFN-I 억제제로 치료하는 방법으로서,
- [0401] 상기 대상체가 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는지를 결정하는 단계 - 상기 단계는
- [0402] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0403] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0404] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0405] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정하는 단계에 의함 -; 및
- [0406] 상기 IFN-I 억제제를 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정된 상기 대상체에게 투여하여 상기 IFN-I 매개 질병을 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0407] 실시 형태 3. 대상체에서 상승된 I형 인터페론(IFN-I) 시그니처를 검출하는 방법으로서,
- [0408] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0409] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0410] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0411] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체에서 상기 상승된 IFN-I 시그니처를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0412] 실시 형태 4. I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법으로서,
- [0413] I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0414] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0415] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0416] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 진단하는 단계; 및
- [0417] 상기 IFN-I 매개 질병을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 대상체를 상기 대상체에게 IFN-I 억제제의 치료적 유효량을 투여함으로써 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0418] 실시 형태 5. I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체의 반응을 예측하는 방법으로서,
- [0419] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;

- [0420] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0421] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0422] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 반응자로서 예측하고, 상기 합계 발현 값이 상기 역치 값 미만일 때에는, 상기 대상체를 반응자로서 예측하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0423] 실시 형태 6. I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0424] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0425] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0426] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0427] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제로 치료하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0428] 실시 형태 7. I형 인터페론(IFN-I) 매개 질병을 갖는 대상체가 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인지의 여부를 결정하고 상기 대상체의 치료 여부를 결정하는 방법으로서,
- [0429] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0430] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0431] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계;
- [0432] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단하거나, 또는 상기 합계 발현 값이 역치 값 미만일 때에는, 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단하는 단계; 및
- [0433] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하거나, 또는 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 무반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게는 투여하지 않는 단계를 포함하는, 방법.
- [0434] 실시 형태 8. 대상체가 IFN-I 매개 질병을 갖는 것을 예측 및/또는 진단하기 위한 시험관내 방법으로서,
- [0435] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0436] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0437] 상기 생물학적 샘플에서 상기 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 합계 발현 값을 결정하는 단계; 및
- [0438] 상기 합계 발현 값이 역치 값 이상일 때, 상기 대상체는 상기 IFN-I 매개 질병을 갖는 것으로 예측 및/또는 진단하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0439] 실시 형태 9. 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 하나에 있어서, 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 대조 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0440] 실시 형태 10. 실시 형태 1 내지 실시 형태 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 대조 유전자는 하우스키핑 유전자인, 방법.
- [0441] 실시 형태 11. 실시 형태 1 내지 실시 형태 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 하우스키핑 유전자는 B2M, TFRC, YWHAZ, RPLO, 18S, GUSB, UBC, TBP, GAPDH, PPIA, POLR2A, ACTB, PGK1, HPRT1, IPO8 또는 HMBS를 포함하는,

방법.

- [0442] 실시 형태 12. 실시 형태 1 내지 실시 형태 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 하우스키핑 유전자는 ACTB, B2M 및 GAPDH를 포함하는, 방법.
- [0443] 실시 형태 13. 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT)인, 방법.
- [0444] 실시 형태 14. 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 역치 값은 57.474의 SUM Δ CT인, 방법.
- [0445] 실시 형태 15. 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 합계 발현 값은 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT}))인, 방법.
- [0446] 실시 형태 16. 실시 형태 15에 있어서, 상기 역치 값은 8.725의 SUMlog₂(2^{-ddCT})인, 방법.
- [0447] 실시 형태 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 합계 발현 값은 식 I의 POISE 점수인, 방법:
- [0448] [식 I]
- [0449] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|
- [0450] 실시 형태 18. 실시 형태 17에 있어서, 상기 참조값은 30 내지 40의 POISE 점수인, 방법.
- [0451] 실시 형태 19. 실시 형태 18에 있어서, 상기 참조값은 35의 상기 POISE 점수인, 방법.
- [0452] 실시 형태 20. 실시 형태 1 내지 실시 형태 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 상승된 IFN-I 시그너처 검출의 감도 및 위양성률은 각각 약 90% 및 약 15%인, 방법.
- [0453] 실시 형태 21. I형 인터페론(IFN-I) 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병을 갖는 대상체를 진단 및 치료하는 방법으로서,
- [0454] 상기 대상체로부터의 생물학적 샘플을 획득하는 단계;
- [0455] 상기 생물학적 샘플에서 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 유전자 발현을 검정하는 단계;
- [0456] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L의 정규화된 역치 사이클(CT) 값의 합(SUM Δ CT);
- [0457] 유전자 DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1 및 SAMD9L에 대한 상기 생물학적 샘플과 하나 이상의 건강한 대조군으로부터 획득된 생물학적 샘플 사이의 정규화된 차등 발현의 log₂ 배수 변화의 합(SUMlog₂(2^{-ddCT})); 또는
- [0458] 식 I에 따라 계산된 POISE 점수;
- [0459] [식 I]
- [0460] POISE 점수 = 70 - |43.7251664 - SUMlog₂(2^{-ddCT})|; 또는 이들의 임의의 조합을 결정하는 단계;
- [0461] SUM Δ CT가 57.474의 역치 SUM Δ CT 값 이상이거나, 상기 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값이 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{-ddCT}) 값 이상이거나, 상기 POISE 점수가 35의 역치 POISE 점수 이상이거나, 이들의 임의의 조합일 때, 상기 대상체를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 IFN-I 매개 질병으로 진단하는 단계; 및
- [0462] 상기 IFN-I 억제제를 상기 IFN-I 억제제에 의한 치료에 대해 반응성인 것으로 진단된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0463] 실시 형태 22. 실시 형태 21에 있어서, 상기 상승된 IFN-I 시그너처 검출의 감도 및 위양성률은 각각 약 90% 및 약 15%인, 방법.
- [0464] 실시 형태 23. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 샘플은 혈액 샘플 또는 조직 샘플인, 방법.
- [0465] 실시 형태 24. 실시 형태 1 내지 실시 형태 23 중 어느 하나에 있어서, 유전자 발현은 정량적 폴리머라제 연쇄 반응(qPCR) 또는 마이크로어레이, 또는 둘 모두를 사용하여 검정되는, 방법.
- [0466] 실시 형태 25. 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, 유전자 발현은 mRNA 수준에서 측정되는, 방법.
- [0467] 실시 형태 26. 실시 형태 1 내지 실시 형태 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 IFN-I 매개 질병은 전신 홍반성 루푸스(SLE), 제I형 당뇨병, 건선, 원발성 쇼그렌병, 전신 경화증, 류마티스성 관절염, 이식 거부반응, 피부근염, 다발성 근염, 에이카르디-고우티에레스 증후군, SAVI(영아기에 발병하는 STING 연관 혈관병증) 또는 CANDLE(지방이영양증 및 체온 상승 증후군을 갖는 만성 비정형 호중구성 피부병)인, 방법.
- [0468] 실시 형태 27. 실시 형태 26에 있어서, SLE는 루푸스 신장염, 피부 루푸스, 또는 중추 신경계(CNS) 징후를 갖는 루푸스를 포함하는, 방법.
- [0469] 실시 형태 28. 실시 형태 1 내지 실시 형태 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 IFN-I 억제제는 IFN-I과 IFNAR의 상호작용을 차단하는 분자, IFN-I에 결합하는 길항적 항체, IFNAR에 결합하는 길항적 항체, Tyk2, Jak1, TLR7, TLR8, TLR9, 또는 STING의 억제제, 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제, 또는 핵산을 분해시키는 작용제인, 방법.
- [0470] 실시 형태 29. 실시 형태 1 내지 실시 형태 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 IFN-I은 IFN- α , IFN- β , IFN- ϵ , IFN- ω 또는 IFN- κ 인, 방법.
- [0471] 실시 형태 30. 실시 형태 28 또는 실시 형태 29에 있어서, 상기 형질세포양 수지상 세포의 조절제 또는 고갈제는 BDCA2, CD123 또는 ILT7/Fc ϵ RI γ 복합체에 결합하는 항체인, 방법.
- [0472] 실시 형태 31. 실시 형태 28 내지 실시 형태 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵산을 분해시키는 작용제는 재조합 뉴클레아제인, 방법.
- [0473] 실시 형태 32. 실시 형태 1 내지 실시 형태 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는
- [0474] 서열 번호 11의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), 서열 번호 12의 HCDR2, 서열 번호 13의 HCDR3, 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), 아미노산 서열 GAS를 포함하는 LCDR2, 및 서열 번호 16의 LCDR3;
- [0475] 서열 번호 17의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 18의 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는
- [0476] 서열 번호 19의 중쇄(HC) 및 서열 번호 20의 경쇄(LC)를 포함하는(JNJ-839), 방법.
- [0477] 실시 형태 33. 실시 형태 28 내지 실시 형태 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 IFNAR에 결합하는 길항적 항체는
- [0478] 각각 서열 번호 21, 22, 23, 24, 25 및 26의 중쇄 가변 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 가변 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3;
- [0479] 서열 번호 27의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 28의 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는
- [0480] 서열 번호 29의 중쇄(HC) 및 서열 번호 30의 경쇄(LC)를 포함하는(아니프롤루맵), 방법.
- [0481] 실시 형태 34. 실시 형태 28에 있어서, 상기 IFN-I에 결합하는 길항적 항체는 PF 06823859, AGS-009 또는 론 탈리주맵인, 방법.
- [0482] 본 발명을 일반적인 개념으로 설명하였지만, 본 발명의 실시 형태는 하기 실시예에서 추가로 개시될 것이며, 이때 실시예는 청구범위의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0483] **실시예 1. 인터페론 시그너처 발현의 프로파일(POISE) 및 POISE 점수의 생성**
- [0484] POISE는 대상체에서 IFN-I 시그너처를 정량화하기 위해 개발된 10-유전자 정량적 PCR(qPCR) 기반 방법이다. POISE 점수는 건강한 공여자 및 SLE 환자의 혈액 샘플로부터의 발현 프로파일링 정보를 이용하여, 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체와 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체를 구별하는 계산치이다.

- [0485] **재료**
- [0486] A) SLE 공여자 및 건강한 공여자 PAXgene 혈액 RNA 튜브(Temple University, Biological Specialty Corporation, Bioserve Biotechnologies, 및 Bioreclamation에 의해 제공되며, 모두 사전동의 하에 이루어짐)
- [0487] B) PAXgene 혈액 RNA 키트(QIAGEN, Cat# 762164)
- [0488] C) RT² 제1 가닥(First Strand) 키트(QIAGEN, Cat# 330404)
- [0489] D) 주문형 RT² RNA PCR 어레이(QIAGEN, Cat# CAPH13527)
- [0490] E) RT² Sybr® 그린 qPCR 마스터믹스(Green qPCR Mastermix)(QIAGEN, Cat# 330529)
- [0491] **방법 및 결과**
- [0492] **RT² qPCR 어레이의 설계 및 검증**
- [0493] 어레이당 84개의 인터페론-유도성 유전자 및 11개의 대조군을 초기에 선택하고, 96x4 포맷 RT² qPCR 어레이 상에 인쇄하였다. IFN-유도성 유전자는 기지의 IFN-유도성 전사체(문헌[Yao, *et al. Human genomics and proteomics : HGP 2009; 2009*] 또는 SLE 공여자 혈액 샘플의 내부 RNA-Seq 분석을 통해 확인된 전사체 중 어느 하나였다.
- [0494] 풀링된 건강한 대조군 총 RNA 샘플을 생성하여, 각각의 개별 SLE 샘플 대비 건강한 샘플의 정규화를 표준화하여 건강한 대상체 대비 IFN-I 조절이상 대상체에 대한 정량적 역치의 확립을 가능하게 하였다. 건강한 공여자 PAXgene 혈액 RNA 튜브를 Biological Specialty Corporation 및 Bioserve로부터 구매하였다. 제조자의 설명서에 따라 PAXgene 혈액 RNA 키트(QIAGEN)를 사용하여 RNA를 추출하였다. 각각의 샘플의 RNA 수율을 QIAxpert 기기(QIAGEN)를 사용하여 결정하였다. 획득된 건강한 PAXgene 샘플 중 25개는 각각의 샘플로부터의 200 ng의 총 RNA로부터 시작하여 cDNA로의 역전사를 시작하기에 충분한 수율을 가졌다. cDNA 합성을 RT² 제1 가닥 키트(QIAGEN)를 사용하여 수행하고, 이어서 제조자의 설명서에 따라 RT² Sybr® 그린 qPCR 마스터믹스(QIAGEN)에 첨가하였다. 양성 대조군으로서, 몇몇 SLE 공여자 PAXgene 튜브(29개의 총 공여자)를 동일한 방식으로 처리하였다. 샘플을 주문형 qPCR 어레이 상에 로딩하고, Viia™ 7 실시간 PCR 기기(Real-Time PCR Instrument) (Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 qPCR 데이터를 획득하였다. 기기 실행 완료 후, 분석을 위해 데이터를 엑셀로 내보내기 하였다. 각각의 샘플 중에서의 상대 유전자 발현($\Delta \Delta CT$) 변화를 계산하기 위하여, 하기 식을 이용하였다:
- [0495] 1) 식 1 = CT 표적 유전자 - 내인성 대조군의 평균 CT = 값 A(내인성 대조군은 하우스킵핑 유전자 ACTB, GAPDH, 및 B2M을 포함함)
- [0496] 2) 식 2 = 미처리 대조군(또는 건강한 공여자)으로부터의 값 A의 평균 = 평균값 A
- [0497] 3) 식 3 = 값 A SLE 공여자 - 평균값 A 대조군 = $\Delta \Delta CT$
- [0498] 4) 식 4 = $2^{-\Delta \Delta CT}$ = 배수 변화
- [0499] 건강한 코호트가 IFN-유도성 유전자의 기저선 발현을 나타낸 정도를 결정하기 위하여, 건강한 공여자로부터의 샘플을 유전자 IFI27, IFI6, RSAD2, IFI44, IFI44L, USP18, LY6E, OAS1, SIGLEC1, ISG15, IFIT1, OAS3, HERC5, MX1, LAMP3, EPSTI1, IFIT3, OAS2, RTP4, PLSCR1, 및 DNAPT6을 포함한 21-유전자 IFN-I 시그니처를 사용하여 평가하였다(문헌[Yao, *et al. Human genomics and proteomics : HGP 2009; 2009*]). 건강한 공여자군의 평균 대비 각각의 개별 건강한 공여자에 걸친 모든 21개의 유전자의 평균 배수 변화는 1.36이었다. 대조적으로, 건강한 공여자군 전체의 평균 대비 SLE 공여자의 평균은 18.29였다(도 1a). 건강한 공여자에 걸친 기저선 IFN-I 시그니처가 약간 변동되기 때문에, 전체 집단에 걸친 평균 배수 변화가 1.5 이하였을 때, 이 집단은 "기저선" 시그니처로 간주되어야 했다.
- [0500] 검사된 건강한 코호트에서는 전체적으로 변동성이 거의 없었기 때문에, 모든 25명의 공여자를 주문형 qPCR 어레이들 각각에 대한 정규화 대조군으로서 사용될 풀링된 건강한 RNA 제제를 생성하기 위하여 선택하였다. 이러한 풀링된 제제를 생성하기 위하여, 600 ng의 각각의 건강한 공여자의 총 RNA를 단일 튜브 내로 합하고

냉동시켰다. 20개의 추가의 건강한 공여자 PAXgene 튜브를 또한 IFN-I 시그너처에 대해 평가하여 풀링된 건강한 RNA 풀을 확장시켰다. 추가의 공여자와 원래의 공여자 사이의 21-유전자 패널 IFN 유도성 유전자 발현 사이에 높은 상관관계가 있었으며($R^2 = 0.9797$; $p < 0.0001$), 이에 따라 모든 건강한 공여자 샘플을 풀링하고 -80°C 에서 저장하였다.

[0501] 선택된 84개의 IFN-유도성 유전자의 발현 프로파일의 평가를 위하여, SLE 공여자로부터의 29개의 PAXgene 튜브를 획득하였다. 데이터를 생성하는 데 사용된 기기가 7900HT 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems)인 것을 제외하고는, 모든 샘플 처리 방법을 전술된 것과 동일하게 따랐다. 각각의 qPCR 어레이 상에서, 제1 위치는 풀링된 건강한 대조 샘플에 대해 지정된 반면, 나머지 3개의 위치는 SLE 샘플에 대한 것이었다. 데이터를 분석하고, 건강한 대조군 대비 각각의 SLE 샘플의 배수 변화를 평가하여 SLE를 갖는 대상체에서의 유전자 발현에 있어서의 이중성을 이해하였다.

[0502] qPCR 데이터세트에 대한 기계 학습 접근법을 사용하여, 랜덤 포레스트(Random Forest, RF) 분류기를 설계하여 건강한 공여자 유전자 발현과 대비하여 SLE 공여자 유전자 발현을 구별하였다. 이 분류기를 앞서 기재된 바와 같은 10×5 배 교차-검증 설정에서 qPCR $\Delta\Delta\text{CT}$ (배수 변화의 \log_2) 데이터 테이블 상에서 실행하였다(문헌 [Zhang *et al.*, *Genome Biol.* 2015, 16:14]). 유전자들은 Gini 지수로 표현된 그들의 RF 유의성에 의해 순위가 매겨졌다. 매튜 상관 계수(Matthews Correlation Coefficient, MCC)(문헌[Baldi *et al.*, *Assessing Bioinformatics* 16:412-24, 2000])를 성능 평가를 위해 사용하였다. 20개의 최상위 유전자에 대한 모델 구축(qPCR-20)은 $\text{MCC} = 0.76$ 을 달성하였다. 다음으로, 별도의 RNA-Seq 연구로부터의 독립적인 트레이닝 데이터세트를 사용하여 이들 결과를 검증하였다. 이러한 단계는 이용되는 유전자 발현 플랫폼에 구애되지 않는 전사체들의 가장 강력한 세트를 확인하기 위하여 수행하였으며, 이러한 확인은 이 검정의 유용성을 증가시킬 것이다. 이들 데이터를 qPCR 데이터와 매칭되도록 배수 변화로 변환시켰다. 이러한 데이터세트를 사용하여, qPCR 어레이 상에 수용된 84개의 유전자를 10×5 배 CV 설정에서 데이터세트에 대해 RF 분류기를 사용하여 평가하였으며, 이는 최고 유의성으로 순위가 매겨진 40개의 유전자를 함유한 다른 모델(RNASEQ-40)이 구축될 수 있게 하였다. 성능 평가를 실행한 후, 달성된 MCC 값은 0.70이었다. qPCR-20 유전자 목록 vs. RNA-Seq 40 유전자 목록을 비교한 후, 10개의 IFN-유도성 유전자가 공통으로 확인되었다: DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1, 및 SAMD9L. 건강한 공여자 대비 SLE 공여자를 정확하게 분류하는지에 대한 이들 10개의 유전자의 정확도를 확인하기 위하여, 단지 이들 10개의 유전자만을 사용하여 랜덤 포레스트 분석을 반복하였으며, 다시 한번, 이러한 유전자 목록은 유사한 정확도($\text{MCC}=0.76$)로 SLE 공여자 대비 건강한 공여자를 구별할 수 있었다. 따라서, 진행되는 대상체에서의 IFN-I 시그너처 상태를 평가하는 후속 분석(예를 들어, POISE)을 위해 이들 10개의 유전자를 선택하였다. 도 1b는 IFN-I 시그너처에 대한 10개의 유전자를 확인하는 프로세스의 개요를 나타낸다.

[0503] POISE 점수 도출

[0504] 역치 POISE 점수 및 역치 $\log_2(2^{\text{-ddCT}})$ 값을 결정함

[0505] 건강한 공여자 풀 대비 각각의 SLE 공여자($n=29$)에 대한 차등 발현의 \log_2 배수 변화(예를 들어, $\log_2(2^{\text{-}\Delta\Delta\text{CT}})$)를 10개의 선택된 유전자에 걸쳐 결정하였다. 모든 공여자에 걸쳐 유전자들 각각에 대한 최고 배수 변화가 확인되었다. 이어서, 모든 29개의 SLE 공여자에 걸쳐 10개의 유전자 각각에 대한 최고 \log_2 배수 변화의 합을 계산하였다[$\text{sum}(\text{GenesFC_SLE_Best})$]. 이 점수를 "SLE_Best"로 지정하였으며, 이는 43.7251664로 계산되었다. 다시 말하면, 이 값은 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 SLE 대상체의 가상의 "최상의 시나리오(best case scenario)"를 나타내었다. 이어서, 이 수치를 SLE 대상체 비교를 위한 벤치마크 IFN-I 시그너처로서 사용하였다. 이를 위하여, 점수화하려는 각각의 미지의 SLE 샘플을 유사하게 처리하였는데, 이는, 동일한 10개의 유전자의 \log_2 배수 변화(예를 들어, $\log_2(2^{\text{-ddCT}})$)의 합을 계산하여[$\text{sum}(\text{GenesFC_SLE})$] 2차 "SLE 대상체-특이적" 점수를 생성하였다는 점에서 그러하다. 다음으로, 벤치마크 "SLE_Best" 점수와 "SLE 대상체-특이적" 점수 사이의 거리의 절대값을 결정하였다. 이 값은 POISE 점수의 프리커서 값(precursor value)이었다. POISE 점수 값을 더 직관적으로 만들기 위해('더 높은 점수 = 더 높은 IFN-I 시그너처'로도 알려짐), POISE 점수의 프리커서 값을 70의 점수(이는 하기에서 결정된 35의 역치 POISE 점수의 2배임)로부터 감산하여 POISE 점수를 생성하였다.

[0506] $\text{POISE 점수} = 70 - |\text{sum}(\text{GenesFC_SLE_best}) - \text{sum}(\text{GenesFC_SLE})|$;

- [0507] 따라서, 대상체-특이적 POISE 점수는 다음과 같이 계산될 수 있다:
- [0508] $POISE \text{ 점수(대상체)} = 70 - |43.7251664 - \text{SUM} \log_2(2^{-ddCT})(\text{대상체})|$
- [0509] POISE 점수 계산은 또한 "SLE_Best"로 결정된 것보다 훨씬 더 큰 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 SLE 대상체를 접하게 될 가능성을 허용한다. 이러한 시나리오에서, 개별 SLE 대상체로부터의 배수 변화의 합은 "SLE_Best"보다 더 클 것이며, 그 결과 음의 역(inverse)의 POISE 점수 값이 될 것이다. 이러한 음의 값이 70으로부터 감소될 때, 얻어진 POISE 점수는 70보다 훨씬 더 큰 값이 될 것이며, 이에 따라 또한 35의 역치 POISE 점수를 초과할 것이다.
- [0510] 역치 POISE 점수를 확인하여 대상체를 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 분류하기 위하여, 상이한 컷오프에 의한 시뮬레이션을 수행하고, 위양성 분율 및 진양성 분율(감도)을 각각의 컷오프에 대해 계산하였다. 이러한 분석으로부터, 35의 역치 POISE 점수를 대상체를 분류하기에 적절한 역치 값으로 선택하였는데(도 2), 그 이유는, 이것은 진정한 IFN-I 시그너처 양성 대상체가 대략 90%의 확률로 정확하게 확인될 수 있고 위양성률은 약 15%인 역치였기 때문이다.
- [0511] 다른 역치 POISE 점수가 또한 대안적인 감도 및 위양성값과 함께 사용될 수 있다:
- [0512] 30의 역치 POISE 점수: 이 역치의 이용으로, 위양성률은 10%로 하락하였고, 진양성률은 약 82%로 감소하였는데, 이는 약 20%의 평가에서, 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 대상체가 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 오분류되었음을 나타낸다.
- [0513] 40의 역치 POISE 점수: 이 역치의 이용으로, 위양성률은 약 30%로 증가하였고, 진양성률은 약 98%로 증가하였다.
- [0514] 이를 위하여, 35의 컷오프가 위양성 분율과 진양성 분율 사이의 최상의 절충인 것으로 결정되었다.
- [0515] 35 이상의 역치 POISE 점수는 모든 10개의 유전자에 대한 \log_2 배수 변화 $\text{SUM} \log_2(2^{-ddCT})$ 의 최소합이 8.725 이상일 것을 필요로 할 것이다. $\text{SUM} \log_2(2^{-ddCT})$ 가 8.725인 대상체는 기저선 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 간주될 것이다.
- [0516] **건강한 공여자 대조 샘플(들)에 대한 정규화 없이 POISE 점수 및 역치 발현 값을 계산함**
- [0517] 건강한 공여자 점수의 초기 포함은 SLE 대상체 대비 건강한 대상체에서의 IFN-I 시그너처 수준을 구별하는 역치 컷오프의 결정을 가능하게 하였다. 벤치마크 풀링된 건강한 대조 샘플의 포함에 대한 필요성을 없애기 위하여, 건강한 공여자 풀에 대한 유전자 발현을 정규화하지 않고서 POISE 점수를 도출하기 위한 방법을 개발하였다.
- [0518] 이를 달성하기 위하여, 10개의 선택된 유전자의 유전자 발현을, 샘플-특이적 POISE 점수가 이용가능한 각각의 분석된 샘플 내의 3개의 하우스키핑 유전자의 발현 수준에 대해 정규화하였다. 각각의 샘플에 대하여, 3개의 하우스키핑 유전자(ACTB, GAPDH, 및 B2M)의 평균 발현 수준을 동일한 샘플에서의 10개의 유전자 각각의 발현 수준으로부터 감소하였으며, 그 후에 10개의 유전자 각각에 대한 정규화된 발현의 합을 계산하였다(nSum).
- [0519] $nSum = \text{SUM}(\text{유전자} - \text{평균(하우스키핑 유전자)})$
- [0520] $nSum = \text{SUM}(\text{CT(유전자)} - \text{평균 CT(하우스키핑 유전자)}) = \text{SUM} \Delta \text{CT}$
- [0521] 이어서, 샘플-특이적 POISE 점수를 획득된 샘플-특이적 nSum 값(예를 들어, $\text{SUM} \Delta \text{CT}$)과 상관시키고, $\text{SUM} \Delta \text{CT}$ 의 POISE 점수로의 전환을 용이하게 하는 식을 외삽하였다. POISE 점수를 획득하기 위하여, 하기 식을 적용하였다:
- [0522] $Y = X - 27.474$; (상기 식에서,
- [0523] Y는 POISE 점수이고, X는 nSum(예를 들어, $\text{SUM} \Delta \text{CT}$)임).
- [0524] **도 3**은 대상체-특이적 POISE 점수와 대상체-특이적 $\text{SUM} \Delta \text{CT}$ 의 상관관계를 나타낸다.
- [0525] 57.474의 역치 $\text{SUM} \Delta \text{CT}$ 는 35의 역치 POISE 점수와 상관관계가 있는 것으로 결정되었으며, 즉 $\text{SUM} \Delta \text{CT}$ 가 57.474 이상인 대상체는 상승된 IFN-I 시그너처를 갖는 것으로 확인될 수 있다.
- [0526] **실시예 2. 건강한 대상체에서의 1상, 무작위 배정, 이중-맹검, 플라세보-대조, 단회 상승 용량 연구, 및 정도**

내지 중등도 전신 홍반성 루푸스를 갖는 대상체에서의 JNJ-55920839의 다회 용량 연구(NCT02609789)

- [0527] JNJ-55920839는 I형 인터페론(IFN-I)을 표적화하는 단일클론 항체(mAb)이다. JNJ-55920839는 고친화도로 12개의 인간 인터페론 알파(IFN- α) 아형 중 11개의 아형 및 인간 인터페론 오메가(IFN- ω)에 폭넓게 결합하고 이들 을 중화시키지만, 인터페론 베타(IFN- β) 또는 IFN- α 아형 D/1은 중화시키지 않는다.
- [0528] 본 연구의 1차 목적은 건강한 대상체(파트 A)에서 단회 상승 IV 또는 피하 투여 후 JNJ-55920839의 안전성 및 내약성을 평가하는 것과, 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 대상체(파트 B)에서 다회 IV 용량 투여 후 JNJ-55920839의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.
- [0529] 본 연구의 2차 목적은 건강한 대상체(파트 A)에서 상승 IV 또는 피하 투여 후 JNJ-55920839의 약동학적 특성 (PK) 및 면역원성을 평가하는 것과, 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 대상체(파트 B)에서 다회 IV 용량 투여 후 JNJ-55920839의 약동학적 특성(PK) 및 면역원성을 평가하는 것, 건강한 대상체(파트 A)에서 JNJ-55920839의 IV 또는 SC 용량 후 약력학적(PD) 효과 및 임상 반응을 평가하는 것, 그리고 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 대상체 (파트 B)에서 JNJ-55920839의 다회 IV 용량 후 PD 및 임상 반응을 평가하는 것이다.
- [0530] 탐구 목적은 건강한 대상체(파트 A)에서 JNJ-55920839의 단회 IV 또는 SC 용량 후 바이오마커를 평가하는 것과, 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 대상체(파트 B)에서 JNJ-55920839의 다회 IV 용량 후 바이오마커를 평가하는 것, 인터페론 신호전달의 조절이상의 수준 및 이러한 조절이상이 다른 바이오마커 및 연구 작용제의 투여에 대한 임상 반응 측정기준의 변화와 어떻게 상관되어 있는지를 평가하는 것, 상이한 인종/민족 집단에 걸쳐 인터페론 시 그너처의 변동성 및 연구 작용제에 대한 노출과 연관된 임상 반응에 대한 그의 잠재적인 영향을 탐구하는 것, 그리고 바이오마커, PD 마커, 및 임상 반응의 분석을 통해 JNJ-55920839의 PK/PD 관계를 탐구하는 것이다.
- [0531] SLE를 갖는 대상체에 대한 선정 기준 및 제외 기준은 미국 국립보건원에 대한 서비스로서, ClinicalTrials 웹사 이트에서 시험 NCT02609789 하에서 찾아볼 수 있다. 다른 요건 중에서도 특히, 본 연구에서의 등록에 적격한 대상체는 스크리닝 동안(무작위 배정 전) POISE 점수에 의해 평가될 때 상승된 IFN-I 시그너처를 가져야 한다.
- [0532] 모든 대상체는 그들의 일수-1 체중에 기초하여 투여될 것이다. 파트 A에서는, 0.3 내지 15.0 mg/kg 범위의 단 회 상승 IV 용량의 JNJ-55920839 또는 플라세보가 적어도 30분의 IV 주입으로서 건강한 대상체의 순차적인 코호 트들에 투여될 것이다. 내약성의 문제가 이전의 코호트에서 보여지는 경우, 주입 지속시간은 대략 60분으로 증 가될 수 있다. 하나의 추가의 코호트는 단회 1 mg/kg SC 투여의 JNJ-55920839 또는 플라세보를 제공받을 것이 다. 파트 B에서는, 최대 10 mg/kg의 6회 용량의 JNJ-55920839 또는 플라세보가 적어도 30분의 IV 주입으로서 매 2주마다 투여될 것이다. 파트 A에서 관찰된 안전성 정보에 기초하여, 계획된 10 mg/kg 용량보다 낮은 용량 이 파트 B에서 선택될 수 있다.
- [0533] 주사용 멸균 0.9% 식염수(USP)가 연구 작용제의 희석에 사용될 것이며, 또한 플라세보로서의 역할을 할 것이다.
- [0534] **대상체 적격성**
- [0535] 본 연구에 대한 대상체 적격성을, POISE 점수를 사용하여 상승된 IFN-I 시그너처를 결정함으로써 부분적으로 평 가하였다.
- [0536] 대상체당 2개의 PAXgene 튜브를 수집하고, 하나의 튜브를 분석을 위해 중앙집중형 서비스 코어(centralized service core)로 보냈다. 제조사의 설명서에 따라 QIAGEN PAXgene 혈액 RNA 추출 키트를 이용하여 RNA 추출을 수행하였다. RNA ScreenTape를 사용하는 Agilent[®] 2200 TapeStation 또는 RNA 6000 Nano Chip을 사용하는 Agilent[®] 2100 Bioanalyzer를 사용하여 분해의 결여가 관찰되고, 260/280 비가 1.8 초과이고, 25 μ g/ml 초과인 RNA 샘플을, 출발 물질로서 200 ng의 총 RNA를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 RT2 Prolifer PCR 어레이 (Qiagen)를 사용하는 발현 분석으로 진행시켰다. 샘플을 ViiA 7 실시간 PCR 시스템(Thermo Fisher Scientific)을 사용하여 증폭시켰다. DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI144, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1, 및 SAMD9L 및 하우스키핑 유전자 ACTB, GAPDH 및 B2M 유전자의 발현을 평가하였다. POISE 점수를 실시에 1에 기재 된 바와 같이 계산하였다.
- [0537] **표 1** 및 **표 2**는 건강한 대조군의 풀 및 임상 시험에 등록하고자 하는 5명의 대상체에 대한 Δ CT(표적⁻ 평균 내 인성 대조군), Δ Δ CT(건강한 대조군의 Δ CT 대비 이환된 샘플의 Δ CT), $2^{-\Delta \Delta CT}$ (발현 배수 변화) 및 $\log_2(2^{-\Delta \Delta CT})$ (발현 배수 변화의 \log_2) 값을 보여주는 RT² 프로파일러 PCR 어레이의 결과를 나타낸다. 10개의 시험된 유

전자에 대한 $\log_2(2^{-\Delta\Delta CT})$ 의 합, 계산된 POISE 점수 및 역 POISE 점수가 표 3에 나타나 있다.

[0538]

[표 1]

| 샘플명 | 유전자 | CT | ΔCT | $\Delta\Delta CT$ | $2^{-\Delta\Delta CT}$ | $\log_2(2^{-\Delta\Delta CT})$ |
|-----------------------------|---------|-------|-------------|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| 건강한 대조군* | ACTB | 18.65 | | | | |
| 대상체 1** | ACTB | 19.75 | | | | |
| 대상체 2*** | ACTB | 18.01 | | | | |
| 건강한 대조군 | B2M | 19.84 | | | | |
| 대상체 1 | B2M | 20.02 | | | | |
| 대상체 2 | B2M | 19.13 | | | | |
| 건강한 대조군 | GAPDH | 23.72 | | | | |
| 대상체 1 | GAPDH | 24.21 | | | | |
| 대상체 2 | GAPDH | 22.99 | | | | |
| 건강한 대조군 | DHX58 | 29.57 | 8.84 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | DHX58 | 28.37 | 7.04 | -1.80 | 3.49 | 1.80 |
| 대상체 2 | DHX58 | 29.78 | 9.73 | 0.89 | 0.54 | -0.89 |
| 건강한 대조군 | EIF2AK2 | 26.71 | 5.97 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | EIF2AK2 | 24.82 | 3.49 | -2.49 | 5.61 | 2.49 |
| 대상체 2 | EIF2AK2 | 25.48 | 5.44 | -0.54 | 1.45 | 0.54 |
| 건강한 대조군 | HERC5 | 28.68 | 7.95 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | HERC5 | 26.08 | 4.75 | -3.19 | 9.14 | 3.19 |
| 대상체 2 | HERC5 | 28.07 | 8.02 | 0.08 | 0.95 | -0.08 |
| 건강한 대조군 | IFI44 | 27.07 | 6.34 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | IFI44 | 23.14 | 1.81 | -4.53 | 23.07 | 4.53 |
| 대상체 2 | IFI44 | 27.21 | 7.17 | 0.83 | 0.56 | -0.83 |
| 건강한 대조군 | IFI44L | 29.25 | 8.51 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | IFI44L | 23.74 | 2.41 | -6.10 | 68.67 | 6.10 |
| 대상체 2 | IFI44L | 29.56 | 9.52 | 1.01 | 0.50 | -1.01 |
| 건강한 대조군 | IFI6 | 26.78 | 6.05 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | IFI6 | 24.07 | 2.74 | -3.31 | 9.92 | 3.31 |
| 대상체 2 | IFI6 | 26.00 | 5.96 | -0.09 | 1.06 | 0.09 |
| 건강한 대조군 | IRF7 | 29.96 | 9.23 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | IRF7 | 29.00 | 7.67 | -1.56 | 2.95 | 1.56 |
| 대상체 2 | IRF7 | 29.35 | 9.30 | 0.08 | 0.95 | -0.08 |
| 건강한 대조군 | PARP9 | 25.52 | 4.79 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | PARP9 | 24.42 | 3.09 | -1.69 | 3.24 | 1.69 |
| 대상체 2 | PARP9 | 24.12 | 4.08 | -0.71 | 1.64 | 0.71 |
| 건강한 대조군 | PLSCR1 | 25.89 | 5.16 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | PLSCR1 | 24.08 | 2.76 | -2.40 | 5.29 | 2.40 |
| 대상체 2 | PLSCR1 | 24.15 | 4.11 | -1.05 | 2.07 | 1.05 |
| 건강한 대조군 | SAMD9L | 27.35 | 6.62 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 1 | SAMD9L | 24.75 | 3.43 | -3.19 | 9.16 | 3.19 |
| 대상체 2 | SAMD9L | 26.27 | 6.22 | -0.40 | 1.32 | 0.40 |
| * 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 20.74 | | | | | | |
| ** 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 21.33 | | | | | | |
| *** 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 20.04 | | | | | | |

[0539]

[표 2]

| 샘플명 | 표적 명칭 | CT | ΔCT | ΔΔCT | 2 ^{-ΔΔCT} | log ₂ (2 ^{-ΔΔCT}) |
|----------------------------------|---------|-------|-------|-------|--------------------|--|
| 건강한 대조군 | ACTB | 18.43 | | | | |
| 대상체 3 | ACTB | 17.14 | | | | |
| 대상체 4 | ACTB | 17.04 | | | | |
| 대상체 5 | ACTB | 17.73 | | | | |
| 건강한 대조군 | B2M | 19.76 | | | | |
| 대상체 3 | B2M | 18.61 | | | | |
| 대상체 4 | B2M | 18.42 | | | | |
| 대상체 5 | B2M | 20.13 | | | | |
| 건강한 대조군 | GAPDH | 23.73 | | | | |
| 대상체 3 | GAPDH | 22.41 | | | | |
| 대상체 4 | GAPDH | 22.09 | | | | |
| 대상체 5 | GAPDH | 22.97 | | | | |
| 건강한 대조군 | DHX58 | 29.22 | 8.58 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | DHX58 | 28.95 | 9.56 | 0.98 | 0.51 | -0.98 |
| 대상체 4 | DHX58 | 26.15 | 6.96 | -1.62 | 3.07 | 1.62 |
| 대상체 5 | DHX58 | 29.13 | 8.85 | 0.28 | 0.83 | -0.28 |
| 건강한 대조군 | EIF2AK2 | 26.58 | 5.93 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | EIF2AK2 | 25.44 | 6.06 | 0.12 | 0.92 | -0.12 |
| 대상체 4 | EIF2AK2 | 23.28 | 4.09 | -1.84 | 3.58 | 1.84 |
| 대상체 5 | EIF2AK2 | 26.98 | 6.70 | 0.77 | 0.59 | -0.77 |
| 건강한 대조군 | HERC5 | 28.43 | 7.79 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | HERC5 | 27.88 | 8.49 | 0.70 | 0.62 | -0.70 |
| 대상체 4 | HERC5 | 23.94 | 4.76 | -3.03 | 8.18 | 3.03 |
| 대상체 5 | HERC5 | 28.95 | 8.67 | 0.88 | 0.54 | -0.88 |
| 건강한 대조군 | IFI44 | 26.98 | 6.34 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | IFI44 | 26.65 | 7.27 | 0.92 | 0.53 | -0.92 |
| 대상체 4 | IFI44 | 21.75 | 2.57 | -3.77 | 13.66 | 3.77 |
| 대상체 5 | IFI44 | 27.22 | 6.95 | 0.60 | 0.66 | -0.60 |
| 건강한 대조군 | IFI44L | 28.68 | 8.04 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | IFI44L | 30.18 | 10.79 | 2.75 | 0.15 | -2.75 |
| 대상체 4 | IFI44L | 23.10 | 3.91 | -4.12 | 17.43 | 4.12 |
| 대상체 5 | IFI44L | 30.14 | 9.87 | 1.83 | 0.28 | -1.83 |
| 건강한 대조군 | IFI6 | 26.51 | 5.87 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | IFI6 | 26.40 | 7.01 | 1.15 | 0.45 | -1.15 |
| 대상체 4 | IFI6 | 22.19 | 3.01 | -2.86 | 7.27 | 2.86 |
| 대상체 5 | IFI6 | 27.31 | 7.03 | 1.17 | 0.45 | -1.17 |
| 건강한 대조군 | IRF7 | 30.06 | 9.42 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | IRF7 | 29.26 | 9.87 | 0.45 | 0.73 | -0.45 |
| 대상체 4 | IRF7 | 27.08 | 7.89 | -1.53 | 2.89 | 1.53 |
| 대상체 5 | IRF7 | 30.07 | 9.79 | 0.37 | 0.77 | -0.37 |
| 건강한 대조군 | PARP9 | 25.66 | 5.02 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | PARP9 | 24.23 | 4.84 | -0.18 | 1.13 | 0.18 |
| 대상체 4 | PARP9 | 23.06 | 3.88 | -1.15 | 2.21 | 1.15 |
| 대상체 5 | PARP9 | 25.77 | 5.49 | 0.47 | 0.72 | -0.47 |
| 건강한 대조군 | PLSCR1 | 26.14 | 5.49 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | PLSCR1 | 24.05 | 4.66 | -0.83 | 1.78 | 0.83 |
| 대상체 4 | PLSCR1 | 21.97 | 2.78 | -2.71 | 6.56 | 2.71 |
| 대상체 5 | PLSCR1 | 25.67 | 5.39 | -0.11 | 1.08 | 0.11 |
| 건강한 대조군 | SAMD9L | 27.10 | 6.46 | 0.00 | 1.00 | 0.00 |
| 대상체 3 | SAMD9L | 25.98 | 6.59 | 0.14 | 0.91 | -0.14 |
| 대상체 4 | SAMD9L | 24.17 | 4.99 | -1.47 | 2.77 | 1.47 |
| 대상체 5 | SAMD9L | 26.98 | 6.70 | 0.24 | 0.85 | -0.24 |
| 건강한 대조군의 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 20.64 | | | | | | |
| 대상체 1 의 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 19.39 | | | | | | |
| 대상체 2 의 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 19.19 | | | | | | |
| 대상체 3 의 하우스키핑 유전자의 평균 CT: 20.28 | | | | | | |

[표 3]

| | log ₂ 배수 변화의 합(SUMlog ₂ (2 ^{-ddCT})) | 프리커서 POISE 점수 | POISE 점수 |
|-------|--|---------------|----------|
| 대상체 1 | 30.26 | 13 | 57 |
| 대상체 2 | -0.10 | 44 | 26 |
| 대상체 3 | -6.20 | 50 | 20 |
| 대상체 4 | 24.10 | 20 | 50 |
| 대상체 5 | -6.51 | 50 | 20 |

[표 4]

발현 프로파일링으로부터 도출된 POISE 점수는 대상체 1에 대해서는 57, 대상체 2에 대해서는 26, 대상체 3에 대해서는 20, 대상체 4에 대해서는 50, 그리고 대상체 5에 대해서는 20이었다. POISE 점수가 35 이상인 대상체 (예를 들어, 대상체 1 및 대상체 4)는 상승된 IFN-I 시그니처를 갖고 임상 시험에 참여하기에 적합한 것으로 규정되었다.

임상 시험 참여에 대한 대상체 적격성은 또한 8.725의 역치 SUMlog₂(2^{-ddCT})를 이용하여 평가될 수 있다. 이 역치를 이용하여, 대상체 1 및 대상체 4는 임상 시험에 참여하기에 적격할 것이다.

도 4는 35의 역치 POISE 점수에 기초하여 기저선 또는 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 것으로 결정된 건강한 대조군(HC) 대상체 및 SLE 공여자로부터 결정된 POISE 점수의 분포를 보여준다. POISE 점수가 35 이상인 대상체는 다른 적격성 요건이 충족되었다면 본 연구에 등록되기에 적격하였다.

실시예 3. POISE 점수의 생성 및 수집의 자동화

- [0548] **POISE 점수를 생성하기 위해 검증된 스프레드시트를 작성함**
- [0549] 최소 사용자 인터페이스를 사용하여 내보내기된 Vii7 qPCR 기기 원시 데이터 파일로부터 POISE 점수를 자동으로 생성하도록 Excel 스프레드시트를 설계하였다. 시작하기 위하여, Excel 스프레드시트의 시트 1은 사용자가 원시 qPCR 데이터를 복사해 넣을 지정된 공간을 포함하였다. 시트 2에서, log2 배수 변화에 도달하기 위해 이용된 모든 계산은 qPCR 원시 데이터를 시트 1로 복사한 후 10개의 관심 유전자에 대해 자동으로 채워졌다. 계산은 다음과 같았다:
- [0550] 1) 평균 CT 값을 다음 하우스키핑 유전자에 대해 결정하였다: ACTB, B2M, 및 GAPDH.
- [0551] 2) 델타 CT(ΔCT)를 10개의 표적 유전자 각각의 CT로부터 하우스키핑 유전자의 평균을 감산함으로써 결정하였다.
- [0552] 3) 폴딩된 건강한 샘플의 ΔCT 를 각각의 SLE 샘플의 ΔCT 로부터 감산하여 델타 델타 CT($\Delta \Delta CT$)를 결정하였다.
- [0553] 4) 폴딩된 건강한 대조군과 각각의 SLE 샘플 사이의 배수 변화를 $2^{-\Delta \Delta CT}$ 를 계산하여 결정하였다.
- [0554] 5) $2^{-\Delta \Delta CT}$ 배수 변화의 밑 2 로그(base 2 logarithm)를 결정하였다.
- [0555] 스프레드시트의 시트 3은 어레이 상에서 실행되는 각각의 SLE 샘플에 대한 POISE 점수 계산식을 포함한다. 최종 사용자는 이 수치를 IWRS 시스템에 제출하였으며, 이 시스템은 임상 현장으로 반송하였고, 대상체가 IFN-I 시그너처 선정 기준을 충족시켰는지의 여부를 나타내었다. 이 스프레드시트는 POISE 점수를 생성하기 위한 승인된 툴로서 검증되었다.
- [0556] **실시예 4. POISE IFN-I 시그너처 분석은 ELISA에 의한 IFN-I의 직접 검출보다 더 민감하다**
- [0557] 건강한 대조군 샘플 및 SLE 환자 샘플을 검사하여, 환자의 혈액으로부터 단리된 RNA로부터의 POISE 점수 vs. 동시에 수집된 동일한 환자로부터 혈청 내의 IFN- α 단백질의 직접 수준 사이의 관계를 결정하였다. 고감도 단일 분자 어레이 플랫폼(Simoa)을 이용하여 단백질 정량화를 달성하였다. POISE 검정은, 이러한 고감도 플랫폼을 사용하여 ELISA에 의한 직접 검출 전에 샘플에서 IFN-I 활성의 정량화를 가능하게 하여, 건강한 공여자의 IFN-I 활성 수준이 공여자들 사이에서 구별될 수 있게 하였다. IFN- α 가 ELISA에 의해 검출가능해짐에 따라, POISE 점수와 IFN- α 수준은 양의 상관관계를 나타내었는데, 이는 IFN-I 경로 활성화의 마커로서의 POISE의 특이성을 재차 확인시켜 주었다. 이 데이터는, POISE가 심지어 건강한 인간 대상체에서조차도 IFN-I 수준을 정량화하기 위한 고감도 수단임을 나타내었으며, 이는 또한 IFN-I 억제제 치료에 의한 치료를 받고 있는 SLE 환자에서 약력학적 반응의 확실한 측정을 가능하게 할 것이다. 도 5는 건강한 대상체(흑색점) 또는 SLE 대상체(회색점)에서의 POISE 점수 및 혈장 IFN- α 농도(log(pg/ml))의 상관관계를 나타낸다.
- [0558] **실시예 5. 건강한 지원자 및 경도 내지 중등도 전신 홍반성 루푸스를 갖는 참가자에서의 안전성, 내약성 및 임상 반응(NCT0260978)**
- [0559] 본 임상 연구 설계는 실시예 2 및 이 실시예에서 설명된다. 이러한 최초의 인간 대상 I상, 2-파트, 무작위 배정, 이중-맹검, 플라세보-대조, 다시설 설계 연구(first-in-human Phase I, 2-part, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter design study)에서는, 0.3 mg/kg 내지 15 mg/kg의 1회 상승 정맥내(IV) 용량 또는 1 mg/kg의 단회 피하 용량을 건강한 지원자(파트 A)에 투여하고, 10 mg/kg의 다회 IV 용량을 경도 내지 중등도 전신 홍반성 루푸스(SLE)를 갖는 참가자(파트 B)에게 투여하였다.
- [0560] **결과의 요약:** JNJ-55920839의 약동학적 프로파일은 건강한 지원자와 SLE를 갖는 참가자에서 대체로 유사하였다. JNJ-55920839의 생체이용률은 건강한 지원자에서 대략 80%였다. 항-약물 항체는 검출되지 않았다. SLE를 갖는 참가자에서는, JNJ-55920839 치료가 플라세보와 대비하여 전신 홍반성 루푸스 반응 지수(Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), 전신 홍반성 루푸스 질병 활동성 지수 2000(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), 및 의사의 전반적 평가(Physician's Global Assessment)에 의해 측정된 임상 반응과 연관되어 있는 것으로 나타났다. 감염은, 플라세보에 비하여 노출 시에 수치 증가율을 갖는, 본 연구의 두 파트 모두에서 보고된 가장 일반적인 유해 사건이었으며; SLE를 갖는 2명의 참가자에서는, 피부의 근거리 파종성(locally disseminated) 대상 포진이 보고되었다.
- [0561] **결론:** JNJ-55920839 약동학적 프로파일은 다른 단일클론 항체와 유사하였으며, 건강한 지원자 및 SLE를 갖는 참가자에서 우수한 내약성을 나타내었고 안전하였다. IFN-I 시그너처의 임상 반응 및 조절이상은 플라세보와 비

교하여 JNJ-55920839 치료된 참가자에서 개선되었다.

[0562] **본 연구의 유의성**

[0563] • JNJ-55920839는 스크리닝에서 건강한 지원자 및 상승된 IFN-I을 나타내는 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서 안전하고 우수한 내약성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0564] • 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서 JNJ-55920839의 6회의 10 mg/kg IV 용량 후에 SRI 반응, SLEDAI-2K 반응, 및 의사의 전반적 평가에 있어서의 개선이 관찰되었다.

[0565] • POISE 발현 시그니처를 참가자 선정에 이용하였으며, 이 시험의 파트 B에서 JNJ-55920839의 PD 효과를 평가하는 데 이용하였다.

[0566] • JNJ-55920839 치료된 참가자는 플라세보 집단과 비교하여 전혈에서의 IFN-I 시그니처 발현에 대한 현저하고 의도된 경시적(temporal) PD 효과를 나타내었다.

[0567] • 감염 사건은 연구 작용제에 대한 노출과 연관된 것으로 보였다. 투여 계획을 최적화하고 SLE 참가자에 대한 안전성을 추가로 특징규명하기 위해 추가의 연구가 필요하다.

[0568] 건강한 지원자(파트 A)에 대한 선정 기준은 18 내지 55세(중점 포함)의 연령; 50 내지 90 kg(중점 포함)의 체중; 및 18 내지 30 kg/m²(중점 포함)의 체질량 지수의 남성 또는 여성을 포함하였다. 여성 지원자는 폐경기 후이거나 외과적으로 불임일 필요가 있고 스크리닝에서의 임신 검사가 음성일 필요가 있었다. 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자(파트 B)에 대한 일반적인 선정 기준은, 체중이 최저 40 kg이고 최대 100 kg(중점 포함)일 수 있는 것을 제외하고는, 건강한 지원자들에 대한 것들과 유사하였다. 동시 투약물(concomitant medication)은 투여량 또는 개수에 의해 제한되었다: 경구 코르티코스테로이드에 대한 경우, 참가자는 최초 용량 전 6주 동안 일일 7.5 mg 이하의 프레드니손의 평균 용량과 등가인 안정한 용량 하에 있어야 하고; 항말라리아제(예를 들어, 클로로퀸 및 하이드록시클로로퀸)에 대한 경우, 참가자는 최초 용량 전 6주 동안 안정한 용량 하에 있어야 하고; 참가자는 각각의 약물에 대해 명시된 용량 수준을 초과하지 않고서 1개의 면역억제 약물로 제한되었다(메토티렉세이트 ≤20 mg/주, 아자티오프린/메르캅토프린 ≤2 mg/kg/일, 또는 미코페놀레이트 모페틸/미코페놀산 등가물 ≤2 g/일). 루푸스 신장염을 갖는 참가자는 또한 진입 시점에서 루푸스의 활동성 신장의 특징(active extrarenal feature)을 나타내도록 요구되었다. 추가적으로, 참가자는 등록 시점에서 하기의 주요 기준을 충족시켜야만 하였다: 연구 약물의 최초 용량 전 3개월 이내에 적어도 1개의 전신 홍반성 루푸스 질병 활동성 지수 2000(SLEDAI-2K)-정의된 비혈청학적 임상 활성을 갖는 루푸스의 진단을 위한 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology)(문헌[Petri *et al.*, *Arthritis Rheum* 64: 2677-86, 2012])로부터의 기준의 전신 루푸스 국제 협력 클리닉(Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 변형. 전신 루푸스 국제 협력 클리닉으로부터의 기준을 만족시키는 것에 더하여, 참가자는 최초 용량 전 2개월 이내에 또는 스크리닝에서 양성 항핵 항체 역가가 1:80 이상인 것에 의해, 또는 양성 항-이중가닥 데옥시리보핵산 시험 또는 양성 항-스미스(Smith) 항체, 양성 항-리보핵단백질 항체 및/또는 항-로(Ro) 항체, 그리고 상기의 것들 중 적어도 하나에 더하여, POISE 점수를 사용하여 평가될 때 스크리닝에서 양성 루푸스 IFN-I 시그니처 점수에 의해 혈청학적으로 양성으로 정의되어야 한다.

[0569] 본 연구의 두 파트 모두에 대해, 대상체는 스크리닝 방문 전 4개월 이내에 심각한 감염이 있었거나, 연구자와 관련되어 공존하는 의학적 질환 또는 과거 이력을 가졌거나, 활동성 또는 잠복성 결핵을 가졌다면 제외시켰다.

[0570] 본 연구의 파트 A는 건강한 지원자에서의 단회 투여의 JNJ-55920839 또는 플라세보의 안전성, 내약성, PK, 및 면역원성을 평가하였다. 컴퓨터-생성 무작위 배정 일정을 사용하여 지원자들을 치료군에 무작위 배정하였다. 0.3 mg/kg 내지 15.0 mg/kg 범위의 단회 상승 IV 용량의 JNJ-55920839 또는 플라세보를 IV 주입으로서 건강한 지원자의 순차적인 코호트들에 투여하였다. 추가의 코호트는 단회 1 mg/kg SC 투여의 JNJ-55920839를 제공받았다.

[0571] 본 연구의 파트 B는 SLE를 갖는 참가자에서 안전성, 내약성, 임상 반응, PK, PD(이들은 POISE 점수를 사용함), 및 면역원성을 조사하였다. 10 mg/kg의 6회 용량의 JNJ-55920839 또는 플라세보를 IV 주입으로 매 2주마다 투여하였다. 무작위 배정을 인종/민족 하위집단(아시아인/비아시아인) 및 상승된 수준의 혈청학적 질병 활동성(존재[항핵 항체 ≥ 1:160 역가 또는 루푸스 자가항체의 존재] 또는 부재[항핵 항체 부재 또는 <1:160 역가 및 루푸스 자가항체 없음])에 의해 층별화하였으며, 컴퓨터-생성 무작위 배정 일정에 기초하여 참가자들을 배정하

였다.

[0572] 연구 대상체는, 연구 약물을 투여하기 28일 전까지의 스크리닝 방문을 포함하여, 파트 A에 대해서는 대략 13주 동안 그리고 파트 B에 대해서는 22주 동안 관여하였다. 건강한 지원자는 연구 현장에서 5박6일 동안 머물렀다. 모든 대상체는 일수 1에서 연구 약물을 제공받았고, 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자는 일수 15, 29, 43, 57, 및 71에서 추가 용량을 제공받았다.

[0573] **혈액 샘플링 및 생물분석**

[0574] 모든 파트 A 코호트에 대한 혈액 샘플을 연구 약물 투여 전에, 그리고 투여 후 최대 63일까지의 다양한 시점에서 수집하였다. 파트 B의 경우에는, 투여 전에, 그리고 최초 연구 약물 투여 후 최대 129일까지의 다양한 시점에서 혈액 샘플을 수집하였다. 혈청 샘플을 분석하여, 검증된 면역검정 방법을 사용하여 0.06 µg/mL의 정량화의 하한치로 JNJ-55920839의 농도를 결정하였다. 게다가, 혈청 샘플을 사용하여, 검증된 검정 방법을 사용하여 JNJ-55920839에 대한 항체를 평가하였다.

[0575] **IFN-I 시그너처 점수(POISE 점수)**

[0576] 전혈 정량적 폴리머라제 연쇄 반응-기반 10-유전자 IFN-I 유전자 시그너처를 개발하여, 스크리닝에서 IFN-I 시그너처 수준에 기초하여 참가자들의 등록을 가능하게 하였다. 하기 유전자에 기초하여 시그너처 역치의 생성을 계산하였다: DHX58, EIF2AK2, HERC5, IFI44, IFI44L, IFI6, IRF7, PARP9, PLSCR1, 및 SAMD9L. 유전자와 역치의 이러한 조합을 기계 학습 방법 및 내부 데이터셋을 사용하여 경험적으로 도출하여 SLE 참가자 대비 건강한 지원자를 최상으로 분류하였다. 이 IFN-I 유전자 시그너처를 또한 본 연구에서 종단적으로 수집된 혈액 샘플의 RNA-서열분석에 의해 정량화하여 JNJ-55920839의 PD 및 플라세보군에서의 시간 경과에 따른 시그너처의 안정성을 평가하였다.

[0577] **비구획 PK 분석**

[0578] Phoenix™ WinNonlin®(버전 6.2.1; Tripos LP, USA)을 사용하여 비구획 PK 분석을 수행하였다. 평균 최종 제거 반감기($t_{1/2}$)를 $0.693/\lambda z$ 로 계산하였으며, 이때 λz 는 로그 변환 농도 vs. 시간 곡선의 말단 로그-선형 단계(terminal log-linear phase)를 사용하여 선형 회귀에 의해 추정되는 길보기 최종 제거 속도 상수이다. SC 투여 후의 절대 생체이용률을 JNJ-55920839의 동일한 용량의 SC 및 IV 투여 후 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적의 비로부터 계산하였다.

[0579] **안전성 및 임상 반응 평가**

[0580] 건강한 지원자(파트 A)에 대해서는 일수 64까지 그리고 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자(파트 B)에 대해서는 일수 130까지 안전성 및 내약성을 평가하였다. 안전성 집단은 JNJ-55920839 또는 플라세보의 임의의 투여를 제공받은 임의의 대상체를 포함하였다. 평가는 유해 사건(AE) 평가, 바이탈 사인 측정, 심전도 측정, 임상 실험실 검사, 및 신체 검사를 포함하였다. 치료-유발 유해 사건(TEAE)을 MedDRA(Medical Dictionary for Regulatory Activities, 국제 의학 용어 사전) 버전 18.1(파트 A) 및 21.0(파트 B)에 따라 코딩하였다.

[0581] 반응 평가 및 환자-보고 삶의 질 측정기준은 SLEDAI-2K/SLEDAI-2K 반응 지수(S2K RI-50), 영국 루푸스 평가 그룹(British Isles Lupus Assessment Group) (22), 피부 홍반성 루푸스 질병 영역 및 중증도 지수(Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index, CLASI), 질병 활동성의 의사의 전반적 평가(PGA), 단축형-36 설문지(Short-form-36 questionnaire, SF-36), EuroQol - 5개의 차원 - 5개의 수준(EuroQol - 5 dimensions - 5 levels, EQ-5D-5L) 환자 다이어리, 및 관절 평가(Joint Assessment)를 포함하였다. 모든 평가를 투여 전 일수 1, 15, 29, 57, 71, 및 100에서 완료하였다.

[0582] **결과**

[0583] **연구 집단 및 체내동태(disposition)**

[0584] 파트 A의 경우, 벨기에에서의 단일 현장으로부터의 48명의 건강한 지원자를 단회-상승 IV(n=30) 또는 SC(n=6) 용량의 JNJ-55920839 또는 플라세보(n=12)를 제공받도록 무작위 배정하였다(표 4). 여성 지원자(8명[16.7%])보다 남성 지원자(40명[83.3%])가 더 많았다. 파트 A에서의 연구 집단의 평균 연령은 40.4세(표준 편차 [SD]=11.37)였고, 평균 체질량 지수 및 기저선 체중은 각각 25.27 kg/m²(SD=2.61) 및 78.77 kg(SD=9.97)이었다. 플라세보 지원자와 JNJ-55920839 지원자의 인구통계학적 특성 및 체내동태는 유사하였다(표 4).

[0585] [표 4]

| | 플라세보 (n=12) | JNJ-55920839 (mg/kg) | | | | | | 합계 (n=36) | 총계 (n=48) |
|--------------------------|---------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| | | IV 0.3 (n=6) | IV 1 (n=6) | IV 3 (n=6) | IV 10 (n=6) | IV 15 (n=6) | SC 1 (n=6) | | |
| 연령 (세) | | | | | | | | | |
| 평균 (SD) | 41.3 (9.81) | 42 (10.28) | 38 (13.08) | 51.2 (4.88) | 35.5 (11.61) | 41.2 (11.84) | 32.5 (13.13) | 40.1 (11.95) | |
| 성별, n (%) | | | | | | | | | |
| 여성 | 3 (25) | 0 | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 5 (13.9) | |
| 남성 | 9 (75) | 6 (100) | 5 (83.3) | 4 (66.7) | 6 (100) | 5 (83.3) | 5 (83.3) | 31 (86.1) | |
| 인종, n (%) | | | | | | | | | |
| 흑인/아프리카계 미국인 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.8) | |
| 백인 | 12 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 6 (100) | 5 (83.3) | 35 (97.2) | |
| 체중 (kg) | | | | | | | | | |
| 평균 (SD) | 82.7 (9.157) | 79.87 (8.709) | 75.58 (7.639) | 79.85 (6.775) | 81.25 (4.819) | 77.87 (14.578) | 70.32 (13.722) | 77.46 (10.006) | |
| BMI (kg/m ²) | | | | | | | | | |
| 평균 (SD) | 26.22 (2.829) | 25.02 (2.807) | 24.88 (2.278) | 26.57 (1.269) | 24.42 (1.537) | 25.65 (2.604) | 23.22 (3.455) | 24.96 (2.491) | |

BMI, 체질량 지수; IV, 정맥내; SC, 피하; SD, 표준 편차

[0586]

[0587]

파트 B의 경우, 7개국에서 19곳의 현장으로부터의 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 28명의 참가자를 연구 약물 (n=20; 10 mg/kg IV) 또는 플라세보(n=8)를 제공받도록 무작위 배정하였다(표 5). 남성 참가자(1명[3.6%])보다 여성 참가자(27명[96.4%])가 더 많았다. 이들 중, 15명(53.6%)의 참가자는 자칭 아시아인이었고, 2명(7.1%)은 흑인/아프리카계 미국인이었고, 11명(39.3%)은 백인이었다. 연구 집단의 평균 연령은 35.9세(SD=9.30)였으며, 평균 체질량 지수는 22.5 kg/m²(SD=3.42)였으며, 평균 기저선 체중은 58.4 kg(SD=8.77)이었다. 기저선 특성(질병, 전신 루푸스 국제 협력 클리닉으로부터의 기준, 및 루푸스 신장염 분류) 및 인구통계학적 특성은 연구 약물 코호트와 플라세보 코호트 사이에서 균형을 잘 이루었다(표 5). 기저선에서의 동시 투약물 및 선택된 이전 투약물(메토트렉세이트, 전신 코르티코스테로이드, 및 클로로퀸/하이드록시클로로퀸)의 전체 사용은 플라세보 코호트와 연구 약물 코호트 둘 모두 사이에서 균형을 이루었다.

[0588]

[표 5]

| | 플라세보 (n=8) | JNJ-55920839 10 mg/kg IV (n=20) | 총계 (n=28) |
|--------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------------|
| 연령 (세) | | | |
| 평균 (SD) | 39.5 (8.00) | 34.5 (9.58) | 35.9 (9.30) |
| 성별, n (%) | | | |
| 여성 | 8 (100.0%) | 19 (95.0%) | 27 (96.4%) |
| 남성 | 0 | 1 (5.0%) | 1 (3.6%) |
| 인종, n (%) | | | |
| 흑인/아프리카계 미국인 | 0 (0%) | 2 (10.0%) | 2 (7.1%) |
| 아시아인 | 4 (50.0%) | 11 (55.0%) | 15 (53.6%) |
| 백인 | 4 (50.0%) | 7 (35.0%) | 11 (39.3%) |
| 체중 (kg) | | | |
| 평균 (SD) | 56.3 (6.90) | 59.2 (9.45) | 58.4 (8.77) |
| BMI (kg/m ²) | | | |
| 평균 (SD) | 22.1 (3.48) | 22.6 (3.47) | 22.5 (3.42) |
| 기저선 SLEDAI-2K (0 내지 105) | | | |
| 평균 (SD) | 9.5 (3.16) | 9.0 (3.63) | 9.1 (3.45) |
| 기저선 PGA (VAS 0 내지 10 cm) | | | |
| 평균 (SD) | 3.0 (1.41) | 2.9 (1.32) | 2.9 (1.32) |
| 동중 및 영증을 갖는 관절의 기저선 | | | |
| 평균 (SD) | 2.8 (2.71) | 1.2 (0.89) | 1.6 (1.73) |
| 항-RNP 항체 | | | |
| 양성 | 2 (25.0%) | 11 (55.0%) | 13 (46.4%) |
| 음성 | 6 (75.0%) | 9 (45.0%) | 15 (53.6%) |
| 항-Smith 항체 | | | |
| 양성 | 2 (25.0%) | 5 (25.0%) | 7 (25.0%) |
| 음성 | 6 (75.0%) | 14 (70.0%) | 20 (71.4%) |
| 항-SSA/Ro 항체 | | | |
| 양성 | 3 (37.5%) | 15 (75.0%) | 18 (64.3%) |
| 음성 | 5 (62.5%) | 4 (20.0%) | 9 (32.1%) |
| 항핵 항체 | | | |
| 평균 (SD) | 580.0 (832.21) | 1130.0 (1178.88) ^a | 946.7 (1089.63) ^b |
| 항-이중가닥 DNA 항체 | | | |
| 평균 (SD) | 85.0 (107.17) | 126.7 (173.17) ^c | 113.8 (154.90) ^d |

BMI, 체질량 지수; IV, 정맥내; PGA, 질병 활동성의 의사의 전반적 평가; RNP, 리보핵단백질; SD, 표준 편차; SLE, 전신 홍반성 루푸스; SLEDAI-2K, 전신 홍반성 루푸스 질병 활동성 지수 2000; SSA/Ro, SSA/Ro 항원; VAS, 시각 상사 척도(visual analogue scale).
a. n=16
b. n=24
c. n=18
d. n=26

[0589]

[0590]

총 46명의 건강한 지원자가 본 연구의 파트 A를 완료하였고, 25명의 참가자가 파트 B를 완료하였다. 연구 약물 코호트로부터의 2명의 지원자는 파트 A를 완료하지 못하였는데; 그 이유로는 수포성 고막염의 AE 및 본 연구로부터의 선택적 탈퇴가 포함되었다. 두 지원자 모두는 조기 종료 방문을 완료하였다. 총 3명의 참가자는 본 연

구의 파트 B를 완료하지 못하였는데; 참여를 종료한 것에 대한 이유로는 AE(n=1, 서혜부 통증: 림프절병증) 및 "기타 이유" (n=2; 참가자는 무작위 배정되었지만, 투여 전 배제적 심전도 비정상적으로 인해 투여되지 않음)가 포함되었다.

[0591] 스크리닝에서의 POISE 점수

[0592] 이 연구에서 1차 목적 중 하나는 스크리닝에서 상승된 IFN-I 시그너처 점수를 갖는 참가자에서의 IFN-I 시그너처에 대한 JNJ-55920839의 영향을 평가하는 것이었다. IFN-I 시그너처를 POISE를 사용하여 평가하였다. 스크리닝된 SLE 참가자로부터의 POISE 점수는 건강한 대조 샘플과 SLE 집단 사이의 분리뿐만 아니라 SLE 집단 내의 POISE 점수의 바이모달 분포 둘 모두를 보여주었다(도 6). 스크리닝 점수는 또한 다른 코호트들에 비하여 대만으로부터의 참가자들의 코호트에서 역치 초과 POISE 점수를 우세하게 보여주었다.

[0593] 통계학적 유의성에는 도달하지 않았지만, 기저선 POISE 점수는 무반응자 집단에서보다 JNJ-55920839 반응자 집단에서 약간 더 높았다(도 7). 1명의 참가자는 스크리닝에서 IFN-I 양성이었음에도 불구하고 기저선에서 음성으로 제시되었다. 이 참가자는 본 연구의 나머지 기간 동안 IFN-I 시그너처 컷오프 미만인 채로 남아 있었다.

[0594] 약동학적 특성

[0595] 0.3 mg/kg 내지 15 mg/kg의 용량 범위에 걸친 JNJ-55920839의 단회 IV 주입 후에, 최대 PK 농도 및 혈청 농도-시간 곡선 아래 면적에 있어서 대략 용량-의존적 및 용량-비례적 증가가 있다. 평균 $t_{1/2}$ 은 건강한 지원자에서의 IV 주입(20.7일 내지 24.6일)과 SC 주사(24.6일) 후에 유사하였다. SC 주사로 투여된 JNJ-55920839의 절대 생체이용률은, 동일 용량의 IV 주입과의 비교에 기초하여, 대략 80%인 것으로 추정되었다.

[0596] 최초 용량 후의 PK 프로파일은 건강한 지원자에서의 것과 비교하여 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서 유사하였으며, 이는 2상 체내동태를 가졌다. JNJ-55920839(10 mg/kg)의 다회 IV 주입 후의 SLE를 갖는 참가자의 경우, 43일의 치료(용량 4) 이내에 정상 상태를 달성하였다. 용량 6 후의 평균 $t_{1/2}$ 은 14.8일이었다.

[0597] 면역원성

[0598] 건강한 지원자에서는 0.3 mg/kg 내지 15 mg/kg의 IV 또는 1 mg/kg의 SC의 JNJ-55920839의 단회 투여 후에, 또는 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서는 10 mg/kg의 JNJ-55920839의 다회 IV 투여 후에, 어떠한 대상체도 JNJ-55920839에 대한 항체를 발생시키지 않았다.

[0599] SLE를 갖는 참가자에서의 임상 반응

[0600] 일수 100에서의 반응 데이터의 4점 이상의 개선을 갖는 전체 전신 홍반성 루푸스 반응 지수(SRI-4)는 JNJ-55920839를 제공받은 참가자가 플라세보를 제공받은 참가자보다 수치적으로 더 큰 반응률을 가졌음을 보여준다(각각 31.3% vs. 0%; 도 8). JNJ-55920839 코호트는 SLEDAI-2K 및 S2K RI-50에 대하여 플라세보 코호트보다 더 큰 감소를 나타내었다. SLEDAI-2K에 대한 일수 100에서의 기저선으로부터의 평균 백분율 변화는 각각 23.74(SD=27.06) vs. 8.93(SD=13.14)의 감소였으며; S2K RI-50에 대한 일수 100에서의 기저선으로부터의 평균 백분율 변화는 각각 51.77(SD=24.76) vs. 25.84(SD=22.16)였다. PGA에서 기저선으로부터 일수 100까지의 평균 백분율 변화는 플라세보 코호트보다 JNJ-55920839 코호트에 대해 더 컸다(각각 9.60[SD=36.25] vs. 6.09[SD=29.15]의 감소).

[0601] 게다가, JNJ-55920839 코호트는 플라세보 코호트보다 수치적으로 더 적은 수의 중창된 관절을 나타내었다. 전체 CLASI 활성화에 대한 JNJ-55920839와 플라세보 사이의 차이는 없었지만(각각 -27.3% vs. -20.4%), 기저선 활성화는 낮았다. 몇몇 임상 결과 및 환자-보고 결과에 대하여, 기저선부터 치료 후까지 치료 코호트들 사이에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았다(어떠한 새로운 A 또는 2B도 영국 루푸스 평가 그룹, 일수 1부터 일수 100까지의 SLEDAI 플레어에 이르기까지의 시간, 및 EQ-5D-5L 및 SF-36의 전체 점수 또는 개별 영역에 대하여 이동되지 않음).

[0602] 약력학적 특성

[0603] RNA-서열 분석은 혈액에서 POISE 점수를 사용하여 측정되는 바와 같은 IFN-I 시그너처의 경시적 억제가 신속하고, JNJ-55920839 반응자와 무반응자 사이에서 대체로 유사함을 나타내었는데(일수 100에서의 SRI-4), 이는 일수 1부터 일수 71까지의 투여 기간 전체에 걸쳐 이루어졌으며, 이때 시그너처 수준은 등록 선정에 대한 컷오프 점수에 접근한다. 대조적으로, 플라세보군은 시간 경과에 따른 POISE 점수의 유의한 변화를 나타내지 않았다(도 9). 일수 71에서의 마지막 용량 후, JNJ-55920839 반응자는 일수 86까지 지속된 POISE 점수 억제를 나타내

어 일수 130에서는 플라세보 수준에 도달한 반면, JNJ-55920839 무반응자 시그너처 수준은 일수 79에서 플라세보 수준에 신속하게 도달하였다(도 9).

[0604] 안전성 및 내약성

[0605] 파트 A 동안, 48명 중 39명의 건강한 지원자(81.3%)는 1건 이상의 TEAE를 경험한 것으로 보고하였다. 가장 일반적인 TEAE는 감염 및 침입의 기관계 분류(system organ class, SOC)에서 보고되었으며(12명/48명[25%]), 이 때 JNJ-55920839에 노출된 지원자가 플라세보에 노출된 지원자보다 더 높은 백분율로 감염을 경험하였다(각각 27.8% vs. 16.7%; 표 6). 연구 약물의 증가하는 용량과 감염을 경험한 지원자의 백분율 사이에 가능한 연관성이 있었다. 감염의 모든 TEAE는 심각하지 않았다.

[0606] JNJ-55920839로 치료된 건강한 지원자에서의 1건의 감염은 그 자신의 판단으로 중단되었는데; 이 지원자는 통상적인 요법에 반응하는 수포성 고막염을 경험하였다. 추가의 감염/침입이 주로 상기도에서 관찰되었으며, 이는 심각하지는 않았으며; 대상 포진의 사례는 언급되지 않았다.

[0607] 본 연구의 파트 B 동안에는, 두 코호트 모두에서 유사한 비율의 TEAE가 관찰되었고, 총 20명의 참가자가 1건 이상의 TEAE를 경험하고 있는 것으로 보고하였다. 파트 A와 유사하게, 보고된 가장 일반적인 TEAE는 감염 및 침입의 SOC에서 있었다(10명[38.5%]의 참가자). 그러나, JNJ-55920839 치료 코호트에서의 비율이 플라세보 코호트와 비교하여 더 높았다(각각 50% vs. 12.5%; 표 7). JNJ-55920839 코호트에서 관찰된 감염은 일반적인 세균성 및 바이러스성 감염뿐만 아니라 근거리 파종성 대상 포진의 2건의 심각한 유해 사건을 포함하였다. 또한, JNJ-55920839 코호트에서 플라세보 코호트와 비교하여 위장 장애의 SOC에서의 사건의 더 높은 비율이 보고되었다(각각 16.7% vs. 0% 참가자). 그러나, 이들 TEAE는 특이적 진단이라기보다는 모두 증상이었다.

[0608] 심각한 TEAE가 JNJ-55920839 코호트로부터 2건의 대상 포진 사례(7.7%)를 포함한 2명(7.7%)의 참가자에 의해 보고되었고, 1명(3.3%)의 참가자에서는 조산이 보고되었다. 플라세보 코호트에서는 심각한 TEAE가 보고되지 않았다. JNJ-55920839 10 mg/kg IV로 치료된 1명의 참가자는 서혜부 통증(림프절병증)의 심각하지 않은 TEAE로 인해 참여를 중단하였는데, 이것은 연구자에 의해 가능하게는 연구 약물과 관련된 것으로 판단되었으며, 궁극적으로는 소산되었다. 대상 포진의 사례는 연구 약물과 관련된 것으로 판단되었다. 결과적으로, 연구 등록을 보류하였으며, 의료 이력에서의 임의의 시점에서 파종성 형태의 대상 포진을 발생시킬 경향을 이미 나타낸 어떠한 환자도 제외시키도록 선정 기준/제외 기준을 수정하였다. 이들 참가자에 대해서는 둘 모두 사건 개시 전에 모든 계획된 용량을 제공받았기 때문에 어떠한 행동도 취하지 않았다. 조산의 심각한 TEAE를 가진 참가자는 건강한 아기를 출산하였으며, 이러한 출산은 37주(만기 임신)의 2일 이내에 있었다. 이 참가자 또는 아기와 관련된 어떠한 다른 문제도 보고되지 않았으며, 이는 본 연구의 연구자에 의해 연구 약물과 관련되지 않은 것으로 판단되었다.

[0609] 주입 반응은 보고되지 않았으며, 국부 주사 부위 반응성은 연구 약물에 기인되지 않았다. JNJ-55920839로 치료된 대상체에 대한 기저선 후(postbaseline)의 화학적 검사 또는 혈액학적 검사 값에 있어서 임상적으로 의미있는 증가는 없었다.

[0610] [표 6]

| | JNJ-55920839 (mg/kg) | | | | | | | 합계 (n=36) | 총계 (n=48) |
|-----------------------------------|----------------------|--------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|-----------|-----------|
| | 플라세보 (n=12) | IV 0.3 (n=6) | IV 1 (n=6) | IV 3 (n=6) | IV 10 (n=6) | IV 15 (n=6) | SC 1 (n=6) | | |
| 추적관찰의 평균 지속기간(주) | 12.4 | 13.2 | 10.4 | 15.2 | 13.8 | 11 | 10.8 | 12.4 | 12.4 |
| 1건 이상의 치료-유발 유해 사건을 갖는 대상체, n (%) | 2 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 10 (27.8) | 12 (25) |
| 기관계 분류/우선 용어, n (%) | | | | | | | | | |
| 감염 및 침입 | 2 (16.7) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 4 (66.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 10 (27.8) | 12 (25) |
| 비염 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 2 (33.3) | 0 | 0 | 5 (13.9) | 5 (10.4) |
| 비인두염 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (8.3) | 3 (6.3) |
| 요증증 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 위장염 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 수포성 고막염 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.8) | 1 (2.1) |
| 바이러스성 감염 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (2.8) | 1 (2.1) |

주: 백분율은 본모로서 각각의 연구 단계에서의 무작위 배정된 치료된 대상체의 수를 사용하여 계산하였다. 발생률은 사건의 수가 아니라 적어도 1건의 유해 사건을 경험한 대상체의 수에 기초한다. 유해 사건은 MedDRA 버전 18.1을 사용하여 코딩된다.
IV, 정맥내; MedDRA, 국제 의학 용어 사전; SC, 피하.

[0611]

[표 7]

| | 플라세보 (n=8) | JNJ-55920839 10 mg/kg IV (n=18) | 총계 (n=26) |
|------------------------------------|------------|---------------------------------|-----------|
| 주적관찰의 평균 지속기간 (주) | 18.7 | 18.7 | 18.7 |
| 1 건 이상의 치료-유발 유해 사건을 갖는 대상체, n (%) | 1 (12.5) | 9 (50.0) | 10 (38.5) |
| 기관계 분류/우선 용어, n (%) | | | |
| 감염 및 침입 | 1 (12.5) | 9 (50.0) | 10 (38.5) |
| 비인두염 | 1 (12.5) | 5 (27.8) | 6 (23.1) |
| 요로 감염 | 0 | 3 (16.7) | 3 (11.5) |
| 대상 포진 | 0 | 2 (11.1) | 2 (7.7) |
| 외음궤양 | 0 | 2 (11.1) | 2 (7.7) |
| 인두염 | 0 | 1 (5.6) | 1 (3.8) |
| 상기도 감염 | 0 | 1 (5.6) | 1 (3.8) |
| 질 감염 | 1 (12.5) | 0 | 1 (3.8) |

주: 백분율은 분모로서 각각의 치료군에서의 무작위 배정된 치료된 대상체의 수를 사용하여 계산하였다. 발생률은 사건의 수가 아니라 적어도 1 건의 유해 사건을 경험한 대상체의 수에 기초한다. 유해 사건은 MedDRA 버전 21.0을 사용하여 코딩된다.
IV, 정맥내; MedDRA, 국제 의학 용어 사전.

[0613]

[0614] 논의

[0615]

다수의 IFN- α 아형 및 IFN- ω 를 표적화하는 완전 인간 면역글로불린 G1 카파 단일클론 항체인 JNJ-55920839를 개발하여, 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 SLE를 갖는 참가자에서 이들 IFN의 활성을 특이적으로 중화시키는 것의 임상 이득을 조사하였다. 이러한 I상 연구는 IV 및 SC 투여 둘 모두에 따른 인간에서의 안전성, 내약성, PK, 면역원성, PD, 및 임상 반응의 최초의 연구였다. JNJ-55920839는 0.3 mg/kg 내지 15 mg/kg의 IV 용량 범위에 걸쳐 선형 PK를 나타내었으며 IV 투여와 SC 투여 사이의 평균 $t_{1/2}$ 이 유사하였다. 건강한 지원자와 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서는, 약간 더 낮은 클리어런스가 이들 참가자에서 관찰되었음에도 불구하고, 유사한 PK 프로파일이 관찰되었다. JNJ-55920839에 대한 치료-유도 항약물 항체는 이러한 최초의 인간 대상 연구에서 관찰되지 않았다. 이는 의도된 환자 집단에서의 반복 투여를 대표하지 않을 수 있다.

[0616]

전체적으로, 매 2주마다 10 mg/kg의 용량(6회 용량)으로의 JNJ-55920839는 SRI-4 반응, SLEDAI-2K 반응, 및 PGA에 의해 판단될 때, 플라세보보다 수치적으로 더 우수한 임상 반응과 연관되었다. 관절 카운트는 플라세보 코호트 및 JNJ-55920839 코호트에 걸쳐 유의한 기저선 차이를 나타내어, 비교를 어렵게 하였지만, JNJ-55920839 코호트는 중창된 관절의 수에 있어서 수치적으로 더 큰 감소를 나타내었다. 몇몇 참가자들은 기저선에서 유의한 CLASI 활성을 가졌으며, 이는 이러한 평가 측정에 대한 비교를 어렵게 하였지만; JNJ-55920839와 플라세보 사이에는 어떠한 차이도 보이지 않았다. 환자-보고 결과 측정법(SF-36 및 EQ-5D-5L)에서는 개선이 언급되지 않았다. 임상 평가 도구에 의해 측정된 임상 반응은, 본 연구를 임상 효능 반응을 검출하도록 촉진시키지 않았기 때문에 장려된다. 적절히 촉진시키는 추가의 용량-결정(dose-finding) 연구는 임상 반응에 있어서 JNJ-55920839에 대한 투여 계획을 추가로 최적화할 수 있다.

[0617]

JNJ-55920839는 단회 용량 후에 건강한 지원자들 중에서 전체적으로 우수한 내약성을 나타내었다. 주입 반응은 일어나지 않았으며, 국부 주사 부위 반응성은 연구 약물에 기인되지 않았다. 본 연구의 파트 A에서는 심각한 AE가 발생하지 않았다. 감염은 가장 흔한 AE였으며, 가능한 용량 반응을 나타내었다. JNJ-55920839로 치료된 건강한 지원자에서의 1건의 감염은 그 자신의 판단으로 중단되었다. 이 지원자는 수포성 고막염을 경험하여, 항생제 요법을 필요로 하였으며, 예상된 시간 경과에서 반응하였다. 추가의 감염/침입이 관찰되었지만, 이들은 심각하지도 않았고 본 연구에서의 참여에도 영향을 주지 않았다. 건강한 지원자에서는 대상 포진의 사례가 언급되지 않았다.

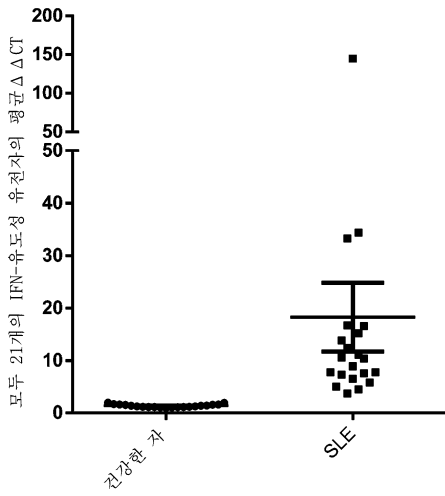
[0618]

파트 B에서는, 근거리 파종성 대상 포진 감염의 2건의 사례가 JNJ-55920839 치료의 전 과정에 노출된 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자에서 관찰되었다. 두 사례 모두 통상적인 요법에 따라 후유증 없이 소산되었다. 대상 포진의 재활성화는 동시 요법 및 SLE에 의해 증가되는 것으로 알려져 있으며, IFN-I을 차단하는 다른 작용제에 대해서도 보고되어 있다(문헌[Furie et al., *Arthritis & Rheumatology* 69:376-86, 2017]; 문헌[Khamashta et al., *Ann Rheum Dis* 75:1909-16, 2016]). 이 연구에서는 대상 포진 또는 다른 특정 바이러스성 감염의 더 넓은 파종성에 대한 증거는 없었다. 조산의 심각한 TEAE는 참가자가 만기 임신의 2일 이내였기 때문에, 임상적으로 유의한 것으로 간주되지 않는다. 실험실 파라미터, 바이탈 사인, 신체 검사, 또는 심전도 소견에 대해서는 기저선으로부터의 임상적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 본 연구의 두 파트 모두에서의 증가된 감염률은 감염의 위험이 JNJ-55920839에 의해 증가되는지의 여부를 이해하기 위하여 추가의 조사를 필요로 한다. 주목할 만한 연구 제한은 확인되지 않았다.

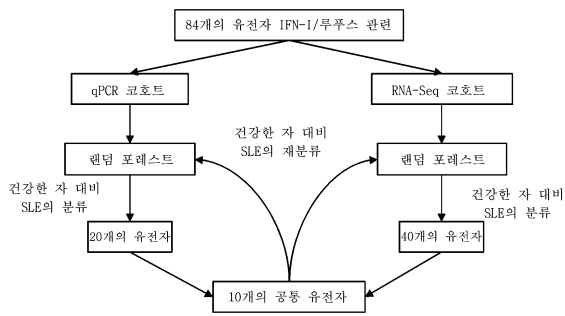
- [0619] JNJ-55920839는 건강한 지원자 및 경도 내지 중등도 SLE를 갖는 참가자 둘 모두에서 우수한 내약성을 나타내었다. 이들 임상 측정법은 반응자가 JNJ-55920839 코호트에 클러스터링되었음을 보여주었다. JNJ-55920839의 안전성 프로파일은 AE로서의 감염의 발생에 대한 사소한 우려를 가지면서 허용가능하였다. POISE 점수를 사용하여 IFN-I 시그니처를 포함하기 위하여 이 연구에 사용된 스크리닝 전략은 향후 연구에 도움이 될 수 있다.
- [0620] JNJ-55920839로 치료된 참가자로부터의 종단적 혈액 샘플은 플라세보와 대비하여 명백한 PD 효과를 나타내었다. 이들 데이터는 또한 JNJ-55920839 반응자가 투여 기간(일수 1부터 일수 71까지) 동안 무반응자와 대비하여 IFN-I 시그니처의 더 깊은 수준의 억제를 달성하지 않았음을 나타내었다. 이러한 관찰에도 불구하고, 참가자 등록을 위하여 POISE 점수를 사용하는 것은 아니프롤루맵 2상 연구 결과에 의해 나타나는 바와 같이 IFN-I 억제에 대한 반응자를 풍부하게 할 것으로 예상될 것이다(문헌[Furie *et al.*, *Arthritis & Rheumatology* 69:376-86, 2017]). 흥미롭게도, 이 연구에서는, 플라세보 반응이 관찰되지 않았음에 유의한다. 이는 우스테키누맵 2상 분석으로부터의 데이터와 일치하는데, 이 분석은 기저선에서 더 높은 IFN-I 시그니처 수준을 갖는 대상체에서 더 낮은 플라세보 반응률이 관찰되었음을 나타내었다(문헌[van Vollenhoven *et al.*, *Lancet* 392: 1330-9, 2018]). 이러한 관찰은 기저선에서 높은 IFN-I 시그니처를 갖는 SLE 대상체가 표준 치료 요법에 덜 반응성임을 시사한다. 따라서, 기저선에서 상승된 IFN-I 시그니처를 갖는 참가자들을 풍부하게 하는 것은 잠재적으로 SLE 시험에서 플라세보 반응을 최소화하기 위한 전략일 수 있다. 현저하게는, JNJ-55920839 반응자와 무반응자 사이에 일수 72 내지 일수 100에서 최종 용량 후에 PD 차이가 관찰되었는데, 여기서 JNJ-55920839 반응자는 IFN-I 시그니처의 억제를 일관성 있게 나타내었고, 무반응자는 일수 79까지 플라세보와 유사한 수준에 도달하였다. 억제의 수준이 투여 기간 동안 대체로 유사하였기 때문에, 무반응자가 투여 후 이 기간 동안 유사한 수준의 IFN-I 시그니처 억제를 나타내는 데 실패한 이유는 현재 불명확하다. 이 연구로부터의 혈청 샘플은 이들 무반응자 참가자에서 항약물 항체를 나타내지 않았다. 샘플 크기로 인해 이 연구에 대한 명확한 제한이 있지만, 이들 데이터는 적응 시험 세팅(adaptive trial setting)에서 이러한 투여 후 평가를 사용하는 것에 대한 가능성을 나타내는데, 여기서 이 기간 동안 시그니처의 억제를 유지하는 데 실패한 참가자는 연구로부터 중단되고 다른 연구로 전환될 것이다.
- [0621] 이 연구로부터의 다른 흥미로운 관찰은 JNJ-55920839의 최초 용량 직후에 IFN-I 시그니처 억제의 최대 수준이 관찰되었다는 것이었다. 이 연구로부터의 명확한 면역원성 조건을 고려해 볼 때, 이러한 초기의 신속한 억제가 후속 용량 후에는 유지되지 않은 이유가 불명확하다. 최초 용량 후 IFN-I 신호전달의 즉각적인 억제를 상보하도록 상보적 인자가 유도되었을 수 있음이 가능하지만, 그러한 인자는 확인되지 않았다. 마지막 용량 후에 관찰된 IFN-I 억제 - 이는 일수 79(최종 용량 후 대략 1주)에서 피크를 나타냄 - 는 이 연구에서 관찰된 두 번째로 가장 큰 수준의 IFN-I 억제였으며, 이는 단지 JNJ-55920839 반응자군에서만 발생되었음이 또한 흥미로웠다. 어느 경우이든, IFN-I 시그니처의 수준은 건강한 대조군에서 관찰된 수준에 결코 지속적으로 도달하지 못하였는데, 이는 아니프롤루맵과 같은 항-IFNR 활성을 갖는 것들을 포함한 다른 시험으로부터의 데이터와 일치한다(문헌[Furie *et al.*, *Arthritis & Rheumatology* 69:376-86, 2017]). 건강한 대조군에서 관찰된 수준으로의 IFN-I 시그니처의 완전한 억제의 결여에도 불구하고, IFN-I 억제제를 사용하여 이 연구 및 다른 SLE 시험에서 반응자가 확인되었는데, 이는 SRI-4 측정법을 사용하여 임상 이득을 달성하는 데 IFN-I 시그니처의 완전한 정상화가 필요하지 않음을 나타낸다.
- [0622] 이들 관찰에 기초하여, SLE의 치료를 위한 용량 및 계획을 포함한 JNJ-55920839의 추가 연구가 보장된다.

도면

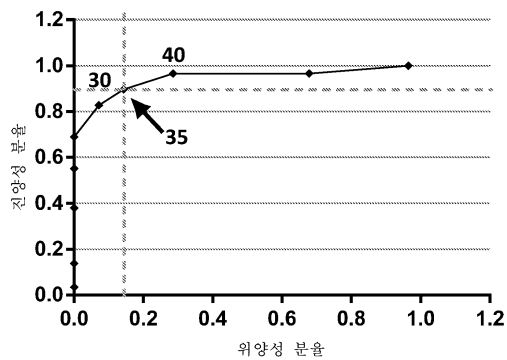
도면1a



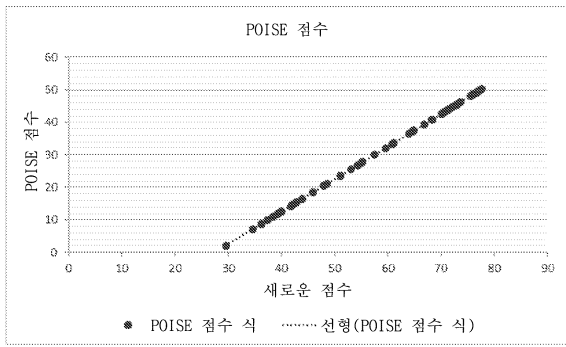
도면1b



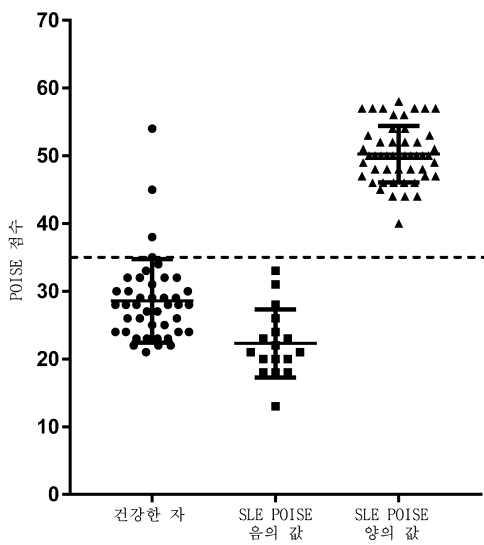
도면2



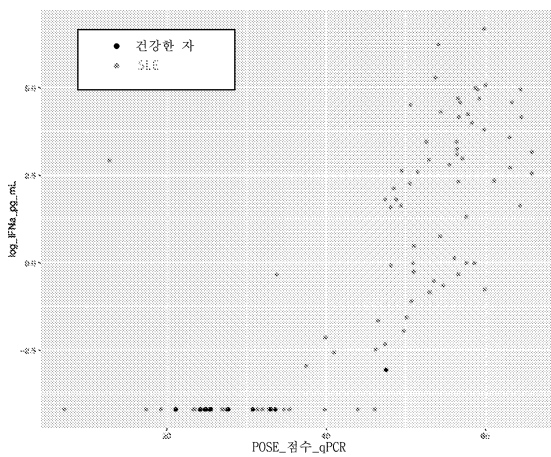
도면3



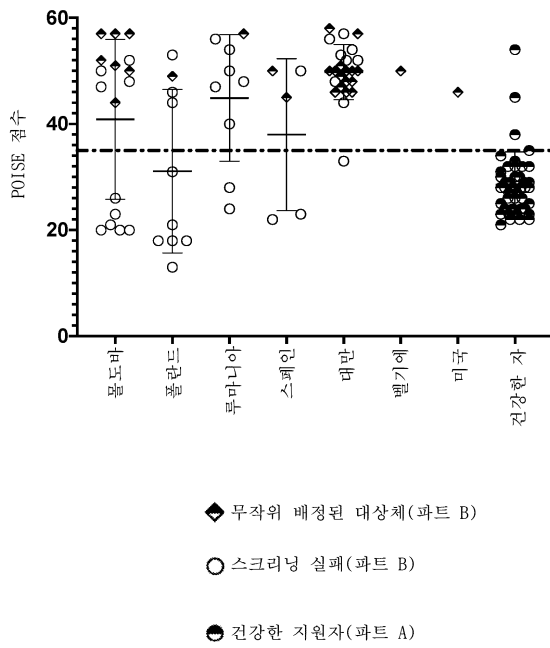
도면4



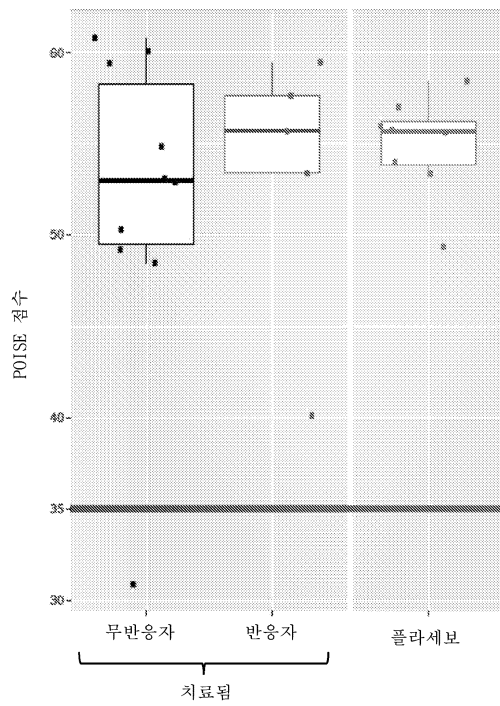
도면5



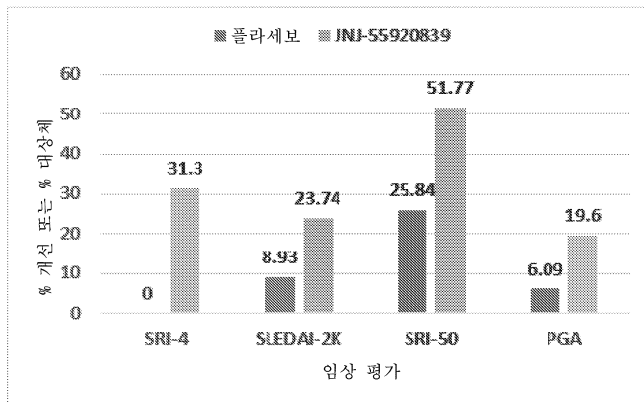
도면6



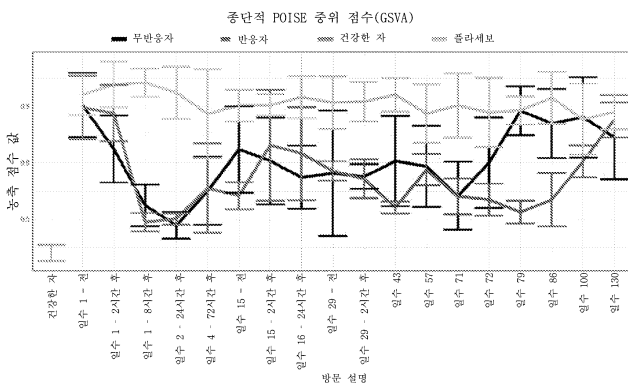
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Cesaroni, Matteo
Chevrier, Marc
Jordan, Jarret
Schreiter, Jessica
- <120> Type I Interferon Signatures and Methods of Use
- <130> JBI6021WOPCT
- <140> To Be Assigned
- <141> 2019-10-25
- <150> 62/751,019
- <151> 2018-10-26
- <160> 30
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 2631

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

agtttcagtt tccatttctg atttctgctc tctgcgctga gcacagcggc accaggtctga      60
gctaagcagg gccgccttgg gcaggcctac gtggtggtgc aggcgagacc caggctgggc      120

aaggcgcagt ttcagtttcc atcttgggtc tctgagctga gcagagtggc accaggtctga      180
gttaagtggg actgccctgg gcagacctac ctactagagc agaatggagc ttcggtccta      240
ccaatgggag gtgatcatgc ctgccctgga gggcaagaat atcatcatct ggctgcccac      300
gggtgccggg aagacccggg cggctgctta tgtggccaag cggcacctag agactgtgga      360
tggagccaag gtggttgtat tggtaacag ggtgcacctg gtgaccagc atggtgaaga      420
gttcaggcgc atgctggatg gacgctggac cgtgacaacc ctgagtgggg acatgggacc      480
acgtgctggc ttiggccacc tggcccgtg ccatgacctg ctcatctgca cagcagagct      540

tctgcagatg gcactgacca gccccgagga ggaggagcac gtggagctca ctgtcttctc      600
cctgatcgtg gtggatgagt gccaccacac gcacaaggac accgtctaca acgtcatcat      660
gagccagtac ctagaactta aactccagag ggcacagccg ctaccccagg tgctgggtct      720
cacagcctcc ccaggcactg gcggggcctc caaactcgat ggggccatca accacgtcct      780
gcagctctgt gccaaacttg acacgtggtg catcatgtca ccccagaact gctgcccaca      840
gctgcaggag cacagccaac agccttgcaa acagtacaac ctctgccaca ggcgcagcca      900
ggatccgttt ggggacttgc tgaagaagct catggaccaa atccatgacc acctggagat      960

gcctgagttg agccggaat ttgggacgca aatgtatgag cagcaggtgg tgaagctgag      1020
tgaggtcgcg gctttggctg ggcttcagga gcaacgggtg tatgcgcttc acctgaggcg      1080
ctacaatgac gcgctgctca tccatgacac cgtccgcgcc gtggatgcct tggtgcgct      1140
gcaggatttc tatcacaggg agcacgtcac taaaaccag atcctgtgtg ccgagcgcg      1200
gctgctggcc ctgttcgatg acccaagaa tgagctggcc cacttgcaa ctcatggccc      1260
agagaatcca aaactggaga tgctggaaaa gatcctgcaa aggcagttca gtagctctaa      1320
cagccctcgg ggtatcatct taccgcgac ccgcaaagc gcacactccc tctgctctg      1380

gctccagcag cagcagggcc tgcagactgt ggacatccgg gccagctac tgattggggc      1440
tgggaacagc agccagagca cccacatgac ccagagggac cagcaagaag tgatccagaa      1500
gttccaagat ggaaccctga accttctggt ggccacgagt gtggcggagg aggggctgga      1560
catcccacat tgcaatgtgg tggtagctta tgggctcttg accaatgaaa tctccatggt      1620
ccaggccagg ggccgtgccc gggccgatca gactgtatag gcgtttgtag caactgaagg      1680

```

tagccgggag ctgaagcggg agctgatcaa cgaggcgtg gagacgtga tggagcaggc 1740
 agtggctgct gtgcagaaaa tggaccaggc cgagtaccag gccaatcc gggatctgca 1800

gcaggcagcc ttgaccaagc gggcggccca ggcagcccag cgggagaacc agcggcagca 1860
 gttcccagtg gagcacgtgc agctactctg catcaactgc atggtggctg tgggcatgg 1920
 cagcgacctg cggaaggtgg agggcaccca ccatgtcaat gtgaaccca acttctcгаа 1980
 ctactataat gtctccaggg atcctgtggt catcaacaaa gtcttcaagg actggaagcc 2040
 tgggggtgtc atcagctgca ggaactgtgg ggaggtctgg ggtctgcaga tgatctacia 2100
 gtcagtgaag ctgccagtgc tcaaagtcg cagcatgctg ctggagacc ctcaggggcg 2160
 gatccaggcc aaaaagtggc cccgcgtgcc ctctccgtg cctgactttg acttctcгаа 2220

gcattgtgcc gagaacttgt cggacctctc cctggactga ccacctatt gctgcagtgc 2280
 ccggtttggc ctgtaggggg cgggagagtc tgcagcagac tccaggcccc tecttctcгаа 2340
 atcatcagct gtggcatca ggcccaccag ccacacagga gtcctgggca ccttggtta 2400
 ggctcccga atgggaaaac aaccggaggg ccagagctta gtcagacct acctgtacg 2460
 cacatagaca ttttcatatg cactggatgg agttaggaa actgaggcaa aagaatttgc 2520
 catactgtac tcagaatcac gacattcctt ccctaccaag gccacttcta tttttgagg 2580
 ctctcataa aaataaatga aaaaatggga tagaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2631

<210> 2

<211> 4126

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

agcagacgag ggettgctgc agagggggcc gggcggctgc agggaaggcg gagtccaagg 60
 ggaaaacgaa actgagaacc agctctcccg aagcccgggg tctccggccg gcggcggcgg 120
 cggcggcggc ggcggcgcag tttctggagc aaattcagtt tgccttctg gatttgtaaa 180
 ttgtaatgac ctcaaaactt tagcagttct tccatctgac tcaggtttgc ttctctggcg 240
 gtcttcagaa tcaacatcca cacttccgtg attatctgcg tgcattttgg acaaagcttc 300
 caaccaggat acgggaagaa gaaatggctg gtgatcttcc agcaggtttc ttcatggagg 360

aacttaatac ataccgtcag aagcagggag tagtacttaa atatcaagaa ctgcctaatt 420
 caggacctcc acatgatagg aggtttacat ttcaagtat aatagatgga agagaatttc 480
 cagaaggtga aggtgatca aagaaggaag caaaaaatgc cgcagccaaa ttagctgttg 540
 agatacttaa taaggaaaag aaggcagttg gtcttttatt attgacaaca acgaattctt 600

cagaaggatt atccatgggg aattacatag gccttatcaa tagaattgcc cagaagaaaa 660
 gactaactgt aaattatgaa cagtgtgcat cgggggtgca tgggccagaa ggatttcatt 720
 ataaatgcaa aatgggacag aaagaatata gtattggtac aggttctact aaacaggaag 780

 caaaacaatt ggccgctaaa cttgcatac ttcagatatt atcagaagaa acctcagtga 840
 aatctgacta cctgtcctct ggttcttttg ctactacgtg tgagtccaa agcaactctt 900
 tagtgaccag cacactcgct tctgaatcat catctgaagg tgacttctca gcagatacat 960
 cagagataaa ttctaacagt gacagtttaa acagttcttc gttgcttatg aatggctca 1020
 gaaataatca aaggaaggca aaaagatctt tggcaccag atttgacctt cctgacatga 1080
 aagaaacaaa gtatactgtg gacaagaggt ttggcatgga ttttaagaa atagaattaa 1140
 ttggctcagg tggatttggc caagtttca aagcaaaaca cagaattgac ggaaagactt 1200

 acgttattaa acgtgttaaa tataataacg agaaggcggg gcgtgaagta aaagcattgg 1260
 caaaacttga tcatgtaaat attgttact acaatggctg ttgggatgga ttgattatg 1320
 atcctgagac cagtgatgat tctcttgaga gcagtgatta tgatcctgag aacagcaaaa 1380
 atagtcaag gtcaagact aagtgccttt tcatccaaat ggaattctgt gataaagga 1440
 ccttgaaca atggattgaa aaaagaagag gcgagaaact agacaaagt ttggctttgg 1500
 aactcttga acaataaca aaaggggtgg attatataca ttcaaaaaa ttaattcata 1560
 gagatctta gccaagtaat atattcttag tagatacaa acaagtaag attggagact 1620

 ttggacttgt aacatctctg aaaaatgatg gaaagcgaac aaggagtaag ggaactttgc 1680
 gatacatgag ccagaacag atttcttgc aagactatgg aaaggaagt gacctctacg 1740
 ctttgggct aattcttct gaacttctc atgtatgtga cactgctttt gaacatcaa 1800
 agttttcac agacctcgg gatgcatca tctcagatat atttgataaa aaagaaaaa 1860
 ctcttctaca gaaatactct caaagaaacc tgaggatcga cctaacacat ctgaaatact 1920
 aaggacctg actgtgtgga agaaaagccc agagaaaaat gaacgacaca catgttagag 1980
 cccttctgaa aaagtatcct gcttctgata tgcagttttc cttaaattat ctaaaatctg 2040

 ctagggaata tcaatagata ttacctttt attttaatgt ttcctttaat tttttactat 2100
 ttttactaat ctttctgcag aaacagaaag gtttcttct ttttgcttca aaacattct 2160
 tacattttac ttttctggt ctcctctct tattctttt tttttttaa agacagagtc 2220
 tcgctctgtt gccaggctg gagtcaatg acacagctt ggctcactgc aacttctgcc 2280
 tcttgggtc aagtgattct cctgcctcag cctcctgagt agctggatta caggcatgtg 2340
 ccaccaccc aactaatttt tgtgttttta ataaagacag ggtttcacca tgttggccag 2400

gctggctca aactcctgac ctcaagtaat ccacctgcct cggcctccca aagtgctggg 2460

attacagga tgagccaccg cgcccagcct catctctttg ttctaaagat ggaaaaacca 2520

cccccaatt ttctttttat actattaatg aatcaatcaa ttcatateta tttattaat 2580

ttctaccgct ttiaggccaa aaaaatgtaa gatcgttctc tgcctcacat agcttacaag 2640

ccagctggag aaatatggta ctcatataaa aaaaaaaaaa aagtgatgta caaccacttc 2700

ggaaaaaat ttggcattat ctagtaaagt tgaatccatg tatacccaca tagctatcaa 2760

ttctattcct acatacgtgc ttacaagaat gtccataaaa ccctgtttat aatagccaaa 2820

agaacagga acaaccataa tgcacatcaa aagaagaatg gataaaaaa attatattca 2880

cacacaggag tactatatag tattgaaaac aattgaagta cagctaaatg taataacgta 2940

acacaataca actctcagaa acataatgtt aagcgaacaa agcaggtttt cagaaaatat 3000

atgcagaata attccattta tataaagttc cagagcatgc aaaactaat cattttgtat 3060

aaaaaaccca acaaatgta tgagacaata atgggaagga agggaatgag aaatattaaa 3120

ttctggatgg tggttatctt tgaggaggagg gaatgatgtg attggggaaa tggactttca 3180

aaggtaatgg taacttcctt aagctggatg gtaggtccac tagtgtttgc tgcatagtta 3240

tacctttat cttaaataca ttttgtatct attgtaacaa ccactttaaa gacaaccgtg 3300

ctgtaaggca gtagctaaaa acagaaaata gtccatcggg aaggtaaga tggctttctg 3360

ctgagcacag ggctagaagt gacagcccag tggccttcc aactatatgc cagggtgtta 3420

gatgagtaga gaggagacca cccaggaagt ctggacaagg ggtctggcat gagctctgga 3480

gaagatata ttgaggaaca tgggtatgc tagttttgtg tctgaattg ctgtagagaa 3540

gataatttaa attgcatctt agaagacgac cctgagggtg aatttcaact tagggcaatt 3600

gttttagttt gtttcttatt ggtttaaatg gatacttgaa gctggataat ttataaggaa 3660

aagagattta tatgacttac agttctgcag gctgtacaag aaacatggca ccagcatctg 3720

cttcttccc ggctgcttcc actcatggtg gaaggtgaag gggagccgga tgtgcagaga 3780

tcatatggca agagaggaag caagagagcg agggagaagg tgccaggctc tttttaata 3840

accggtctt gagggaaacta atagattgag aactccttgc ttctctccc cagcacacc 3900

caccccagg gacggcatta atgtattcat gaggggtctt ccccatgac ccaaacact 3960

cccatcagc cccactcca aactgggat caaatttcaa catgagattt tgggggacaa 4020

acatgcaaac tatagcagca accagctacc attctaaaac tgccatatga ttttaggatt 4080

tttaaaaagg gccaaattta ggttaagcaa aaaaaaaaaa aaaaaa 4126

<210> 3

<211> 3520

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

```

tcagtagctg aggctgcggt tccccgacgc cacgcagctg cgcgagctg gttcccgcctc      60
tgcagcgcaa cgctgaggc agtgggcgcg ctcagtcccg ggaccaggcg ttctctctc      120
tcgcctctgg gcctgggacc ccgcaaagcg gcgatggagc ggaggtcgcg gaggaagtcg      180
cggcgcaacg ggcgctcgac cgcgggcaag gccgcccgca cccagcccgc gaagtctccg      240
ggcgcacagc tctggctctt tcccagcgcc gcgggcctcc accgcgcgct gctccggagg      300
gtggaggtga cgcgccaact ctgctgctcg ccggggcgcc tcgcggtctt ggaacgcggc      360

ggggcgggcg tccaggttca ccagctgctc gccgggagcg gcggcgcccg gacgccgaaa      420
tgcattaaat taggaaaaaa catgaagata cattccgtgg accaaggagc agagcacatg      480
ctgattctct catcagatgg aaaaccattt gagtatgaca actatagcat gaaacatcta      540
aggtttgaag gcattttaca agaaaaaaaa ataattcaga tcacatgtgg agattacat      600
tctcttgac tctcaaaagg tggtagctt ttgcctggg gacagaacct gcatgggcag      660
cttggagtgg gaaggaaatt tccctcaacc accacaccac agattgtgga gcacctcgca      720
ggagtacctt tggctcagat ttctgccgga gaagcccaca gcatggcctt atccatgtct      780

ggcaacattt atcatgggg aaaaaatgaa tgtggacaac taggcctggg ccacactgag      840
agtaaagatg atccatccct tattgaagga ctagacaatc agaaagtga atttgtcgct      900
tgtgtggct ctacagtgc cctactcaca caggatgggc tgctgtttac tttcggtgct      960
ggaaaacatg ggcaacttgg tcataattca acacagaatg agctaagacc ctgtttggtg      1020
gctgagcttg ttgggtatag agtgactcag atagcatgtg gaaggtggca cacacttgcc      1080
tatgtttctg atttgggaaa ggtcttttcc ttgggttctg gaaaagatgg acaactggga      1140
aatggtggaa cacgtgacca gctgatgccg cttccagtga aagtatcatc aagtgaagaa      1200

ctcaacttg aaagccatac ctcaaaaag gagttaataa tgattgctgg agggaatcaa      1260
agcattttgc tctgataaa gaaagagaat tcatatgtta atctgaagag gacaattcct      1320
actctgaatg aagggactgt aaagagatgg attgctgatg tggagactaa acggtggcag      1380
agcacaaaaa gggaaatcca agagatattt tcactcctg cttgtctaac tggaaagttt      1440
ttaaggaaaa gaagaactac agaaatgatg cctgtttatt tggacttaaa taaagcaaga      1500
aacatcttca aggagttaac caaaaggac tggattacta acatgataac cacctgcctc      1560

```

aaagataatc tgctcaaaag acttccattt cattctccac cccaagaagc tttagaaatt 1620

 ttcttccttc tcccagaatg tcctatgatg catatttcca acaactggga gacccttgtg 1680
 gtccatttg caaaggttgt ttgtaaaatg agtgaccagt cttcactggt tetggaagag 1740
 tattgggcaa ctctgcaaga atccactttc agcaaaactgg tccagatggt taaaacagcc 1800
 gtcatatgcc agttggatta ctgggatgaa agtgctgagg agaatggtaa tgttcaagct 1860
 ctctagaaa tgttgaagaa gctgcacagg gtaaaccagg tgaatgtca actacctgaa 1920
 agtattttcc aagtagacga actcttgac cgctcaatt tttttaga agtatgcaga 1980
 agtacttgt ggaaaatgac tgtggacgct tcagaaaatg tacaatgctg cgtcatattc 2040

 agtcactttc catttatctt taataatctg tcgaaaatta aactactaca tacagacaca 2100
 ctttlaaaa tagagagtaa aaaacataaa gcttatctta ggtcggcagc aattgaggaa 2160
 gaaagagagt ctgaattcgc tttgagccc acgtttgatc taacagtcag aaggaatcac 2220
 ttgattgagg atgttttgaa tcagctaagt caatttgaga atgaagacct gaggaagag 2280
 ttatgggttt catttagtgg agaaattggg tatgacctcg gaggagtcaa gaaagagttc 2340
 ttctactgtc tgtttgcaga gatgatccag ccggaatag ggatgttcat gtatctgaa 2400
 ggggcttctt gcatgtggtt tcctgtcaag cctaaatttg agaagaaaag atacttcttt 2460

 tttgggttc tatgtggact ttcctgttc aattgcaatg ttgccaacct tcctttcca 2520
 ctggcactgt ttaagaaact tttggaccaa atgccatcat tggaagactt gaaagaactc 2580
 agtctgatt tgggaaagaa tttgcaaca ctctggatg atgaaggtga taactttgag 2640
 gaagtatfff acatccattt taatgtgcac tgggacagaa acgacacaaa cttaatctct 2700
 aatggaagta gcataactgt caaccagact aacaagagag actatgtttc taagtatc 2760
 aattacattt tcaacgactc tgtaaaggcg gtttatgaag aatttcggag aggatfffat 2820
 aaaatgtgcg acgaagacat tatcaaatla tccaccccg aagaactgaa ggatgtgatt 2880

 gttgaaata cagattatga ttgaaaaca tttgaaaaga atgcacgtta tgaaccagga 2940
 tataacagtt cacatcccac catagtgatg ttttgaagg ctttcacaa attgactctg 3000
 gaagaaaaga aaaaattcct tgtatttctt acaggaactg acagactaca aatgaaagat 3060
 ttaaataata tgaataaac attttctgt cctgaaagt ggaatgaaag agaccctata 3120
 agagcactga catgtttcag tgtctcttc ctcctaaat attctacaat ggaacagtt 3180
 gaagaagcgc ttcaagaagc catcaacaac aacagaggat ttggctgacc agcttgcttg 3240
 tccaacagcc ttattttgtt gttgtatcg ttgtttgt tgtttgtt gttgtttctc 3300

tactttgttt tgtttaggc ttttagcagc ctgaagccat ggtttttcat ttctgtctct 3360
 agtgataagc aggaaagagg gatgaagaag agggtttact ggccggtag aaccctgac 3420
 tgtattctct cccttgata ccctatgcc tacatcataat tccttacctc ttttgggaaa 3480
 tatttttcaa aaataaaata accgaaaaat taacataaaa 3520

<210> 4
 <211> 1742
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

tctttgaagc ttcaaggctg ctgaataatt tccttctccc attttgtgcc tgcctagcta 60
 tccagacaga gcagctacc tcagctctag ctgatactac agacagtaca acagatcaag 120

aagtatggca gtgacaactc gtttgacatg gttgcacgaa aagatcctgc aaaatcattt 180
 tggaggaag cggcttagcc ttctctataa ggtagtgtc catggattcc gtaatggagt 240
 ttgtctgac agatgttga atcaagggcc tactctaaca gtgatttata gtgaagatca 300
 tattattgga gcatatgcag aagagagtta ccaggaagga aagatgctt ccatcatcct 360
 ttttgactt caagatacta aaatttcaga atggaaacta ggactatgta caccagaaac 420
 actgttttgt tgtgatgta caaaatataa ctcccaact aatttcaga tagatggaag 480
 aaatagaaaa gtgattatgg acttaagac aatggaaaat cttggacttg ctcaaatg 540

tactatctct attcaggatt atgaagtttt tcgatgcaa gattcactgg atgaaagaaa 600
 gataaaaggg gtcattgagc tcaggaagag ctactgtct gccttgagaa ctatgaacc 660
 atatggatcc ctggttcaac aaatacgaat tctgctctg ggtccaattg gagctgggaa 720
 gtccagcttt ttcaactcag tgaggtctgt tttccaaggg catgtaacgc atcaggcttt 780
 ggtgggcact aatacaactg ggatatctga gaagtatagg acatactcta ttagagacgg 840
 gaaagatggc aaatactgc cgtttattct gtgtgactca ctggggctga gtgagaaaga 900
 aggcggcctg tgcagggatg acatattcta tatcttgaac ggtaacattc gtgatagata 960

ccagtttaat cccatggaat caatcaaatt aaatcatcat gactacattg attccccatc 1020
 gctgaaggac agaattcatt gtgtggcatt tgtatttgat gccagctcta ttcaatactt 1080
 ctctctcag atgatagtaa agatcaaaag aattcgaagg gaggttgtaa acgctggtgt 1140
 ggtacatgtg gctttgctca ctcatgtgga tagcatggat ttgattacaa aaggtgacct 1200
 tatagaata gagagatgtg agcctgtgag gtccaagcta gaggaagtcc aaagaaaact 1260
 tggatttgcct ctttctgaca tctcgggtgt tagcaattat tcctctgagt gggagctgga 1320

ccctgtaaag gatgttctaa ttctttctgc tctgagacga atgctatggg ctgcagatga 1380
 ctcttagag gatttgcctt ttgagcaaat agggaatcta agggaggaaa ttatcaactg 1440
 tgcacaagga aaaaaataga tatgtgaaag gttcacgtaa atttctcac atcacagaag 1500
 attaaaattc agaaaggaga aaacacagac caaagagaag tatctaagac caaagggatg 1560
 tgttttatta atgtctagga tgaagaatg catagaacat tgtagtactt gtaaataact 1620
 agaaataaca tgatttagtc ataattgtga aaaataataa taatttttct tggatttatg 1680
 ttctgtatct gtgaaaaat aaatttctta taaaactcgg gtctaaaaaa aaaaaaaaaa 1740
 aa 1742

<210> 5

<211> 5910

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

aaagttagtg gcagttggca tgctgccagc tgagtttttt tgctgctttg agtctcagtt 60
 ttctttcttt cctagagtct ctgaagccac agatctctta agaactttct gtctccaaac 120
 cgtggctgct cgataaatca gacagaacag ttaatcctca atttaagcct gatctaacc 180
 ctgaaacag atatagaaca atggaagtga caacaagatt gacatggaat gatgaaatc 240
 atctgcgcaa gctgcttggc aatgtttctt tgagtcttct ctataagtct agtgttcatg 300
 gaggtagcat tgaagatatg gttgaaagat gcagccgtca gggatgtact ataacaatgg 360

 cttacattga ttacaatagc attgtagcct ttatgcttgg aaattatatt aatttacatg 420
 aaagtcttac agagccaaat gattccctat ggttttctact tcaaagaaa aatgacacca 480
 ctgaaataga aactttactc ttaaatacag caccaaaaat tattgatgag caactggtgt 540
 gtcgtttatc gaaaacggat atttcatta tatgtcgaga taataaaatt tatctagata 600
 aatgataac aagaaacttg aaactaaggt tttatggcca ccgtcagtat ttggaatgtg 660
 aagtttttcg agttgaagga attaaggata acctagacga cataaagagg ataattaaag 720
 ccagagagca cagaaatagg cttctagcag acatcagaga ctataggccc tatgcagact 780

 tggtttcaga aattcgtatt cttttggtgg gtccagtgg gtctggaaag tccagttttt 840
 tcaattcagt caagtctatt tttcatggcc atgtgactgg ccaagccgta gtgggtctg 900
 atatcaccag cataaccgag cggtatagga tatattctgt taaagatgga aaaaatggaa 960
 aatctctgcc atttatgttg tgtgacacta tggggctaga tggggcagaa ggagcaggac 1020
 tgtgcatgga tgacattccc cacatcttaa aaggttgtat gccagacaga tatcagttta 1080

attcccgtaa accaattaca cctgagcatt ctacttttat cacctctcca tctctgaagg 1140
 acaggattca ctgtgtggct tatgtcttag acatcaactc tattgacaat ctctactcta 1200

 aaatgttggc aaaagtgaag caagttcaca aagaagtatt aaactgtggt atagcatatg 1260
 tggccttgct tactaaagtg gatgattgca gtgaggttct tcaagacaac tttttaaaca 1320
 tgagtagatc tatgacttct caaagccggg tcatgaatgt ccataaaaatg ctaggcattc 1380
 ctatttccaa tattttgatg gttggaaatt atgcttcaga tttggaactg gaccccatga 1440
 aggatattct catcctctct gcactgaggc agatgctgcg ggctgcagat gatttttttag 1500
 aagatttgcc tcttgaggaa actggtgcaa ttgagagagc gttacagccc tgcatttgag 1560
 ataagttgcc ttgattctga catttggccc agcctgtact ggtgtgccgc aatgagagtc 1620

 aatctctatt gacagcctgc ttcagatfff gcttttgttc gttttgcctt ctgtccttgg 1680
 aacagtcata tctcaagttc aaaggccaaa acctgagaag cgggtgggcta agataggtec 1740
 tactgcaaac caccctcca tatttccgta ccatttaca ttcagtttct gtgacatctt 1800
 tttaaaccac tggaggaaaa atgagatatt ctctaattta ttcttctata acactctata 1860
 tagagctatg tgagtaacta tcacattgaa taatagtat aaaattattg tatagacatc 1920
 tgcttcttaa acagattgtg agttctttga gaaacagcgt ggattttact tatctgtgta 1980
 ttcacagagc ttagcacagt gcctggtaat gagcaagcat acttgccatt acttttcctt 2040

 cccactctct ccaacatcac attcacttta aatttttctg tatatagaaa ggaaaactag 2100
 cctgggcaac atgatgaaac cccatctcca ctgcaaaaaa aaaaaaaaaa aataagaaag 2160
 aacaaaaaa accccacaaa aattagctgg gtatgatggc acgtgcctgt agtcccagtt 2220
 actcaggatg attgattgag ccttggaggt ggaggctaca gtgagctgag attgtgccac 2280
 tgtactctag ccaggagaaa agagtgagat cctggctcaa aaaaaccaa taaaacaaaa 2340
 caaacaaacg aaaaacagaa aggaagactg aaagagaatg aaaagctggg gagaggaaat 2400
 aaaaataaag aaggaagagt gtttcattta tatctgaatg aaaatatgaa tgactctaag 2460

 taattgaatt aattaaaatg agccaacttt tttttaacaa tttacatttt atttctatgg 2520
 gaaaaaataa atattcctct tctaacaac ccatgcttga ttttcattaa tngaattcca 2580
 aatcatccta gccatgtgtc cttccattta ggttactggg gcaaatcagt aagaaagttc 2640
 ttatatattat gctccaata attctgaagt cctcttacta gctgtgaaag ctagtactat 2700
 taagaaagaa aacaaaattc caaaagata gctttcactt tttttttcc ttaaagactt 2760
 cctaattctc tctccaat tcttagtctt ctcaaaaata atatgctttg gttcaatagt 2820

tatccacatt ctgacagtct aatftagttt taatcagaat tatactcadc ttttggtag 2880

tcatagatat taagaaagca agagtftctt atgtccagtt atggaatatt tcctaaagca 2940

aggctgcagg tgaagtftgt ctcaagtgaat tfttcaggag acacaattca gtggaagaaa 3000

ttaagtcttt aaaaaagacc taggaatagg agaaccatgg aaatftagga gtaggccta 3060

caagtagata ttggaacaaa aatftagagag gcaaccagaa aaagtftttt taggctcacc 3120

agagtfttftc ttatftgaca gtaacacacc aatatacaca aacagcaggt atftgcagtag 3180

agaaagagtt taataatfta atggcagaaa aatftaggaag gttgaggaaa cftcaaatct 3240

acctcctgc ftagtftaag tfttaggattt ttaagagaaa ggcaggtaag ftgctgaagg 3300

tctggagctg cftgattftt ggggtatagg gaatgaaatg aaacatacag agatgaaaac 3360

tggaagtttt ttttftttt ttttftttt ttttfttftg tftttttttt tttttftt 3420

ttttftctga gftcaattctt tggagggggt cftcagactg actggtftca gcaagccat 3480

gggattcaca gatctggaat actfttttaga tagaaactft atgfttctta acgttacata 3540

tattatctta tagaaataac taagggaagt tagtgcctftg ftaccacatc fatgtgactt 3600

ttaggcagta agaaactata aggaaaggag cftaacagfta ftctftaagt agctacaggg 3660

aattggctta aagggaagt tggfttagtac fttagctftgt ttttattcaat agftctacatt 3720

ftatftagftg gftaatgftt gctfttcaat aggatggtt cacagftacc atacaaatgt 3780

agaagcaaca ggtccaaaa ftagggcattg atfttctca ftgaaatccag ggagaaaaa 3840

agccatgacc atfttftggtt gggagactga aggtgattga aggttcacca ftatcctcac 3900

caactfttgg gccataatc acccaacct ftggtggagc cftgaaaaaa ftctgggcaga 3960

atftaggact cftttattt gfttaagggt gftaacacaga ftgcccttat gaaggagftt 4020

gagatcctgc aaggaaagaa aggagftgaag gagagatcaa gagagagaaa caatgaggaa 4080

catttcaatt gaccaacat cftttaggag cataaatgft gacactaagt fatcccttt 4140

gtgctaaaaat ggacagftatt ggcaaatga taccacaact cfttattctc tggctctata 4200

ftgctfttga aacactftaa catcaaatgg agftaaatac atatftgaaa tftaggttag 4260

gaaatattgg ftaggaggcc tcaaaaagggt ggaacatct tftgftctggg aggatattt 4320

ccattfttftg gatttccctg atcfttttct accacctga ggggtggtgg gaattatcat 4380

fttftctacat tftagagftc atccaggatt tftgaaactt tacattctt acggttaagc 4440

aagatftaca gftcagftcaat agacactaaa ftcttcttag aaaaatagft cftaaggagta 4500

ftagcagatga cftatatftg ftgttggctgg gagaatatca cfttaagft agagftgatft 4560

tgtggagaca gttgaaatgt caatgctaga gcctctgtgg tgtgaatggg cacgttaggt 4620
 tgttgatta gaaagtact gtttctgaca gaaatttga gctttgtgca aactcaccca 4680
 ccatctacct caataaaata tagagaaaag aaaaatagag cagtttgagt tctatgaggt 4740
 atgcaggccc agagagacat aagtatgttc ctttagtctt gcttcctgtg tgccacactg 4800
 cccctccaca accatagctg ggggcaattg tttaaagtca ttttgttccc gactagetgc 4860
 cttagcacatt atcttcattt tcttggaaat tgatacagag agcaatttat agccaattga 4920
 tagcttatgc tgtttcaatg taaattcgtg gtaaataact taggaactgc ctcttctttt 4980

 tctttgaaaa cctacttata actgttgcta ataagaatgt gtattgttca ggacaacttg 5040
 tctccataca gttgggttgt aacctcatg cttggcccaa ataaactctc tacttatatc 5100
 agtttttctt acacttcttc cttttaggtc aacaatacca agaggggtta ctgtgctggg 5160
 taatgtgtaa acttgtgtct tgtttagaaa gataaattha aagactatca cattgctttt 5220
 tcataaaaca agacaggctc acaattaatt tttttgacg caaattgata ggggggccaa 5280
 gtaagcccca tatgcttaat gatcagctga tgaataatca tctcctagca acataactca 5340
 atctaagtct aaggtaccca caagatggca aggctgatca aagtcgtcat ggaatcctgc 5400

 aacccaaagc catgggaatt tggaagcct caaatcccat tcctaactcg atgagtctat 5460
 ggaccaatth gtggaggaca gtagattaaa tagatctgat ttttgccatc aatgtaagga 5520
 ggataaaaac ttgcatacca attgtacacc cttgcaaaat ctttctctga tgttgagaa 5580
 aatgggccag tgagatcatg gatatagaag tacagtcaat gttcagctgt acctcccac 5640
 aatcccactt ccttctcaa cacaattcaa acaaatagac tcagactgtt tcaggctcca 5700
 ggacaggaag tgcagtgtag gcaaaattgc aaaaattgag ggcacagggg tggaggtggg 5760
 ggggttgaat aacaagctgt gctaataat tacgtgtaaa tatatttttt catttttaaa 5820

 aattgatttc ttttgcacat tccatgacaa tatatgtcac atttttaaaa taaatgcaaa 5880
 gaagcataca tccaaaaaaa aaaaaaaaaa 5910
 <210> 6
 <211> 860
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 ccagccttca gccggagaac cgtttactcg ctgctgtgcc catctatcag caggctccgg 60
 gctgaagatt gcttctcttc tctctccaa ggtctagtga cggagcccgc gcgcggcgcc 120
 accatgcggc agaaggcggg atcgtttttc ttgtgctacc tgctgctctt cacttgcagt 180

ggggtggagg caggtgagaa tgcgggtaag gatgcaggta agaaaaagtg ctcgagagc 240

 tcggacagcg gctccgggtt ctggaaggcc ctgaccttca tggccctcgg aggaggactc 300
 gcagtgcgcg ggetgccccg gctgggcttc accggcgccg gcatcgcggc caactcggtg 360
 gctgcctcgc tgatgagctg gtctgcgac ctgaatgggg gcggcgtgcc cgccgggggg 420
 ctagtggcca cgctgcagag cctcggggct ggtggcagca gcgtcgtcat aggtaatatt 480
 ggtgccctga tgggctacgc caccacaag tatctcgata gtgaggagga tgaggagtag 540
 ccagcagctc ccagaacctc ttcttcttc ttggcctaac tcttccagtt aggatctaga 600
 actttgcctt ttttttttt ttttttttt tgagatgggt tctactata ttgtccaggc 660

 tagagtgcag tggctattca cagatgcgaa catagtacac tgcagcctcc aactcctagc 720
 ctcaagtgat cctcctgtct caacctcca agtaggatta caagcatgcg ccgacgatgc 780
 ccagaatcca gaactttgtc tactactctc cccaacaacc tagatgtgaa aacagaataa 840
 acttcacca gaaaacactt 860

 <210> 7
 <211> 2012
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 7

 gagacgaaac ttcccgtccc ggcggctctg gcacccaggg tccggcctgc gccttcccgc 60
 caggcctgga cactggttca acacctgtga ctatcatgtgt gcgcgccggc cacacctgca 120

 gtcacacctg tagccccctc tgccaagaga tccataccga ggcagcgtcg gtggctaaa 180
 gcctcagtc cacacctgtg gacacctgtg acacctggcc acacgacctg tggcccgggc 240
 ctggcgtctg ctgcgacagg agccttacc tcccctgtta taacacctga ccgccaccta 300
 actgccctg cagaaggagc aatggccttg gctcctgaga ggtaagagcc cggcccacc 360
 tctccagatg ccagtccccg agcgccttgc agccggcctt gactctccgc ggccgggac 420
 ccgcagggca gcccacgcg tgctgttcgg agagtggctc cttggagaga tcagcagcgg 480
 ctgctatgag gggctgcagt ggctggacga ggcccgcacc tgtttccgcg tgcctggaa 540

 gcacttcgcg cgcaaggacc tgagcgagge cgacgcgcgc atcttcaagg cctgggctgt 600
 ggcccgcggc aggtggccgc ctagcagcag gggagggtggc ccgcccccg aggctgagac 660
 tgccgagcgc gccggctgga aaaccaactt ccgctgcgca ctgcgacga cgcgtcgtt 720
 cgtgatgctg cgggataact cgggggaccg ggccgaccg cacaaggtgt acgcgctcag 780
 ccgggagctg tgctggcgag aaggcccagg cacggaccag actgaggcag aggccccgc 840

agctgtccca ccaccacagg gtgggcccc aggccattc ctggcacaca cacatgctgg 900
 actccaagcc ccaggcccc tcctgcccc agctggtgac aagggggacc tctgctcca 960

 ggcagtgcaa cagagctgcc tggcagacca tetgctgaca gcgtcatggg gggcagatec 1020
 agtccaacc aaggctcctg gagagggaca agaagggtt cccctgactg gggcctgtgc 1080
 tggaggccca gggctcctg ctggggagct gtacgggtgg gcagtagaga cgacccccag 1140
 cccggggccc cagccccggg cactaacgac aggcgaggcc gcggccccag agtccccga 1200
 ccaggcagag ccgtacctgt caccctccc aagcgcctgc accgcggtgc aagagcccag 1260
 cccaggggcg ctggacgtga ccatcatgta caagggccgc acggtgctgc agaagtggt 1320
 gggacacccg agctgcacgt tcctatacgg cccccagac ccagctgtcc gggccacaga 1380

 cccccagcag gtagcattcc ccagccctgc cgagctcccg gaccagaagc agctgcgcta 1440
 cacggaggaa ctgctgcggc acgtggcccc tgggttgac ctggagcttc gggggccaca 1500
 gctgtgggcc cggcgcattgg gcaagtgcaa ggtgtactgg gagtgggcg gacccccagg 1560
 ctcccagcag cctccacc cagcctgctt gctgcctcgg aactgtgaca cccccatctt 1620
 cgacttcaga gtctttctcc aagagctggt ggaattccgg gcacggcagc gccgtggctc 1680
 cccacgctat accatctacc tgggcttcgg gcaggacctg tcagctggga ggccaagga 1740
 gaagagcctg gtcttggtga agctggaacc ctggctgtgc cgagtgcacc tagagggcac 1800

 gcagcgtgag ggigtgtctt ccctggatag cagcagcctc agcctctgcc tgtccagcgc 1860
 caacagcctc tatgacgaca tcgagtgtt cttatggag ctggagcagc ccgcctagaa 1920
 cccagictaa tgagaactcc agaaagctgg agcagccacc cttagagctgg ccgcgccgc 1980
 ccagtctaataaaaagaact ccagaacacg ta 2012

 <210> 8
 <211> 3177
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 8

 agagccgctt cccctcctc cctgtgctgt ctgcaccgag gagagcggcc tgccggaagt 60
 gggccacat atctggaac tacagtctat gctttgaagc gcaaaaggga ataacattt 120

 aaagactccc ccggggacct ggagatgga cttttcatg gtggccggag cagcagctta 180
 caatgaaaaa tcaggtagga ttacctgct ctactcttg tttcagaaag tctttgctca 240
 gatctttcct cagtggagaa aggggaatac agaagaatgt ctcacctaca agtgctcaga 300
 gactggtgct ctggagaaa actatagttg gcaaatccc attaaccaca atgacttcaa 360

aattttaaaa aataatgagc gtcagctgtg tgaagtcctc cagaataagt ttggctgtat 420
ctctaccctg gtctctccag ttcaggaagg caacagcaaa tctctgcaag tgttcagaaa 480
aatgctgact cctaggatag agttatcagt ctggaaagat gacctacca cacatgctgt 540

tgatgctgtg gtgaatgcag ccaatgaaga tcttctgcat gggggaggcc tggccctggc 600
cctggtaaaa gctgggtgat ttgaaatcca agaagagagc aaacagtttg ttgccagata 660
tggtaaagtg tcagctggtg agatagctgt cacgggagca gggaggcttc cctgcaaaca 720
gatcatccat gctgttgggc ctcggtgat ggaatgggat aaacagggat gtactggaaa 780
gctgcagagg gccattgtaa gtattctgaa ttatgtcatc tataaaaata ctcacattaa 840
gacagtagca attccagcct tgagctctgg gatttttcag ttcctctga atttgtgtac 900
aaagactatt gtagagacta tccgggttag ttgcaaggg aagccaatga tgagtaattt 960

gaaagaaatt cacctgggta gcaatgagga ccctactggt gctgccttta aagctgcttc 1020
agaattcatc ctagggaaga gtgagctggg acaagaacc accccttctt tcaatgcaat 1080
ggctcgtgaa aacctgacct tccagattgt ccagggccac attgaatggc agacggcaga 1140
tgtaattggt aattctgtaa acccacatga tattacagtt ggacctgtgg caaagtcaat 1200
tctacaaca gcaggagttg aatgaaatc ggaatttctt gccacaaagg ctaaacagtt 1260
tcaacggtec cagttggtac tggtcacaaa aggatttaac ttgttctgta aatataata 1320
ccatgtactg tggcattcag aatttcctaa acctcagata ttaaaacatg caatgaagga 1380

gigtttggaa aaatgcattg agcaaaatat aacttcatt tcctttctg cccttgggac 1440
tggaacatg gaaataaaga aggaaacagc agcagagatt ttgtttgat aagttttaac 1500
at ttgccaaa gaccatgtaa aacaccagtt aactgtaaaa tttgtgatct ttccaacaga 1560
tttgagata tataaggctt tcagttctga aatggcaaag aggtccaaga tgctgagttt 1620
gaacaattac agtgtcccc agtcaaccag agaggagaaa agagaaaatg ggcttgaagc 1680
tagatctcct gccatcaatc tgatgggat caacgtggaa gagatgtatg aggcccacgc 1740
atggatccaa agaatcctga gtctccagaa ccaccacatc attgagaata atcatattct 1800

gtaccttggg agaaaggaac atgacathtt gtctcagctt cagaaaactt caagtgtctc 1860
catcacagaa attatcagcc caggaaggac agagttagag attgaaggag cccgggctga 1920
cctcattgag tgggttatga acattgaaga tatgctttgt aaagtacagg aggaaatggc 1980
aaggaaaaag gacgagggcc tttggcgctc gttaggacag tggactattc agcaacaaaa 2040
aacccaagac gaaatgaaag aaaatatcat atttctgaaa tgtcctgtgc ctccaactca 2100
agagcttcta gatcaaaaga aacagtttga aaaatgtggt ttgcaggctc taaagtgga 2160

gaagatagac aatgaggctc ttatggctgc ctttcaaaga aagaagaaaa tgatggaaga 2220

aaaactgcac aggcaacctg tgagccatag gctgtttcag caagtcccat accagtctg 2280

caatgtggta tgcagagtgg gctttcaaag aatgtactcg acaccttgcg atccaaaata 2340

cggagctggc atatactca ccaagaacct caaaaacctg gcagagaagg ccaagaaat 2400

ctctgtgca gataagctga tctatgtgtt tgaggctgaa gtactcacag gcttctctg 2460

ccaggacat cegttaaata ttgttcccc accactgagt cctggagcta tagatggtea 2520

tgacagtgtg gttgacaatg tctccagccc tgaaccttt gttatttta tggcatgca 2580

ggctatacct cagtatttgt ggacatgcac ccaggaatat gtacagtcac aagattactc 2640

atcaggacca atgagacct ttgcacagca tccttggagg ggattcgcaa tggcagccc 2700

tgttgattaa tctctacatc attttaacag ctggtatggc cttaccttgg tgaactaac 2760

caataatga ccatcgatgg ctcaaagagt ggcttgaata tatcccatgg gttatctgta 2820

tggactgact gggttattga aaggactagc cacatactag catcttagtg cttttatctg 2880

tctttatgtc ttggggttgg ggtaggtaga taccaaatga aacctttca ggaccttct 2940

tcctcttga gttgttcttt aatctccttt actagaggag ataaatattt tgcataata 3000

gaagaaattt ttctagtata taacgcaggc cttttatttt ctaaatgat gatagtata 3060

aaatgttagg ataacagaat gattttagat tttccagaga atattataaa tggctttagg 3120

tatgaaaata aatcatcttt gtctgattaa ctggctctga aaaaaaaaa aaaaaa 3177

<210> 9

<211> 2228

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

caccggaca acgtctctgg agtctctcca atgagcaaga aagcaagtgc ggggtagggg 60

aggggcctca caccaggggg tgggcgcagt cctctctcca gctccttca cctccagtag 120

tctctgggt ccccgagcgc cagcgcggga accgggaaaa ggaaacctg ttgtgtacgt 180

aagattcagg aaacgaaacc aggagccgcg ggtgttggcg caaaggttac tcccagacc 240

ttttcggct gacttctgag aaggttgcgc agcagctgtg cccggcagtc tagaggcgca 300

gaagaggaag ccatcgctg gccccggctc tctggacctt gtctcgctcg ggagcggaaa 360

cagcggcagc cagagaactg ttttaatcat ggacaaaca aactcacaga tgaatgctc 420

tcaccggaa acaaacttgc cagttgggta tctcctcag tatccaccga cagcattcca 480

aggacctcca ggatatagt gctaccttg gccccaggtc agctaccac ccccaccagc 540

cggccattca ggcctggcc cagctggcct tctgtccca aatcagccag tgtataatca 600
 gccagtatat aatcagccag ttggagctgc aggggtacca tggatgccag cgccacagcc 660

 tccattaaac tgtccacctg gattagaata ttaagtcag atagatcaga tactgattca 720
 tcagcaaatt gaacttctgg aagttttaac aggttttgaa actaataaca aatatgaaat 780
 taagaacagc ttggacaga gggtttactt tgcagcggaa gatactgatt gctgtaccgc 840
 aaattgctgt gggccatcta gaccttttac cttgaggatt attgataata tgggtcaaga 900
 agtcataact ctggagagac cactaagatg tagcagctgt tgttgcctt gctgccttca 960
 ggagatagaa atccaagctc ctctgggtgt accaataggt tatgttatc agacttggca 1020
 cccatgtcta ccaaagtta caattcaaaa tgagaaaaga gaggatgtac taaaaataag 1080

 tggccatgt gttgtgtgca gctgtgtgg agatgttgat tttgagatta aatctcttga 1140
 tgaacagtgt gtggttggca aaatttccaa gcaactggact ggaatttga gagaggcatt 1200
 tacagacgct gataactttg gaatccagt ccttttagac cttgatgta aatgaaagc 1260
 tgtaatgatt ggtgcctgtt tctcattga cttcatgtt tttgaaagca ctggcagcca 1320
 ggaacaaaaa tcaggagtgt ggtagtggat tagtgaaagt ctctcagga aatctgaagt 1380
 ctgtatattg attgagacta tctaaactca tacctgtatg aattaagctg taaggcctgt 1440
 agctctggtt gtatactttt gcttttcaaa ttatagtta tcttctgtat aactgattta 1500

 taaaggtttt tgiacatttt ttaactca ttgtcaattt gagaaaaagg acatatgagt 1560
 ttttgcattt attaataaaa ctctcttga aaaactgctt tgaattatga tctctgattc 1620
 attgtccatt ttactaccaa atattaacta aggccttatt aatttttata taaattatat 1680
 cttgtcctat taaatctagt tacaatttat ttcatgcata agagctaatg ttattttgca 1740
 aatgccatat attcaaaaaa gctcaaagat aattttctt actattatgt tcaaataata 1800
 ttcaatatgc atattatctt taaaaagtta aatgtttttt taactttcaa gaaatcatgc 1860
 tacactaac ttctcctaga agctaactca taccataata tttcatatt cacaagatat 1920

 taaattacca attttcaat tattgttagt aaagaacaaa atgattctct cccaaagaaa 1980
 gacacatttt aaatactcct tcactctaaa actctggtat tataactttt gaaagttaat 2040
 atttctacat gaaatgttta gctcttacac tctatcctc ctagaaaatg gtaattgaga 2100
 ttactcagat attaattaaa tacaatatca tatatatatt cacagagtat aaacctaaat 2160
 aatgatctat tagattcaaa tatttgaat aaaaacttga tttttttgta aaaaaaaaaa 2220
 aaaaaaaaaa 2228

<210> 10

<211> 7166

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gcttctcaac tggcactctg acacacccctc agaaagtcag agtactggga gaacagaaga 60
 cttcacaatt taatgcctca gtttttaaaa aaggatcctt acacttcattg tctcctagcc 120
 atcagaagag gaatgagaca gcaaaaagttc aaatggcctg tttcaagttt ctgatataaa 180
 acgatgacat tttcaggaaa atcctgcatt tccagagaga gactggctgg ttaaatttct 240
 gaaagaggac accagctaaa agaaggtatt gcatctcacc cgagcagact gtgtctgtgg 300
 aaagtgaag cccttgcca gaagagcagc ttcccagcaa aggcagaggg tgaaacagc 360
 aaaggtctta agacactggg gacctagagt caaaaggac ctctccagg gaaaacgctg 420

tgtgagaaat ggcctcattc ggtgactgtg agtgacacag cagaaagttg ggtcattccg 480
 gctgcttttt tgagaagtc ctgaagagat caataacagc aagaggaac ctggcaagga 540
 agctattcct ataaccagg aaagagatga ggaaggcttg gaccaggtgg tagtggtgtc 600
 aggtagtcaa atgctgggta tattttgaag atacacccca taggatttgc tccacattga 660
 atgtggaatg ctggaagaga gataaagtgt acctgtcaca tactttttga gttttattta 720
 ttttcttaga agtaagtaca caaagagatg ctacctagga gaagggtatt cttttcacta 780
 ttctttcaaa ttttctgat gttcaaacat tttcatagta gaaagttggg gggaaaatct 840

gtttcataaa catttctca gcagcagtcc agtctattgc attttaattg gttgtgatat 900
 cattgtttta tgcaatacgt tctcaacaag tatatctcc ggcaaacctga acaaggacca 960
 agtctgttct gcctacagct ctgcttcctc atagctgctt tccagaacgt gactcttgca 1020
 aattatcaag aaaggggaac taatctaagg gatccagatc aaacagcctc atgaagactt 1080
 attttatgtt tctaataaaa agatagaagt tttcagaaaa gccctgctac acagaggatc 1140
 agagcagggg tgggcctgct gggctgcagc tgggattctg agcatccttt cccggaggca 1200
 cggaaagtga gtgagtgagc ccagtgagga agaagttgaa gctttgatat gagtaaacaa 1260

gtatctctac ctgaaatgat taaagactgg accaaagagc atgtgaaaa atgggtaaat 1320
 gaagacctta agattaafga gcaatcggg caaattctgc tcagtgaaga agtaacagga 1380
 ttagtctctg aggaattaac tgagaaggac ctgttagaaa tggggctacc atggggtcca 1440
 gcacttttga taaaacgttc atacaacaaa ttgaatagta agtccctga aagtgacaat 1500
 catgatccgg gacaattaga taattcaaaa cgtccaaaa cagaacacca gaaaaatcca 1560
 aaacacacca aaaaggaaga agaaaattca atgtcatcta atattgatta tgatccaga 1620

gagatcagag atatcaaaca agaagaatca attcctatga aagaaaatgt gttagatgaa 1680

gtagcaaatg ctaaacacaa gaaaaagggt aagctaaaac ctgaacaatt gacttgtatg 1740

ccatacctt ttgatcagtt ccatgacagc catcgctaca tagaacatta tactctacaa 1800

cctgaaacag gagcactcaa tctcattgat ccaatacatg agttcaaagc tctcacaac 1860

acagaaacag ccacggaagt ggacattaag atgaaattca gcaatgaagt cttccgattt 1920

gcatcagctt gtatgaattc acgcaccaat ggcacatcc attttggagt caaggacaaa 1980

ccccatggag aaattgttgg tgtgaaaatc accagtaagg ctgccttcat tgaccacttc 2040

aatgtaatga tcaaaaagta ttttgaagaa agtgagatca atgaagccaa gaagtgtatt 2100

cgggagccaa ggtttgtgga agtccttctg cagaacaata caccatctga cagatttgtc 2160

attgaagttg atactattcc aaaacactct atatgtaatg ataagtattt ctacattcag 2220

atgcaaattht gtaagataa aatattgaaa caaaacaaa atctttcact gtttgaaga 2280

gaaggggcta gctctagga tctctggcc aattccaagc aacgggatgt agatttcaag 2340

gcatttttac aaaatthaaa gtcactggta gcatctagaa aagaggctga agaagagtat 2400

ggaatgaagg caatgaagaa ggagagtga ggactaaagc tggttaaact tctcatagga 2460

aaccgagact cactggataa ttcatactat gactggtaca ttcttgaac aaataaatgc 2520

catccaaacc aaataaagca cttagatttt ttaaaagaaa ttaaatggtt tgctgtgttg 2580

gagtttgatc ctgaatctat gatcaatgga gtggtcaaag cttacaaaga aagtcgggtg 2640

gcaaacttc actttccaaa tcaatatgaa gacaagacaa ctaacatgtg ggagaagatt 2700

tctactctta atctttacca acagcccagc tggattttct gcaacggcag atcagacctg 2760

aaaagcgaga catataaacc tctagaacca catttatggc agagagaaag agcttcagaa 2820

gtcagaaaac taatthtatt tctcacagat gaaaatataa tgacaagagg aaaatthttg 2880

gtagtthttc tathactctc ttcagtggaa agcccaggag atccactcat tgaaactttc 2940

tgggctttct atcaagctct caaaggaatg gaaaatatgt tgtgtatctc tgtaactca 3000

catatthtate aacgatggaa agatctacta caaacaagaa tgaagatgga agatgaacta 3060

acaaaccaca gtatthccac thtaaatata gaactggtaa acagcactat cctthaaacta 3120

aaatcggatga ctcggtcatc aagaaggttt ttgcccggcc gtggatcttc ttcagttatc 3180

ctagagaaaa agaagagga tgtcttgact gcactggaaa tctctgtga aatgagtgt 3240

acagagacag acatcgagaa agacaaatct aaattcctgg agthtaagaa atcaaaagaa 3300

gaacacttht atcgaggigg caaagtatcc tggtggaact tctatthttc tctgaaaac 3360

tattcttcag attttgtaa aaggacagt tatgaaaagc ttaaagattt aataactgc 3420
 tggcagagt ctctaaacc aatattgca aaaatcatca atctttatca tcatccaggc 3480
 tgtggaggta ccactggc tatgcatgtt ctctgggact taaagaaaaa cttcagatgt 3540
 gctgtgttaa aaaacaagac aactgatttt gcagaaattg cagagcaagt gatcaatctg 3600
 gtcacctata gggcaaagag ccatcaggat tacattctctg tgcttctcct tgtggatgat 3660
 tttgaagaac aagaaaatgt ctactttcta caaaatgcca tccattccgt tttagcagaa 3720
 aaggatttgc gatatgaaaa aacattggta attatcttaa actgcatgag atcccggaat 3780

ccagatgaaa gtgcaaaatt ggcagacagt attgcactaa attaccaact ttcttccaag 3840
 gaacaaagag cttttggc caaactgaag gaaattgaaa agcagcacia gaactgtgaa 3900
 aacttttatt ccttcatgat catgaaaagc aattttgatg aaacatatat agaaaatgta 3960
 gtcaggaata tctaaaagg acaggatgtt gacagcaagg aagcacaact ctttcttctc 4020
 ctggctttac tcagctctta tgttactgac tctacaattt cagtttcaca gtgtgaaata 4080
 tttttgggaa tcatatacac tagtacacc tggaacctg aaagcttaga agacaagatg 4140
 ggaacttatt ctacacttct aataaaaaca gaagttgcag aatatgggag atacacaggt 4200

gtgcgtatca ttaccctct gattgccctg tactgtctaa aagaactgga aagaagctat 4260
 cacttggata aatgtcaaat tgcatggaat atattagaag agaatttatt ctatgattct 4320
 ggaataggaa gagacaaatt tcaacatgat gttcaaacct tctgcttac aagacagcgc 4380
 aaggtgatg gagatgaaac agacactctg ttttcccat taatggaagc tttacagaat 4440
 aaagacattg aaaaggtctt gagtgcagga agtagacgat tcccacaaa tgcattcatt 4500
 tgtcaagcct tagcaagaca tttctacatt aaagagaagg actttaacac agctctggac 4560
 tgggcacgtc aggccaaaat gaaagcacct aaaaattcct atatttcaga tacactaggt 4620

caagtctaca aaagtgaat caaatggtgg ttggatggga acaaaaactg taggagcatt 4680
 actgttaatg acctaacaca tctctagaa gctgcgaaa aagcctcaag agctttcaaa 4740
 gaatcccaaa ggcaactga tagtaaaaac tatgaaaccg agaactggc accacagaag 4800
 tcccagagac gatatgacat gtataacaca gcttgtttct tgggtgaaat agaagtgggt 4860
 ctttacta tccagattct tcagctcact cccttttcc acaaagaaaa tgaattatcc 4920
 aaaaaacata tgggtcaatt tttatcagga aagtggacca ttctctga tcccagaat 4980
 gaatgttatt tggtcttag caagttcaca tcccacetaa aaaatttaca atcagatctg 5040

aaaagtgct ttacttttt tattgattat atggttcttc tgaaaatgag gtatacccaa 5100
 aaagaaattg cagaaatcat gttaagcaag aaagtcagtc gttgtttcag gaaatacaca 5160
 gaacttttct gtcatttga tccatgtcta ttacaaagta aagagatca attactccag 5220

gaggagaatt gcaggaaaa gctagaagct ctgagagcag ataggtttgc tggactcttg 5280
 gaatacttta atccaaacta caaagatgct accacatgg aaagtatagt gaatgaatat 5340
 gccttcctac tgcagcaaaa ctcaaaaaag cccatgacaa atgagaaaaca aaattccatt 5400
 ttggccaaca ttattctgag ttgtctaaag cccaactcca agttaattca accacttacc 5460

acgctaaaaa aacaactccg agaggtcttg caattttag gactaagtca tcaatatcca 5520
 ggtccttatt tcttggcctg cctcctgttc tggccagaaa atcaagagct agatcaagat 5580
 tccaaactaa tagaaaagta tgtttcatcc ttaaatagat ccttcagggg acagtacaag 5640
 cgcattgtca ggtccaagca ggcaagcaca cttttctatc tgggcaaaag gaagggtcta 5700
 aacagtattg ttcaacaagg caaaatagag cagtactttg ataaagcaca aaatacaaat 5760
 tccctctggc acagtgggga tgtgtggaaa aaaaatgaag tcaaagacct cctgcgtcgt 5820
 ctaactggtc aggctgaagg caagctaatc tctgtagaat atggaacaga ggaaaaaata 5880

aaaataccag taatatctgt ttattcaggt ccaactcagaa gtggtaggaa catagaaaga 5940
 gtgtctttct acctaggatt ttccattgaa ggcctctctg catatgatat agaagtaatt 6000
 taagacaata catcacctgt agttcaataa cgtttattha tatctttatg attttattct 6060
 ctctctctat tctcatggca ctttcataac attatggcta acctctaatt acagattttg 6120
 cttttgcctc cctgaatgaa ttacaagcct ttttaagata tgaaatatgc ctaccgcag 6180
 agcttggcac aaagtggagt caatctttta atgttttaaa tatgcatttt cagactcaaa 6240
 taattaagaa gtttcattga tatccactgg tcacatcata actgtctata gggcaataaa 6300

atctgtgta aactcaatig cttttataag ttttctaata tatttcttca ctgtgacagc 6360
 aaagatttaa ataagatgaa tgtaaaagag aaagcttatt ggactcaaac ccacagatcc 6420
 acaccagagt tctatttacc tcatcttggf atcaataaaa acttatgtgg aaggtaata 6480
 tattgttccc catccaccac ataacactct cccaacaca cacacacaca cacacacaca 6540
 cacacacaca cacacacact ccttgtacc cttgccttc tccagctca ttgctccagg 6600
 agagagaaga gttcaaaaa taaagtaatc ataaacttga actctctcca ttctcttggt 6660
 cccatttaca ggtgaatctc ttctttaag ccatttttgt ctctgtgaa tacagcctta 6720

tctccactg tttcttagat cccatctccc ctggcttatt tttccattc attaccctct 6780
 ttgttccctt tactttcaa cctgtgctat atacatgctg ttctctctgt tgagattgcc 6840
 ttatttccat ctaacattct ctctctgct attctgattt gtcattcaca actgatttca 6900
 agagtcacct tcaccaggaa gtcttcttg accacatca ttctgcctg attagagggc 6960
 ttctcatgg taatatgtg tctcaagttt tcagtgtcaa ggaatgcat cccagaagct 7020
 cattctcaga tgcacaacag ccagaacagf ctcaagcagc attctagagc ttggaattta 7080

agaactacgc attgcctata aagtgaaca taggctaata tagattaaat tgaatattga 7140

ataaaaaata tatttattta tccaca 7166

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR1 of an antibody that binds IFN-I

<400> 11

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HCDR2 of an antibody that binds IFN-I

<400> 12

Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asp Thr

1 5

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> HCDR3 of an antibody that binds IFN-I

<400> 13

Ala Arg His Pro Gly Leu Asn Trp Ala Pro Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR1 of an antibody that binds IFN-I

<400> 14

Gln Ser Ile Asp Asn Ser Tyr

1 5
 <210> 15
 <211> 172
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 15
 Cys Asp Leu Pro Gln Asn His Gly Leu Leu Ser Arg Asn Thr Leu Val

1 5 10 15
 Leu Leu His Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Leu Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Arg Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Met Val Lys Gly Ser Gln Leu
 35 40 45
 Gln Lys Ala His Val Met Ser Val Leu His Glu Met Leu Gln Gln Ile
 50 55 60
 Phe Ser Leu Phe His Thr Glu Arg Ser Ser Ala Ala Trp Asn Met Thr

65 70 75 80
 Leu Leu Asp Gln Leu His Thr Gly Leu His Gln Gln Leu Gln His Leu
 85 90 95
 Glu Thr Cys Leu Leu Gln Val Val Gly Glu Gly Glu Ser Ala Gly Ala
 100 105 110
 Ile Ser Ser Pro Ala Leu Thr Leu Arg Arg Tyr Phe Gln Gly Ile Arg
 115 120 125
 Val Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Asp Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140
 Arg Met Glu Ile Met Lys Ser Leu Phe Leu Ser Thr Asn Met Gln Glu
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Ser Lys Asp Arg Asp Leu Gly Ser Ser
 165 170

<210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> LCDR3 of an antibody that binds IFN-I

<400> 16

Gln Gln Gly Tyr Asp Phe Pro Leu Thr

1 5

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH of an antibody that binds IFN-I

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Pro Gly Leu Asn Trp Ala Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL of an antibody that binds IFN-I

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asp Phe Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

 100 105
 <210> 19
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> HC of an antibody that binds IFN-I
 <400> 19

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

 Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Pro Gly Leu Asn Trp Ala Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys
 450

<210> 20

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC of an antibody that binds IFN-I

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Asn Ser
 20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asp Phe Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Phe Phe Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala Ile Thr

1 5

<210> 27

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 28

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 29
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 29

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Asp Ile Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 30
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

