



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

**(21) PI 0808150-6 A2**



\* B R P I 0 8 0 8 1 5 0 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 28/02/2008  
(43) Data da Publicação: 01/07/2014  
(RPI 2269)

(51) *Int.Cl.:*  
G01N 33/569

**(54) Título:** MÉTODOS E ALVOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DESTINADOS A REGULAR A INFECÇÃO POR RINOVÍRUS

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 28/02/2007 US 60/903,989

**(73) Titular(es):** The Procter & Gamble Company

**(72) Inventor(es):** Amy Ann Walanski, Begonia Y. Ho, Cynthia E. Francis, Jeffrey Warren Clymer, Mary Lynn Jump

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT IB2008050732 de 28/02/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/104953de  
04/09/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS E ALVOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DESTINADOS A REGULAR A INFECÇÃO POR RINOVÍRUS**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a métodos para identificação de alvos no âmbito de genes, proteínas, reguladores de expressão, receptores, receptores de produtos de proteína e compostos, com a finalidade de regular, diagnosticar e monitorar uma infecção por rinovírus.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Os sintomas do resfriado comum são predominantemente causados por 200 vírus diferentes, sendo que os rinovírus respondem por aproximadamente 30 a 50% dos resfriados. Eles também são os patógenos mais prevalentes associados a exacerbações agudas de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Os mecanismos pelos quais o rinovírus gati-  
15 lho desencadeia ou exacerba as doenças das vias aéreas ainda precisam, entretanto, ser completamente elucidados.

As infecções por resfriado comum são tão amplamente distribuídas que se estima que adultos possam sofrer de 2 a 3 resfriados/anos, enquanto crianças podem sofrer de 5 a 7 resfriados/ano. Nos EUA, 50% das  
20 visitas a consultórios médicos são a respeito de enfermidades respiratórias. Os resfriados são responsáveis por 50% das ausências de curto prazo no trabalho e na escola. A média de duração de um resfriado é de 7 a 10 dias. O tratamento eficaz para diminuir a gravidade dos sintomas, encurtar a duração de um resfriado e diminuir a incidência de resfriados tem se mostrado  
25 um objetivo difícil de se alcançar. Os tratamentos para resfriado comercialmente disponíveis são eficazes contra alguns sintomas de resfriado, mas não contra outros.

Os rinovírus (RV) são vírus pequenos, não-envelopados, contendo RNA de filamento positivo, que pertencem à família Picornavírus. O  
30 RV pode ser transmitido por aerossol ou por contato direto. A infecção por rinovírus é uma das principais causas do resfriado comum e, ainda assim, tem-se uma compreensão limitada quanto à mecânica pela qual a infecção

leva à enfermidade.

O sítio primário de inoculação é a mucosa nasal. O RV entra no corpo através do nariz, mediante a fixação ao epitélio respiratório, e se espalha localmente, deslocando-se até a faringe nasal. A maioria das cepas de RV entra nas células epiteliais por meio da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), o receptor para RV humano. O RV também usa a ICAM-1 para a subsequente descapsidação viral durante a invasão da célula. Uma vez dentro da célula tem início o processo de replicação viral, e a liberação viral ocorre dentro de 8 a 10 horas. O RV é liberado em grandes quantidades, com a presença de até 1 milhão de vírions infecciosos por mililitro de lavagem nasal. A liberação viral pode ocorrer alguns dias antes do reconhecimento dos sintomas de resfriado pelo paciente, atingindo um pico nos dias 2 a 7 da enfermidade, e podendo durar por um período de até 3 a 4 semanas.

A patogênese do resfriado comum é complexa. Determinou-se que células epiteliais de vias aéreas humanas cultivadas respondem à infecção com rinovírus humano mediante a geração de várias moléculas pró-inflamatórias e de defesa do hospedeiro, as quais poderiam desempenhar um papel na patogênese da doença. Portanto, o consenso dos especialistas é de que a resposta do hospedeiro, não o vírus, causa a maioria dos sintomas do resfriado comum. Essa relação entre mediadores inflamatórios e sintomas de resfriado tem sido estudada com um certo nível de detalhamento. Os sintomas de resfriado resultam da ação de múltiplas rotas inflamatórias. Uma resposta inflamatória local ao vírus no trato respiratório pode levar à descarga nasal, congestão nasal, espirros e irritação na garganta. Não ocorrem danos ao epitélio nasal, e a inflamação é mediada pela produção de citocinas e outros mediadores. A geração dessa mistura complexa de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ocorrer em um período tão curto como de 3 a 8 horas após a infecção. Ao longo do tempo, os níveis de citocina aumentam e diminuem durante o desenvolvimento dos sintomas de resfriado. Os tratamentos para resfriado cuja abordagem tem por base uma única molécula não bloqueiam todas essas rotas, oferecendo um alívio apenas parcial. Essa é uma área na qual os produtos podem ser usados pa-

ra influenciar a geração de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, os sintomas de resfriado.

Em redor dos dias de 3 a 5 da enfermidade, a descarga nasal pode se tornar mucopurulenta devido à presença de leucócitos polimorfonucleares que migraram ao local de infecção em resposta a quimiotáticos como a interleucina-8. O transporte mucociliar nasal fica marcadamente reduzido durante a enfermidade, e pode permanecer prejudicado durante semanas. Tanto a imunoglobulina secretória do tipo A como os anticorpos séricos estão envolvidos na resolução da enfermidade e na proteção contra a reinfecção.

Dessa forma, existe uma necessidade contínua pela identificação de reguladores dos processos de resfriados. Entretanto, um problema associado à identificação dos compostos para uso no tratamento de resfriados tem sido a falta de bons alvos para triagem, bem como de métodos de triagem para a identificação desses compostos. Os campos da genômica e da bioinformática, que vêm avançando rapidamente, oferecem agora a possibilidade de uma avaliação muito mais abrangente, a qual produz uma compreensão mais profunda quanto aos processos fundamentais associados a essa enfermidade.

## 20 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão codificados por genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar se o dito composto se liga ao alvo, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que se ligam ao alvo.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a iden-

tificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas identificadas na Tabela II e codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão identificados na Tabela II para genes da Tabela I, receptores de proteínas identificados na Tabela II e codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas identificados na Tabela II e codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos de proteínas identificados na Tabela II para genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar se o dito composto se liga ao alvo, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que se ligam ao alvo.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com um sistema modelo para infecção por rinovírus contendo um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar, também, se o composto regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas identificadas na Tabela II codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão identificados na Tabela II para genes

da Tabela I, receptores de proteínas identificados na Tabela II codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas identificados na Tabela II codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos de proteínas identificados na Tabela II de genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar se o composto se liga ao alvo, determinar, também, se o composto regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

10 A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com um sistema modelo para infecção por rinovírus contendo um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar, também, se o composto regula a resposta à infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a resposta à infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

25 A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína codificada pelos genes da Tabela I e identificada na Tabela II, determinar e comparar o nível de atividade da proteína na população de células colocada em contato com o composto ao nível de atividade da proteína na população de células não colocada em contato com o composto, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos

que modulam a atividade da proteína na população de células colocada em contato com o composto, em comparação à atividade na população de células que é colocada em contato com o composto.

5 A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína identificada na Tabela I, determinar e comparar o nível de atividade da proteína na população de células colocada em contato com o composto ao nível de atividade da proteína na população de células não colocada em contato com o composto, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a atividade da proteína na população de células colocada em contato com o composto, em comparação à atividade na população de células não colocada em contato com o composto.

10

15

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína codificada por genes da Tabela I identificada na Tabela II, determinar e comparar o nível de expressão da proteína na população de células colocada em contato com o composto ao nível de expressão da proteína na população de células não colocada em contato com o composto, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a expressão da proteína na população de células colocada em contato com o composto, em comparação à expressão da proteína na população de células não colocada em contato com o composto.

20

25

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína identificada na Tabela I, determinar e comparar o nível de expressão da proteína

30

na população de células colocada em contato com o composto ao nível de expressão da proteína na população de células não colocada em contato com o composto, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a expressão da proteína na população de células colocada em contato com o composto, em comparação à expressão da proteína na população de células não colocada em contato com o composto.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando um gene identificado na Tabela I, determinar e comparar o nível de expressão do gene na população de células colocada em contato com o composto ao nível de expressão do gene na população de células não colocada em contato com o composto, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a expressão do gene na população de células colocada em contato com o composto, em comparação à expressão do gene na população de células não colocada em contato com o composto.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para diagnóstico de uma infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: determinar, em uma amostra biológica, um perfil de expressão para um ou mais alvos selecionados do grupo envolvido em infecção por rinovírus, identificado nas Tabelas I e II, ou medir o nível de expressão ou de atividade de uma ou mais proteínas envolvidas na regulação da infecção por rinovírus, identificadas na Tabela II em uma amostra biológica, comparar níveis de expressão de um ou mais alvos identificados em uma amostra biológica aos níveis de expressão de um ou mais alvos obtidos de uma amostra ou base de dados de controle, ou comparar níveis de expressão ou perfil de atividade das proteínas a partir da amostra a níveis de expressão ou perfil de atividade das proteínas obtidas a partir de uma amostra de controle ou de uma base de dados, sendo que um desvio significativo dos níveis de controle é indicativo do desenvolvimento de sintomas na infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para diagnóstico de uma infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: preparar um perfil de expressão genética para um ou mais genes envolvidos na infecção por rinovírus, identificados na Tabela I, ou medir o nível de expressão ou a atividade de uma ou mais proteínas envolvidas na regulação da infecção por rinovírus, identificadas na Tabela I, em uma amostra biológica, comparar níveis de expressão dos genes obtidos da amostra aos níveis de expressão dos genes obtidos de uma amostra de controle ou base de dados, ou comparar níveis de expressão ou de atividade das proteínas obtidas da amostra aos níveis de expressão ou atividade das proteínas obtidas de uma amostra de controle ou de um base de dados, sendo que um desvio significativo dos níveis de controle é indicativo do desenvolvimento de sintomas na infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para monitoramento da progressão de uma infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: (a) determinar um perfil de expressão genética para um ou mais genes envolvidos na regulação da infecção por rinovírus, identificados na Tabela I em uma amostra biológica, ou preparar um perfil de expressão de proteína, ou um perfil de atividade de proteína de uma ou mais proteínas envolvidas na regulação da infecção por rinovírus, identificadas na Tabela I em uma amostra biológica obtida a partir de um sistema modelo adequado para infecção por rinovírus; (b) preparar um perfil de expressão ou de atividade similar, como na etapa (a), depois de transcorrido um tempo adequado após o regime terapêutico, repetir a etapa (b) durante o curso da terapia, e avaliar os dados para monitorar a progressão da infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para monitoramento da progressão de uma infecção por rinovírus, sendo que o dito método compreende: (a) preparar um perfil de expressão genética para um ou mais genes envolvidos na regulação da infecção por rinovírus, identificados na Tabela I em uma amostra biológica, ou preparar um perfil de expressão de proteína, ou um perfil de atividade de proteína de uma ou mais proteínas

envolvidas na regulação da infecção por rinovírus, identificadas na Tabela I a partir de um sistema modelo adequado para infecção por rinovírus; (b) administrar ao indivíduo um regime terapêutico; (c) preparar um perfil de expressão ou de atividade similar de acordo com a etapa (a), depois de transcorrido um tempo adequado após o regime terapêutico; (d) comparar os perfis antes da intervenção com os perfis após a intervenção, repetir as etapas (b), (c) e (d) durante o curso da terapia, e avaliar os dados para monitorar a progressão da infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para monitorar o tratamento ou a progressão de uma enfermidade em um paciente com desenvolvimento de sintomas na infecção por rinovírus, compreendendo as etapas de: (a) determinar um perfil de expressão genética para um ou mais genes envolvidos na regulação da infecção por rinovírus, identificados na Tabela I em uma amostra biológica, ou preparar um perfil de expressão de proteína, ou um perfil de atividade de proteína, de uma ou mais proteínas envolvidas na regulação da infecção por rinovírus identificadas na Tabela I em uma amostra biológica obtida de um indivíduo; (b) administrar ao indivíduo um regime terapêutico; (c) preparar um perfil de expressão ou de atividade similar, como na etapa (a), a partir de uma amostra biológica obtida do indivíduo depois de transcorrido um tempo adequado após o regime terapêutico; (d) comparar os perfis antes da terapia com os perfis após a terapia, repetir as etapas (b), (c) e (d) durante o curso do tratamento ou do transtorno, e avaliar os dados para monitor a eficácia do tratamento ou a progressão da enfermidade.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para monitorar o tratamento ou a progressão de uma enfermidade em um paciente com desenvolvimento de sintomas na infecção por rinovírus, compreendendo as etapas de: (a) preparar um perfil de expressão genética para um ou mais genes envolvidos na regulação da infecção por rinovírus, identificados na Tabela I, ou preparar um perfil de expressão de proteína, ou um perfil de atividade de proteína, de uma ou mais proteínas envolvidas na regulação da infecção por rinovírus, identificadas na Tabela II a partir de um indivíduo; (b)

administrar ao indivíduo um regime terapêutico; (c) preparar um perfil de expressão ou de atividade similar, como na etapa (a), a partir de uma amostra de células ou tecido obtida do indivíduo depois de transcorrido um tempo adequado após o regime terapêutico; (d) comparar os perfis antes da terapia com os perfis após a terapia, repetir as etapas (b), (c) e (d) durante o curso do tratamento ou do transtorno, e avaliar os dados para monitor a eficácia do tratamento ou a progressão da enfermidade.

A presente invenção refere-se, ainda, a uma composição medicinal, a qual compreende: uma quantidade segura e eficaz de pelo menos um composto identificado pelo método de colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I e combinações dos mesmos, determinar se o composto se liga ao alvo, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que se ligam ao alvo, e um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção refere-se, ainda, a uma composição medicinal que compreende uma quantidade segura e eficaz de um agonista ou de um antagonista de uma proteína envolvida na regulação da infecção por rinovírus, identificada na Tabela I, e um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para regulação da infecção por rinovírus em um indivíduo no qual é desejável essa regulação, compreendendo: identificar um indivíduo no qual seja desejável a regulação da infecção por rinovírus, e administrar ao dito indivíduo uma quantidade segura e eficaz do composto identificado pelo método de: colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas

codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I e combinações dos mesmos, determinar se o composto se liga ao alvo, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que se ligam ao alvo; ou pelo método de: colocar pelo menos um composto em contato com um sistema modelo para infecção por rinovírus contendo um alvo selecionado do grupo consistindo em genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I, e combinações dos mesmos, determinar ainda se o composto regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus, e identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

A presente invenção refere-se, ainda, a um método para regulação da infecção por rinovírus em um indivíduo no qual essa regulação é desejável, compreendendo: identificar um indivíduo no qual a regulação da infecção por rinovírus seja desejável, e administrar ao mesmo uma quantidade segura e eficaz de um composto que é um agonista, um antagonista, um ativador ou um inibidor de uma proteína, dentre as proteínas codificadas pelos genes identificados na Tabela I.

Alguns exemplos não-limitadores de proteínas, reguladores de expressão, produtos de proteínas e receptores de proteínas que podem ser codificados pelos genes identificados na Tabela I são identificados na Tabela II.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

### Moléculas da invenção

A invenção compreende várias moléculas: genes que são DNA, transcrições que são RNA, ácidos nucleicos que regulam sua expressão, como moléculas antissenso, siRNAs, micro RNAs, moléculas que podem ser usadas para detectá-las, como sondas de DNA ou RNA, iniciadores que po-

dem ser usados para identificar e isolar genes relacionados, e proteínas e polipeptídeos, bem como compostos que os inibem ou ativam.

5 Dessa forma, o termo "molécula" é usado no presente documento para descrever todas ou algumas das entidades da invenção. O mesmo deve ser interpretado no contexto em que estiver sendo usado.

10 Muitas funções biológicas são realizadas mediante a alteração da expressão de vários genes, por meio de controles transcricionais (por exemplo pelo controle da iniciação, provisão de precursores de RNA, processamento de RNA) ou traducionais. Por exemplo, processos biológicos fundamentais como ciclo celular, diferenciação celular e morte celular são frequentemente caracterizados pelas variações nos níveis de expressão de grupos de genes e de seus produtos traducionais.

15 As alterações na expressão de genes podem, também, estar associadas à patogênese. Por exemplo, a falta de expressão suficiente por parte de genes supressores tumorais funcionais, ou a expressão excessiva de oncogenes/proto-oncogenes, poderia levar a tumorigênese ou proliferação hiperplásica de células. Dessa forma, alterações nos níveis de expressão de genes ou famílias de genes específicos podem servir como alerta para a presença e a progressão de várias doenças.

20 O monitoramento das alterações na expressão de genes pode, também, oferecer determinadas vantagens durante a triagem de medicamentos. Frequentemente, medicamentos são triados quanto à sua capacidade para interagir com um alvo principal, sem se considerar outros efeitos que os mesmos tenham sobre as células. Frequentemente, esses outros  
25 efeitos causam toxicidade ao mamífero como um todo, o que impede o uso do medicamento em potencial.

30 Os presentes inventores examinaram vários modelos de infecção por rinovírus para identificar as alterações globais na expressão de genes durante uma infecção por rinovírus. Essas alterações globais na expressão de genes, também mencionadas como perfis de expressão, podem oferecer alvos inovadores para o tratamento de uma infecção por rinovírus. As mesmas também podem oferecer marcadores úteis para uso diagnóstico,

bem como marcadores que podem ser usados para monitorar estados doentes, progressão de doenças, toxicidade, eficácia do medicamento e metabolismo do medicamento.

Os perfis de expressão podem ser usados para identificar genes que são expressos diferencialmente sob diferentes condições. Além disso, a presente invenção pode ser usada para identificar famílias de genes que são expressas diferencialmente. Para uso na presente invenção, o termo "famílias de genes" inclui, porém não se limita a, genes específicos identificados por números de acesso na presente invenção, bem como sequências relacionadas. As sequências relacionadas podem ser, por exemplo, sequências que têm um alto grau de homologia de sequência com uma sequência identificada, seja no nível de nucleotídeo ou no nível de aminoácido. Um alto grau de homologia de sequência é visto como estando em pelo menos cerca de 65% de igualdade de sequência no nível de nucleotídeo, de preferência pelo menos cerca de 80%, com mais preferência pelo menos cerca de 85%, com mais preferência pelo menos cerca de 90%, com mais preferência pelo menos cerca de 95% ou, com mais preferência, pelo menos cerca de 98% ou mais de igualdade de sequência com uma sequência identificada. Em relação à identidade de aminoácidos, um alto grau de homologia é visto como estando em pelo menos cerca de 50% de igualdade de sequência, com mais preferência ao menos cerca de 75%, com mais preferência ao menos cerca de 85%, com mais preferência ao menos cerca de 95% ou, com mais preferência, pelo menos cerca de 98% ou mais de igualdade de sequência com uma sequência identificada. São conhecidos métodos, na técnica, para determinação de homologias e identidades entre várias sequências, algumas das quais são descritas mais adiante. Em particular, as sequências relacionadas incluem homólogos e ortólogos de diferentes organismos. Por exemplo, se um gene identificado fosse de um mamífero não-humano, a família do gene abrangeria genes homólogos de outros vertebrados ou mamíferos, inclusive seres humanos. Se o gene identificado fosse um gene humano, a família do gene abrangeria o gene homólogo proveniente de diferentes organismos. Os versados na técnica compreenderão que um gene homólogo

pode ter um comprimento diferente e pode compreender regiões com quantidades diferentes de igualdade de sequência em relação a uma sequência especificamente identificada.

O versado na técnica reconhecerá, também, que genes e proteínas provenientes de espécies além daquelas mencionadas na listagem de sequências, particularmente espécies de vertebrados, poderiam ser úteis à presente invenção. Essas espécies incluem, mas não se limitam a, ratos, porquinhos-da-índia, coelhos, cães, porcos, cabras, vacas, macacos, chimpanzés, ovelha, hamsters e peixe paulistinha. O versado na técnica reconhecerá, ainda, que através do uso de sondas das sequências de espécies conhecidas, as sequências de cDNA ou genômicas homólogas à sequência conhecida poderiam ser obtidas a partir de espécies iguais ou diferentes por métodos de clonagem conhecidos. Esses homólogos e ortólogos são contemplados como sendo úteis como genes e proteínas da invenção.

Por "variantes" entende-se sequências similares. Por exemplo, variantes conservadoras podem incluir as sequências que, devido à degenerescência do código genético, codificam a sequência de aminoácidos de um dos polipeptídeos da invenção. Variantes alélicas de ocorrência natural e variantes juncionais podem ser identificadas com o uso de técnicas conhecidas, por exemplo, com reação em cadeia de polimerase (PCR), análise de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e técnicas de hibridização. De modo a isolar os ortólogos e homólogos, geralmente são usadas condições estritas de hibridização, ditadas pela sequência específica, pelo comprimento da sequência, teor de guanina + citosina (GC) e outros parâmetros. Sequências de nucleotídeos variantes incluem, também, sequências de nucleotídeos derivadas sinteticamente, por exemplo, derivadas pelo uso de mutagenese sítio-dirigida. As variantes podem conter sequências adicionais de locus genômicos por si sós ou em combinação com outras sequências.

As moléculas da invenção incluem, também, proteínas truncadas e/ou mutantes nas quais as regiões da proteína do receptor não necessárias à união ou sinalização do ligante foram removidas ou modificadas. Similarmente, estas podem sofrer mutações para modificar suas ligações de

ligante ou atividades de sinalização. Tais mutações podem envolver mutações não-conservativas, supressões ou adições de aminoácidos ou domínios de proteína. As proteínas variantes podem ou não reter a atividade biológica. Tais variantes podem resultar de, por exemplo, polimorfismo genético ou de manipulação humana.

Fragmentos e variantes de genes e proteínas da invenção também são abrangidos pela presente invenção. "Fragmento" é uma porção da sequência de proteínas ou nucleotídeos. Os fragmentos podem reter a atividade biológica da proteína nativa. Os fragmentos de uma sequência de nucleotídeos são também úteis como sondas e iniciadores de hibridização ou para regular a expressão de um gene, por exemplo, RNA antissenso, siRNA ou micro RNA. Uma porção biologicamente ativa pode ser preparada isolando-se uma porção de uma sequência de nucleotídeo, expressando-se a porção isolada (por exemplo, mediante expressão recombinante), e avaliando a atividade da proteína codificada.

Também são contempladas as fusões de uma proteína ou de um fragmento de proteína a um polipeptídeo diferente. Usando métodos conhecidos, o versado na técnica seria capaz de produzir proteínas de fusão que, embora sejam diferentes da forma nativa, seriam úteis. Por exemplo, o parceiro de fusão pode ser um sinal (ou líder) da sequência de polipeptídeo que direciona cotraducional ou pós-traducionalmente a transferência da proteína de seu local de síntese para outro local (por exemplo, o líder do fator de levedura  $\alpha$ ). Alternativamente, pode ser adicionado para facilitar a purificação ou identificação da proteína da invenção (por exemplo, poli-His, peptídeo Flag ou proteínas fluorescentes).

As moléculas da invenção podem ser preparadas mediante o uso de diversos métodos incluindo, mas não se limitando a, clonagem, clonagem à base de PCR, mutagênese sítio-dirigida, mutagênese, embaralhamento de DNA e alterações de sequências de nucleotídeo conhecidas na técnica. Vide, por exemplo, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª Edição, de Sambrook, Fritsch e Maniatis (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, "Current Protocols in Molecular Biology", de Ausubel et al., (1996)

e suas atualizações, John Wiley and Sons, "Methods in Molecular Biology" (série), volumes 158 e 182, Humana Press, e "PCR Protocols: A guide to Methods and Applications", de Innis, Gelfand, Sninsky e White, 1990, Academic Press.

5                   As bibliotecas de polinucleotídeos recombinantes podem, também, ser geradas a partir de uma população de sequências relacionadas, compreendendo regiões que têm substancial igualdade de sequência, e podem ser recombinadas *in vitro* ou *in vivo*. Por exemplo, usando essa abordagem, os motivos de sequência que codificam um domínio de interesse podem ser passados entre um gene da invenção e outros genes conhecidos, para se obter um novo gene codificando uma proteína com uma propriedade alterada de interesse, por exemplo uma mutação negativa dominante (Ohba *et al.* (1998) *Mol. Cell. Biol.* 18:51199-51207, Matsumoto *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:14400-14406).

15                   A "porcentagem de identidade" ou "igualdade de sequência" pode ser determinada mediante o alinhamento de duas sequências ou subsequências sobre uma janela de comparação, sendo que a porção da sequência na janela de comparação pode, opcionalmente, compreender adições ou deleções (*isto é*, lacunas) em comparação à sequência de referência (que pode compreender adições ou deleções) para alinhamento ótimo das duas sequências. A porcentagem é calculada determinando-se o número de posições nas quais um resíduo idêntico (por exemplo, um base de ácido nucleico ou aminoácido) ocorre em ambas as sequências, dividindo-se o número de posições em igualdade pelo número total de posições na janela de comparação, e multiplicando-se o resultado por 100, para produzir a porcentagem de igualdade de sequência.

20                   A porcentagem de igualdade de sequência pode ser calculada pelo algoritmo de homologia local de Smith e Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2:482-485 (1981), ou pelo algoritmo de alinhamento de homologia de Needleman e Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443-445 (1970), seja manualmente ou por meio de implementações computadorizadas desses algoritmos (GAP & BESTFIT, GCG Wisconsin Software Package, Genetics Computer Group,

em vários BLASTs do NCBI (National Center for Biotechnology Information, ou Centro Nacional para Informação em Biotecnologia), NIH).

Um método preferencial para determinação da homologia ou da igualdade de sequências consiste na análise BLAST (Basic Local Alignment Search Tool, ou Ferramenta de busca para alinhamento local básico), usando-se o algoritmo empregado pelos programas blastp, blastn, blastx, tblastn e tblastx (Karlin *et al.* (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 2264-2268, e Altschul, (1993) J. Mol. Evol. 36, 290-300), os quais são feitos sob medida para a busca de similaridade entre sequências.

Conforme descrito na presente invenção, esses vários genes e proteínas, suas variantes alélicas e outras (por exemplo, variantes de splice), seus homólogos e ortólogos provenientes de outras espécies, bem como vários fragmentos e mutantes, podem exibir variações de sequência. O comprimento da sequência a ser comparado pode ser menor que o comprimento total da sequência.

Para uso na presente invenção, o termo "reguladores de expressão" refere-se, exceto onde indicado em contrário, a uma proteína, um DNA ou outra molécula que regule para mais ou para menos a expressão de genes.

Para uso na presente invenção, o termo "receptores" refere-se, exceto onde indicado em contrário, a um receptor da proteína codificada por genes na Tabela I (por exemplo, CCR5 é o receptor de CCL5).

Para uso na presente invenção, o termo "produto de proteína" refere-se, exceto onde indicado em contrário, a um produto gerado ou mobilizado por uma enzima de proteína codificada por genes na Tabela I (por exemplo, PGE2 é o "produto de proteína" da proteína COX codificada pelo gene PTGE2).

Para uso na presente invenção, o termo "receptor de produto de proteína" refere-se, exceto onde especificado em contrário, a receptores do produto de proteína definido acima (por exemplo, receptor EP2 para o produto de proteína PGE2)

Para uso na presente invenção, o termo "mamífero" significa um

ser humano, cão, gato, cavalo, vaca, ovelha, porco, coelho, porquinho-da-índia, hamster, gerbil, furão, mamíferos de zoológico, camundongos e similares.

5 Para uso na presente invenção, o termo "ligar" refere-se, exceto onde especificado em contrário, a uma interação seletiva com qualquer proteína ou com um complexo de duas ou mais proteínas, as quais podem incluir outras moléculas não-proteicas, a uma alteração no estado ou na atividade de uma célula ou de um organismo como resultado da percepção de um estímulo, a uma interação seletiva com qualquer ácido nucleico, ao desempenho de um papel na regulação da transcrição, à combinação com um  
10 mensageiro extracelular ou intracelular para iniciar uma alteração na atividade da célula, e à interação seletiva, frequentemente estequiométrica, entre uma molécula e um ou mais sítios específicos em outra molécula.

Linhagens de células, vetores, clonagem e expressão de moléculas recombinantes  
15

As moléculas da presente invenção podem ser preparadas para vários usos incluindo, mas não se limitando a: para purificar um produto de proteína ou de ácido nucleico, para gerar anticorpos, para usar como reagentes em ensaios de triagem, e para usar como composições farmacêuticas. Algumas modalidades podem ser realizadas mediante o uso de um gene isolado ou de uma proteína, enquanto outras modalidades podem requerer o uso de células que os expressem.  
20

Quando a fonte de moléculas é uma linhagem de células, as células podem expressar endogenamente a molécula, pode ter sido estimuladas a aumentar a expressão endógena, ou podem ter sido geneticamente elaboradas para expressar a molécula. A expressão de uma proteína de interesse pode ser determinada, por exemplo, pela detecção do polipeptídeo com um anticorpo adequado (por exemplo, Western blot), pelo uso de uma sonda de DNA para detectar o mRNA que codifica a proteína (por exemplo,  
25 Northern Blot ou várias técnicas baseadas em PCR), ou pela medição da ligação de um agente seletivo para o polipeptídeo de interesse (por exemplo, um ligante seletivo adequadamente rotulado).  
30

A presente invenção apresenta, ainda, moléculas recombinantes que contêm uma sequência de codificação, ou uma forma variante, de uma molécula da invenção. Em uma molécula de DNA recombinante, uma sequência de codificação de DNA está ligada de maneira funcional a outras  
5 sequências de DNA de interesse incluindo, mas não se limitando a, várias sequências de controle para integração, replicação, transcrição, expressão e modificação.

A escolha das sequências de vetor e de controle às quais uma sequência de genes da presente invenção estará ligada de maneira funcio-  
10 nal depende das propriedades funcionais desejadas (por exemplo, expressão de proteína, célula hospedeira a ser transformada). Um vetor da presente invenção pode ser capaz de dirigir a replicação ou a inserção no cromossomo hospedeiro e, de preferência, a expressão do gene.

Os elementos de controle que são usados para regular a ex-  
15 pressão de um gene são conhecidos na técnica e incluem, mas não se limitam a, promotores induzíveis ou constitutivos, sinais de secreção, intensificadores, sinais de terminação, sítios de ligação a ribossoma e outros elementos reguladores. *Idealmente, o promotor induzível é prontamente controlado, como apresentando resposta a um nutriente, ou um antibiótico.*

Em uma modalidade, o vetor que abriga uma molécula de ácido nucleico pode incluir um réplicon procariótico, *isto é*, uma sequência de DNA que tem a capacidade de comandar a replicação autônoma e a manutenção da molécula de DNA recombinante extracromossomicamente, em uma célula hospedeira procariótica, como uma célula hospedeira bacteriana. Além  
20 disso, os vetores que incluem um réplicon procariótico podem também incluir um gene cuja expressão confere uma característica detectável (por exemplo, resistência à ampicilina).

Os vetores podem, ainda, incluir um promotor procariótico ou bacteriófago, capaz de comandar a expressão (transcrição e tradução) das  
30 sequências de genes codificantes em uma célula hospedeira bacteriana, como *E. coli*. As sequências promotoras compatíveis com hospedeiros bacterianos podem ser obtidas em vetores plasmídeos contendo convenientes

sítios de restrição para inserção de uma sequência de DNA da presente invenção, por exemplo pCDNA1, pCDNA3.

Os vetores de expressão compatíveis com células eucarióticas também podem ser usados para formar uma molécula recombinante que  
5 contenha uma sequência de interesse. Os vetores comercialmente disponíveis frequentemente contêm réplicons e sequências de controle tanto procarióticos como eucarióticos, para uma fácil troca de procarióticos para células eucarióticas para células ES, para geração de células ou mamíferos transgênicos (por exemplo, a série pCDNA disponível junto à Invitrogen®).

10 Os vetores de expressão em célula eucariótica usados para construir as moléculas recombinantes da presente invenção podem, ainda, incluir um marcador selecionável que é eficaz em uma célula eucariótica (por exemplo, resistência à neomicina). Alternativamente, o marcador selecionável pode estar presente em um plasmídeo separado, sendo os dois vetores  
15 introduzidos por cotransfecção da célula hospedeira, e sendo os transfectantes selecionados mediante cultivo no medicamento adequado para o marcador selecionável. Os vetores podem conter, também, proteína de fusão ou sequências de etiqueta que facilitam a purificação ou a detecção da proteína expressa.

20 A presente invenção apresenta, ainda, células hospedeiras transformadas com uma molécula recombinante da invenção. A célula hospedeira pode ser um procariote, por exemplo uma bactéria, ou um eucariote, por exemplo células de leveduras, insetos ou vertebrados incluindo, mas não se limitando a, células de camundongo, macaco, rã, ser humano, rato, por-  
25 quinho-da-índia, coelho, cão, porco, cabra, vaca, chimpanzé, ovelha, hamster ou peixe paulistinha. As linhagens de células hospedeiras eucarióticas comumente usadas incluem, mas não se limitam a, células CHO, ATCC C-CL61, NIH-3T3, e células BHK. Em muitas instâncias, podem ser preferenciais as culturas de célula primária provenientes de mamíferos.

30 A transformação de células hospedeiras adequadas com uma molécula da presente invenção pode ser obtida mediante o uso de métodos conhecidos, que dependem do sistema hospedeiro empregado. Para a

transformação de células hospedeiras procarióticas, podem ser usados os métodos de eletroporação e tratamento por sal, enquanto para a transformação de células eucarióticas, podem ser usados os métodos de eletroporação, lipídios catiônicos ou tratamento por sal (consulte Sambrook et al. 5 (1989), acima). Também foram desenvolvidos vetores virais incluindo, mas não se limitando a, vetores retrovirais e adenovirais, que facilitam a transfecção de células primárias ou terminalmente diferenciadas. Também podem ser usadas outras técnicas que introduzem DNA em células, por exemplo lipossomas, partículas de ouro ou injeção direta do vetor de expressão do 10 DNA (sob a forma de um projétil) contendo o gene de interesse, em tecidos humanos.

As células corretamente transformadas podem ser clonadas para produzir clones estáveis. As células desses clones podem ser colhidas e lisadas, e seu conteúdo pode ser examinado quanto à presença das moléculas recombinantes mediante o uso de métodos conhecidos. 15

#### Amostras biológicas

Como ficará evidente ao versado na técnica, as amostras de ácido nucleico, que podem consistir em DNA e/ou RNA, usadas nos métodos e nos ensaios da presente invenção podem ser preparadas pelos métodos 20 disponíveis. Os métodos para isolar o mRNA total são conhecidos. Por exemplo, os métodos para isolamento e purificação de ácidos nucleicos são descritos com detalhes no Capítulo 3 de "Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization with Nucleic Acid Probes", de Tijssen (1993), Elsevier Press. Essas amostras incluem amostras de RNA, 25 mas podem também incluir cDNA sintetizado a partir de uma amostra de mRNA isolada a partir de uma célula ou tecido de interesse. Essas amostras incluem, também, DNA amplificado a partir do cDNA, e RNA transcrito a partir do DNA amplificado.

As amostras biológicas contendo ácidos nucleicos ou proteínas 30 podem ser de qualquer tecido biológico, fluido, ou células de qualquer organismo, bem como células cultivadas *in vitro*, como linhagens de células e células de tecido cultivado. A amostra pode ser uma "amostra clínica", que é

uma amostra derivada de um paciente. As amostras clínicas típicas incluem, mas não se limitam a, escarro, lavagem nasal, sangue, células sanguíneas (por exemplo leucócitos), vários tecidos ou órgãos, ou partes dos mesmos, ou amostras extraídas em biópsia por agulha fina, urina, fluido peritoneal e fluido pleural, ou células provenientes dos mesmos. As amostras biológicas 5 podem, também, incluir seções de tecidos, como seções congeladas ou fixadas com formaldeído, extraídas para propósitos histológicos.

#### Metodologia de lavagem nasal

As amostras por lavagem nasal podem ser coletadas mediante 10 a instilação de 5 mL de solução salina em cada narina. Essa lavagem pode ser imediatamente expelida em um copo de papel encerado, mantida resfriada e processada em preparação para análises.

Para avaliação da presença/ausência de vírus e rinovírus, uma porção da amostra de lavagem nasal pode ser misturada com caldo para 15 coleta viral concentrado a 4X. Aproximadamente 2 mL da amostra processada podem ser colocados em um criofrasco com tampa de rosquear e armazenados congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$ , até a avaliação. Para avaliação da concentração de biomarcador, uma porção da amostra de lavagem nasal pode ser 20 misturada com albumina bovina a 5%. Então, um (1) mL da amostra processada pode ser colocado em um criofrasco de 2 mL e armazenado congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$ , até a avaliação.

#### Metodologia de curetagem nasal

As amostras de curetagem nasal podem ser coletadas da porção anterior do corneto inferior, sob visualização direta. Pode-se fazer a 25 coleta raspando delicadamente a superfície do corneto cinco vezes com uma cureta descartável para coleta citológica (Rhinoprobe®, Arlington Scientific, Inc., Springville, UT, EUA). Esse procedimento é, então, repetido com uma segunda cureta.

Ambas as curetas podem ser colocadas em um criofrasco com 30 tampa de rosquear isento de RNase, contendo reagente TRIzol® (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, EUA) para preservar o RNA. Os criofrascos podem ser submetidos a vórtice para remover o material celular das curetas sendo, en-

tão, armazenados congelados a -70°C para teste dos níveis de expressão de genes.

#### Análise por chip genético

O isolamento de RNA Total pode incluir a suspensão de células em ~500 µL de RNA-STAT60 (Tel-Test, Friendswood, TX, EUA) e homogeneização em um moinho de esferas Retsch (Wunsiedel, Bavaria, Alemanha) MM300 usando esferas em aço inoxidável de 5 mm. Clorofórmio é adicionado ao lisado e a mistura é agitada durante 1 a 2 minutos. A fase aquosa, contendo ácidos nucleicos brutos, é removida e precipitada em isopropanol. Os ácidos nucleicos são convertidos em péletes por centrifugação, e os péletes são lavados com 70% de etanol e, então, ressuspensos em água DEPC. O RNA é, então, purificado usando-se minicolunas RNEasy Cleanup, da QIAGEN (Hilden, Alemanha), e o protocolo recomendado pelo fabricante. A quantidade de RNA é determinada por espectroscopia UV, e a qualidade é determinada usando-se um equipamento Agilent Bioanalyzer 2100 (Palo Alto, CA, EUA).

A síntese de alvo GeneChip e o processamento GeneChip podem envolver a conversão de RNA total purificado em alvos GeneChip de cRNA, usando-se o protocolo fornecido pela Affymetrix. Os alvos de cRNA são fragmentados e hibridizados, lavados, e digitalizados de acordo com o protocolo para análise de expressão Affymetrix. Os protocolos completos para síntese de alvo e processamento GeneChip podem ser encontrados em: [www.affymetrix.com/support/download/manuals/expression\\_s2\\_manual.pdf](http://www.affymetrix.com/support/download/manuals/expression_s2_manual.pdf)

Finalmente, a análise GeneChip envolvendo as varreduras GeneChip pode ser convertida em dados tabulares mediante o uso do algoritmo Affymetrix MAS5.0, que é descrito em: [www.affymetrix.com/Auth/support/downloads/manuals/mas\\_manual.zip](http://www.affymetrix.com/Auth/support/downloads/manuals/mas_manual.zip). Uma vez confirmada a qualidade dos dados, estes podem ser analisados e exibidos através do uso de várias ferramentas comercialmente disponíveis, inclusive Affymetrix Data Mining Tool (DMT), Spotfire (Sommerville, MA, EUA) e Omniviz (Maynard, MA, EUA).

#### Isolamento de outras moléculas de ácido nucleico relacionadas

Conforme descrito acima, a identificação das moléculas de ácido nucleico de ser humano da Tabela I e/ou da Tabela II permite ao versado na técnica isolar moléculas de ácido nucleico que codificam outros membros da família do gene, em adição às sequências aqui descritas. Além disso, as moléculas de ácido nucleico aqui apresentadas permitem ao versado na técnica isolar moléculas de ácido nucleico que codificam outros membros das famílias de genes.

O versado na técnica pode usar as proteínas da Tabela II ou fragmentos das mesmas para gerar sondas de anticorpo destinadas à triagem de bibliotecas de expressão preparadas a partir de células adequadas. Em uma modalidade, os fragmentos podem conter inserções e substituições de aminoácido. O antissoro policlonal obtido de mamíferos, como coelhos, imunizados com a proteína purificada ou anticorpos monoclonais, pode ser usado para sondar um cDNA ou uma biblioteca de expressões genômicas de mamífero, como uma biblioteca lambda gt11, de modo a obter a sequência de codificação adequada para outros membros da família de proteínas. A sequência de cDNA clonada pode ser expressa como uma proteína de fusão, expressa usando suas próprias sequências de controle, ou expressa por construtos usando sequências de controle adequadas ao hospedeiro específico usado para a expressão de uma proteína.

Alternativamente, uma porção das sequências de codificação aqui descritas pode ser sintetizada e usada como sonda para coletar DNA codificando um membro da família de proteínas a partir de qualquer organismo. Oligômeros, por exemplo contendo de 18 a 20 nucleotídeos, podem ser preparados e usados para triagem de bibliotecas de DNA genômico ou cDNA, de modo a se obter hibridização sob condições estritas, ou sob condições suficientemente estritas para eliminar um nível indevido de falsos positivos.

Adicionalmente, pares de iniciadores de oligonucleotídeo podem ser preparados para uso em uma reação em cadeia de polimerase (PCR) para clonar uma molécula de ácido nucleico. Vários formatos de PCR são conhecidos na técnica, e podem ser adaptados para uso no isolamento de

outras moléculas de ácido nucleico.

#### Seleção de compostos de teste

Os compostos que podem ser triados de acordo com os ensaios da presente invenção incluem, mas não se limitam a, bibliotecas de compostos conhecidos, inclusive produtos naturais, como extratos de plantas ou de mamíferos. Estão incluídos, também, os produtos químicos sintéticos, materiais biologicamente ativos como proteínas, ácidos nucleicos e peptídeos incluindo, mas não se limitando a, membros de bibliotecas de peptídeos aleatórias e bibliotecas moleculares derivadas de química combinatória, compostas por aminoácidos de configuração D- ou L- e fosfopeptídeos, anticorpos (incluindo, mas não se limitando a, anticorpos policlonais, monoclonais, quiméricos, humanos, anti-idiotípicos ou de cadeia única, bem como fragmentos Fab, F(ab')<sub>2</sub> e Fab de biblioteca de expressões, e fragmentos de ligação a epítipo dos mesmos), e outras moléculas orgânicas e inorgânicas.

Em adição às fontes mais tradicionais de compostos de teste, a modelagem computadorizada e as tecnologias de busca permitem a seleção racional dos compostos de teste mediante o uso da informação estrutural dos sítios de ligação de ligantes das proteínas da presente invenção. Essa seleção racional de compostos de teste pode diminuir o número de compostos de teste que precisam ser submetidos à triagem para a identificação de um composto terapêutico. O conhecimento das sequências de proteínas da presente invenção pode permitir a geração de modelos de seus sítios de ligação, os quais podem ser usados para a triagem de ligantes em potencial. Esse processo pode ser realizado com o uso de métodos conhecidos na técnica. Uma abordagem preferencial envolve gerar um alinhamento da sequência de proteínas em relação a um modelo (derivado das estruturas cristalinas ou de um modelo baseado em RMN de uma ou mais proteínas similares), converter as estruturas do aminoácido e refinar o modelo por meio de mecânica molecular e exame visual. Se um forte alinhamento de sequências não puder ser obtido, então um modelo pode, também, ser gerado mediante a construção de modelos das hélices hidrofóbicas. Os dados de mutação que apontam para resíduos de contato também podem ser usados para po-

sicionar as hélices em relação uma à outra, de modo que sejam obtidos esses contatos. Durante esse processo, o acoplamento dos ligantes conhecidos à cavidade do sítio de ligação no interior das hélices também pode ser usado para ajudar a posicionar as hélices mediante o desenvolvimento de interações que estabilizariam a ligação do ligante. O modelo pode completar-se com o refino usando mecânica molecular e construção em loop com o uso de técnicas convencionais para modelagem de homologia. Informações gerais referentes a modelagem podem ser encontradas em "*Molecular and Cellular Endocrinology*" de Schoneberg, T. et. al., 151:181-193 (1999), "*Biochim Biophys Acta*" de Flower, D., 1422, 207-234 (1999), e "*Curr. Opin. Drug Discovery and Development*" de Sexton, P.M., 2, 440-448 (1999).

Uma vez completo, o modelo pode ser usado em conjunto com um dentre vários programas de computador para reduzir o número de compostos a serem triados, por exemplo o programa DOCK (UCSF Molecular Design Institute, 533 Parnassus Ave, U-64, Box 0446, San Francisco, Califórnia, EUA, 94143-0446) ou FLEXX (Tripos Inc., 1699 South Hanley Rd., St. Louis, MO, EUA). Pode-se, também, fazer a triagem de bases de dados de compostos comerciais e/ou proprietários quanto a ajuste estérico e complementaridade eletrostática aproximada em relação ao sítio de ligação.

#### 20 Ensaio de triagem para identificação de compostos

A descoberta de que os genes da presente invenção podem desempenhar um papel na regulação, no monitoramento e/ou no tratamento de uma infecção por rinovírus possibilita diversos métodos de triagem de um ou mais compostos para identificar compostos que possam ser usados para tratamento profilático ou terapêutico de uma infecção por rinovírus.

Durante a seleção de compostos úteis para a prevenção, o monitoramento ou o tratamento, pode ser preferencial que os compostos sejam seletivos para reguladores de expressão de proteína, produtos de proteínas e receptores de proteínas da presente invenção. Para a triagem inicial, pode ser preferencial que a triagem *in vitro* seja realizada usando-se uma proteína da invenção com uma sequência de aminoácidos que seja, por exemplo, pelo menos cerca de 80% idêntica, de preferência pelo menos cerca de 90%

idêntica e, com mais preferência, idêntica à sequência de uma proteína descrita na Tabela II. De preferência, os compostos de teste podem ser triados contra uma proteína de vertebrado, com mais preferência uma proteína humana. Para a triagem de compostos pode ser preferencial o uso de proteína da espécie para a qual é contemplado o tratamento.

Os métodos da presente invenção podem ser adaptados para aplicações de alto rendimento, porém mesmo o uso de um só composto no método é abrangido pelo termo "triagem". Essa triagem *in vitro* oferece um meio pelo qual selecionar uma faixa de compostos, isto é, aqueles que merecem uma investigação mais aprofundada. Por exemplo, os compostos que ativam uma proteína da invenção em concentrações menores que 200 nM podem ser submetidos a testes mais detalhados em um modelo de mamífero, enquanto aqueles acima desse limite podem não ser submetidos a outros testes.

Os sistemas de teste descritos a seguir podem ser formulados em kits compreendendo uma proteína da invenção ou células expressando uma proteína da invenção, os quais podem ser embalados em diversos tipos de recipientes, por exemplo frascos, tubos, placas de microtitulação, garrafas e similares. Outros reagentes podem estar incluídos no kit, por exemplo amostras de controle positivas e negativas, bem como tampões.

Em uma modalidade, a invenção apresenta um método para identificar compostos que se ligam a uma proteína da invenção. Os métodos para determinar a ligação de um composto a uma proteína são conhecidos na técnica. Os testes incluem incubar uma proteína da invenção com um composto identificado, conhecido por ligar-se à proteína, na presença ou na ausência de um composto de teste, e determinar a quantidade de composto identificado ligado. A fonte de uma proteína da invenção pode consistir em células expressando a proteína ou em alguma forma de proteína isolada. O composto identificado pode ser um ligante conhecido ou um análogo de ligante identificado de modo que possa ser medido, de preferência quantitativamente (por exemplo, identificado com  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$ -metionina, ou com uma etiqueta fluorescente, ou um peptídeo ou uma fusão de proteína fluorescente).

Esses métodos de identificação são conhecidos na técnica. Os compostos de teste que se ligam a uma proteína da invenção podem reduzir o ligante ligado à proteína, reduzindo assim o nível de sinal, em comparação a amostras de controle. Variações dessa técnica foram descritas em "*Radioligand*  
5 *Binding Methods for Membrane Preparations and Intact cells*", de Keen, M., em "Receptor Signal Transduction Protocols", R.A.J. Challis (editor), Humana Press Inc., Totoway, NJ, EUA (1997).

Em outra modalidade, a invenção apresenta métodos para triagem de compostos de teste, destinados a identificar compostos que ativam  
10 uma proteína da invenção. Os testes são baseados em células, mas são conhecidos testes isentos de células que são capazes de diferenciar ligações agonistas e antagonistas. Os testes baseados em células incluem colocar as células que expressam uma proteína da invenção em contato com um composto de teste ou uma substância de controle, e medir a ativação da pro-  
15 teína mediante a medição da expressão ou da atividade dos componentes das rotas de transdução de sinal afetadas. Por exemplo, após a incubação adequada com um composto de teste, os lisados das células podem ser preparados e testados quanto à transcrição, tradução ou modificação de  
20 gundos mensageiros, como cAMP. Além disso, estão disponíveis muitos testes de alto rendimento que medem a resposta sem a necessidade de lisar as células, por exemplo mediante imageamento de cálcio.

Em uma modalidade, a indução de cAMP pode ser medida com o uso de construtos recombinantes contendo o elemento responsivo a cAMP  
25 ligado a qualquer dentre vários genes-repórter. Esses genes-repórter incluem, mas não se limitam a, cloranfenicol acetiltransferase (CAT), luciferase, glicoronídeo sintetase, hormônio do crescimento, proteínas fluorescentes ou fosfatase alcalina. Em seguida à exposição das células a um composto de teste, o nível de expressão do gene-repórter pode ser quantificado para de-  
30 terminar a capacidade do composto de teste para aumentar os níveis de cAMP e, dessa forma, determinar a capacidade do composto de teste para ativar uma proteína da invenção.

Em outra modalidade, anticorpos específicos para fosfotirosina ou fosfoserina podem ser usados para medir o nível de fosforilação de uma proteína de sinalização após a exposição a um composto de teste, de modo que um desvio significativo nos níveis de fosforilação, em comparação a amostras de controle, indicaria a ativação de uma proteína da invenção. Em alguns casos, as respostas de uma proteína (por exemplo, um receptor) diminuem, ou mostram dessensibilização, após exposição prolongada a um agonista. Em muitos casos, a proteína em questão pode ser uma enzima e, portanto, o efeito da ligação dos compostos de teste poderia ser medido em termos de alterações na atividade enzimática. De modo similar, as alterações na concentração de cálcio intracelular  $[Ca^{2+}]$  são geralmente indicativas de ativação de muitas cascatas de sinalização.

#### Testes de ligação a receptor baseados em célula

Os testes de ligação a receptor baseados em célula são comumente usados nas comunidades de farmacêutica e biotecnologia como ferramentas valiosas para a avaliação de possíveis atividades biológicas de compostos inovadores. De fato, essa metodologia de triagem com alto rendimento (HTS, ou high-throughput screening) se tornou a fonte principal de novos prospectos em compostos para desenvolvimento de medicamentos. Os programas de descoberta de medicamentos e de pesquisa básica requerem procedimentos mais rápidos e confiáveis para o processamento e a triagem de grandes números de compostos desconhecidos quanto à sua atividade. Várias tecnologias de detecção especializadas foram desenvolvidas para facilitar a triagem eficiente, em termos de custo e tempo, de milhões de compostos.

Uma das técnicas de teste mais frequentemente usadas pode ser o teste de proximidade de cintilação (SPA, ou scintillation proximity assay). Isso pode ser usado para determinar a afinidade de vários medicamentos por um receptor, bem como a densidade do sítio de ligação das famílias de receptor e seus subtipos em diferentes tecidos ou amostras. Os inibidores podem diminuir a quimioluminescência específica ou a intensidade radioativa mediante a competição com os sítios de ligação dos receptores. Esses estu-

dos podem ajudar a determinar se um medicamento terá efeitos terapêuticos ou adversos em diferentes subtipos.

O procedimento geral do teste envolve a adição, a placas de teste, de células ou membranas celulares com receptores-alvo desejados.

5 Um bloqueador destinado a minimizar a ligação não-específica pode ser adicionado e incubado durante 30 minutos à temperatura ambiente. Os compostos de teste, os reagentes e o ligante identificado, juntamente com o tampão de leitura, podem ser adicionados e incubados durante um determinado período de tempo. As leituras de intensidade podem ser tomadas tão frequentemente quanto necessário. As células que não expressarem o receptor  
10 não exibirão qualquer ligação específica. As curvas de ligação por competição podem produzir uma ordem de classificação da potência para os compostos testados.

#### Testes de ativação NF- $\kappa$ B

15 A transcrição de muitos agentes pró-inflamatórios (por exemplo, citocinas, quimioquinas e ciclo-oxigenase) é regulada pelo fator transcricional NF- $\kappa$ B. As descobertas dos presentes inventores de que tanto o NF- $\kappa$ B como muitas quimioquinas e citocinas são regulados para cima após a infecção por rinovírus (RV) indica que a inibição do NF- $\kappa$ B seria um ponto de  
20 intervenção importante para o alívio de sintomas.

O fator nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) é um importante fator de transcrição nuclear que regula a expressão de um grande número de genes com importância crítica para a inflamação, inclusive a transcrição de citocina e quimioquina. Após a ativação, o NF- $\kappa$ B transloca-se do citoplasma para o núcleo,  
25 e ativa seu promotor para transcrição. Resultados provenientes tanto da literatura como do laboratório dos presentes inventores indicam a transcrição de um grande número de genes após a infecção por rinovírus, indicando que o NF- $\kappa$ B é um possível ponto de intervenção importante. Portanto, um ensaio para monitoramento da ativação e da translocação do NF- $\kappa$ B seria útil na  
30 avaliação do potencial anti-inflamatório das tecnologias.

A Cellomics, Inc (Pittsburgh, PA, EUA) desenvolveu um teste baseado em anticorpos que revela a localização subcelular do NF- $\kappa$ B, permi-

tindo assim a quantificação da translocação de NF- $\kappa$ B do citoplasma para o núcleo. Como o NF- $\kappa$ B precisa estar no núcleo para induzir a expressão de genes, sua translocação é uma medida definitiva de sua ativação, e marca um evento anterior à expressão de genes-repórter. Esse ensaio é um exemplo de uma tecnologia de médio rendimento em suporte com 96 poços, que pode detectar a translocação do NF- $\kappa$ B em vários tipos de célula. Esse teste à base de células tem o potencial de prever benefícios respiratórios.

Os testes podem ser realizados em microplacas de alta densidade convencionais, em que as medições da velocidade e da extensão da translocação do NF- $\kappa$ B são feitas em células intactas que oferecem mais informações biológicas representativas. O kit de ativação para NF- $\kappa$ B da Cellomics (cat. n° K01-001-1) pode combinar reagentes fluorescentes e protocolos para preparação otimizada de amostras e testes, e não requer as etapas de lise celular, purificação ou filtração. Após a fixação, as placas ficam estáveis por longos períodos, quando armazenadas em local protegido contra a luz a 4°C.

Pode-se criar uma triagem totalmente automatizada para identificar compostos que inibem ou ativam o NF- $\kappa$ B em uma base de célula por célula. As células preparadas podem ser analisadas usando-se microscopia por fluorescência convencional, ou usando-se o equipamento HCS Reader da Cellomics, totalmente automatizado e que, com o programa Cytoplasm to Nucleus Translocation Bioapplication, oferece automatização do manuseio de placas, da focalização, da captura de imagem, da análise, da quantificação e do armazenamento de dados.

#### 25 Ensaio de triagem para inibidor de COX

A enzima ciclo-oxigenase (COX, também denominada prostaglandina H sintase ou PGHS) contém atividades tanto de ciclo-oxigenase como de peroxidase. A COX catalisa a primeira etapa na biossíntese da prostaglandinas (PGs), tromboxanos e prostaciclina, e a conversão de ácido araquidônico para PGH<sub>2</sub>. Está agora bem-estabelecida a existência de duas isoformas distintas de COX. A ciclo-oxigenase-1 (COX-1) é expressa constitutivamente em vários tipos de célula, e está envolvida na homeostase

celular normal. Vários estímulos mitogênicos, como ésteres de forbol, lipopolissacarídeos e citocinas levam à expressão induzida de uma segunda isoforma de COX, a ciclo-oxigenase-2 (COX-2). A COX-2 é responsável pela biossíntese de PGs sob condições inflamatórias agudas. Acredita-se que  
5 essa COX-2 induzível seja a enzima-alvo para a atividade anti-inflamatória de fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais.

Um exemplo de um ensaio de triagem para inibidor de COX (cat. n° 560101, produzido pela Cayman Chemical Company, Ann Harbor, Michigan, EUA) mede diretamente a PGF<sub>2</sub> produzida pela redução por SnCl<sub>2</sub> da  
10 PGH<sub>2</sub> derivada de COX. O produto prostanoide pode ser quantificado via imunoensaio de enzima (EIA) usando um anticorpo amplamente específico que se liga a todos os principais compostos de prostaglandina. Dessa forma, o ensaio para COX é mais preciso e confiável que um ensaio baseado na inibição da peroxidase. O ensaio de triagem para inibidor de COX da Cayman inclui tanto enzimas COX-1 ovina como COX-2 humana recombinante,  
15 de modo a fazer a triagem de inibidores específicos para isoenzimas. Esse teste pode ser uma excelente ferramenta, que pode ser usada para triagem geral de inibidores ou para eliminar prospectos com resultado falso positivo gerado por métodos menos específicos.

#### 20 Ensaio para prostaglandina E<sub>2</sub>

As ciclo-oxigenases podem participar na produção de prostaglandinas, as quais podem ser mediadoras de inflamação e dor. A COX<sub>2</sub> (ciclo-oxigenase-2) é uma proteína (codificada pelo gene PTGS<sub>2</sub>) induzida por infecção viral, enquanto a PGE<sub>2</sub> (prostaglandina E<sub>2</sub>) é o produto que  
25 pode resultar em sintomas como mal-estar, dor de cabeça e dor de garganta. Um composto que suprima a produção de PGE<sub>2</sub> ou a atividade da COX pode aliviar os sintomas de infecções virais.

A produção de prostaglandinas tem início com a liberação de ácido araquidônico dos fosfolípidos da membrana por meio da fosfolipase  
30 A<sub>2</sub>, em resposta a estímulos inflamatórios. As enzimas ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2 convertem, então, o ácido araquidônico em PGH<sub>2</sub> (prostaglandina H<sub>2</sub>). A COX-1 é expressa constitutivamente, e age para manter a

função homeostática, como secreção de muco, enquanto a COX-2 é induzida em resposta a estímulos inflamatórios. Mais adiante no processo, as prostaglandina sintases específicas para células convertem a PGH<sub>2</sub> em uma série de prostaglandinas, inclusive PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>. A PGE<sub>2</sub>, um produto primário do metabolismo do ácido araquidônico, é produzida por vários tipos de célula, inclusive macrófagos, fibroblastos e algumas células malignas. A mesma exerce suas ações através de 4 receptores: EP1, EP2, EP3 e EP4. Sua produção é um método comumente utilizado para a detecção de modulação de COX-1 e COX-2 e de prostaglandina sintases.

Há vários métodos-padrão disponíveis para quantificação da PGE<sub>2</sub>. O ensaio HTRF® para PGE<sub>2</sub> (desenvolvido pela Cisbio International, cat. n° 62P2APEB) é um exemplo de um método altamente sensível para quantificação da PGE<sub>2</sub>. Seu princípio tem por base a tecnologia HTRF (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, ou fluorescência homogênea resolvida no tempo). O mesmo pode ser realizado tanto em sobrenadantes de célula como diretamente na presença de células inteiras. Esse método é um imunensaio competitivo em que a PGE<sub>2</sub> nativa produzida pelas células e a PGE<sub>2</sub> marcada com d<sub>2</sub> competem pela ligação a MAb anti-PGE<sub>2</sub> identificado com criptato. O sinal de HTRF é inversamente proporcional à concentração de PGE<sub>2</sub> no calibrador ou na amostra. O tempo de incubação e a temperatura em seguida à adição dos reagentes de detecção de HTRF têm pouco efeito sobre os resultados do teste, oferecendo outro nível de flexibilidade ao mesmo.

Em suma, diluições consecutivas (dentro da faixa de 0 a 5.000 pg/mL) de amostras podem ser preparadas com o diluente. Os reagentes são dispensados (conforme delineado no protocolo) em uma placa de baixo volume com 384 poços (20 µL). São incluídos controles negativos e positivos. A placa é coberta com um dispositivo de vedação e incubada durante 5 horas à temperatura ambiente, ou de um dia para outro a 4°C. A PGE<sub>2</sub> livre proveniente da amostra compete com a PGE<sub>2</sub> identificada por XL665 pela ligação ao anticorpo anti-PGE<sub>2</sub> conjugado por criptato. Então a placa é lida em um leitor compatível com HTRF.

### Triagem de compostos usando cultura celular, tecidos e modelos de mamífero para rinovírus

Os compostos selecionados dentre um ou mais compostos de teste por um ensaio *in vitro*, conforme descrito acima, podem ser testados com mais detalhes quanto à sua capacidade para regular o rinovírus. Esses modelos incluem tanto modelos de cultura celular *in vitro* como modelos de mamífero *in vivo*. Esses níveis adicionais de triagem são úteis para estreitar ainda mais a faixa de compostos candidatos que merecem investigação adicional, como testes clínicos. Esses sistemas modelo podem incluir, mas não se limitam a testes para prostaglandina de célula epitelial brônquica e liberação de quimioquina, testes para proliferação/sobrevivência de PBMC, testes para quimiotaxia de PBMC, testes de ligação a receptor de quimioquina, titulação de rinovírus em células epiteliais brônquicas infectadas por RV, e modelo humano de resfriado induzido por RV.

#### 15 Ensaio de quimiotaxia

Múltiplas quimioquinas na Tabela I são induzidas mediante infecção por RV (por exemplo IP10, MCP1). As quimioquinas são pequenas proteínas que são liberadas por células infectadas e agem sobre receptores em outras células imunes (por exemplo, linfócitos), induzindo quimiotaxia e, assim, dando início ao processo inflamatório. Portanto, a infecção viral pode ser controlada por ativos que 1) regulam para baixo as quimioquinas, ou 2) bloqueiam os receptores de quimioquina. Os antagonistas do receptor de quimioquina podem ser identificados pelo ensaio de quimiotaxia.

O propósito de um ensaio de quimiotaxia é determinar se uma proteína ou molécula pequena em questão tem atividade quimiotática sobre um tipo específico de célula. A quimiotaxia é a capacidade de uma proteína para dirigir a migração de uma célula específica. Este ensaio tem por base a premissa de criar um gradiente do agente quimiotático e permitir que as células migrem através de uma membrana em direção ao agente quimiotático. Se o agente não for quimiotático para a célula, então a maior parte das células permanecerá na membrana. Se o agente for quimiotático, então as células migrarão através da membrana e se depositarão no fundo da cavidade

da placa de quimiotaxia.

Este ensaio pode usar câmaras com múltiplos poços (por exemplo NeuroProbe), em que 24, 96 ou 384 amostras de leucócitos ou de outras células migratórias são avaliadas em paralelo. A vantagem é que vários paralelos são testados sob condições idênticas. As câmaras com múltiplos poços são separadas por um filtro contendo poros de tamanho uniforme. O tamanho dos leucócitos a serem investigados determina o tamanho de poro do filtro. É essencial escolher um diâmetro que permita uma transmigração ativa.

Uma solução contendo uma quimioquina ou um fator quimiotático é colocada na câmara inferior, e uma suspensão de células de leucócitos é colocada na câmara superior. As células podem migrar através dos poros, cruzando a espessura do filtro, e em direção à fonte de quimiotático (a câmara inferior). As células que migraram através do filtro e se fixaram ao lado inferior são contadas. Os dados são, frequentemente, expressos em termos de um índice de migração: O número de células que migraram em resposta ao agonista, em relação ao número de células que migraram de modo aleatório, ou seja, apenas para um tampão. Para detecção de células, são usadas técnicas gerais de coloração (por exemplo azul de tripano) ou sondas especiais (por exemplo, detecção de mt-desidrogenase com ensaio de MTT). Células identificadas (por exemplo fluorocromos como Cell Tracker verde) também são usadas.

#### Análise de ensaio multiplex de mediadores inflamatórios

Os ensaios multiplex se tornaram ferramentas altamente úteis para a medição dos níveis e/ou da atividade de múltiplas proteínas em uma única amostra. Os mesmos são conjuntos de anticorpos quantitativos, baseados em placa, com base na tradicional técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ou ensaio de imunossorvente ligado à enzima) e tecnologia de impressão piezoelétrica. Os mesmos podem ser otimizados para medição quantitativa de múltiplos analitos (proteínas) presentes em soro, em plasma com EDTA, heparina e citrato de sódio, em sobrenadantes de cultura e em outros tipos de amostra.

Cada poço da microplaca fornecida é pré-manchado com anticorpos que capturam analitos específicos em padrões e amostras adicionados à placa. Após a remoção por lavagem de proteínas não-ligadas, os anticorpos de detecção biotinizados são adicionados e ligados a um segundo

5 sítio nas proteínas-alvo. Cada mancha de anticorpo pode capturar uma determinada citoquina, quimioquina ou outro biomarcador detectado com um coquetel de anticorpos biotinizados, seguido da adição de estreptavidina-peroxidase de raiz-forte (SA-HRP) e substrato quimioluminescente SuperSignal para ELISA. O excesso de anticorpo de detecção pode ser removido,

10 e SA-HRP ou SA-DyLight 800 Fluor pode ser adicionado. A reação enzima-substrato (HRP-SuperSignal) produz um sinal luminescente que pode ser detectado com o equipamento SearchLight Plus CCD Imaging System. Para conjuntos em infravermelho, o sinal do DyLight 800 Fluor pode ser medido com os equipamentos Odyssey® ou Aeries® Infrared Imaging System, disponível junto à LI-COR Biosciences. A quantidade de sinal produzido em

15 cada mancha é proporcional à quantidade de cada proteína específica presente no padrão ou amostra original.

A luz produzida a partir da oxidação do substrato catalisada por HRP pode ser medida mediante o imageamento da placa com uma câmera

20 CCD resfriada. As curvas padrão são geradas usando-se uma mistura das proteínas de conjunto recombinantes. As concentrações de proteína em uma amostra podem ser quantificadas comparando-se a intensidade das manchas à curva padrão correspondente.

#### Mamíferos transgênicos e terapia gênica

25 Mamíferos de muitas espécies, de preferência vertebrados incluindo, mas não se limitando a, camundongos, ratos, coelhos, porquinhos-da-índia, porcos, cabras, cães, rãs e primatas não-humanos, podem ser usados para gerar mamíferos transgênicos expressando as proteínas da invenção. Várias técnicas são conhecidas na técnica e podem ser usadas para intro-

30 duzir transgenes em mamíferos, para produzir as linhagens fundadoras de mamíferos transgênicos. Essas técnicas incluem, mas não se limitam a, microinjeção pronuclear, transferência de gene para linhagens germinativas

mediada por retrovírus, marcação de genes-alvo em células-tronco embrionárias, eletroporação de embriões e transferência de gene mediada por esperma.

5 A atividade geral de uma proteína da invenção pode ser aumentada mediante a superexpressão do gene para aquela proteína. A superexpressão aumentará a atividade de proteína celular total e, desse modo, a função. Os um ou mais genes em questão são inseridos em um vetor adequado para expressão no indivíduo. Esses vetores incluem, mas não se limitam a, adenovírus, vírus associados ao adenovírus, retrovírus e herpes vírus. Também podem ser usadas outras técnicas que introduzem DNA em 10 células, por exemplo lipossomas, partículas de ouro ou injeção direta do vetor de expressão do DNA (sob a forma de um projétil) contendo o gene de interesse, em tecidos humanos.

#### Tratamento da infecção por rinovírus

15 Os genes, proteínas, reguladores de expressão, produtos de proteínas e receptores da presente invenção (alvos), e um ou mais compostos incluindo, mas não se limitando a, pelo menos um composto, pelo menos dois compostos, pelo menos três compostos que ativam ou inibem os alvos, podem ser usados em um método para o tratamento de uma infecção por 20 rinovírus. O termo "regular" inclui, porém não se limita a, regular para cima ou regular para baixo, fixar, conferir ordem ou uniformidade, governar ou dirigir, por vários meios. Em um aspecto, um composto pode ser usado em um método para o tratamento de uma "infecção por rinovírus". Alguns exemplos não-limitadores de infecção por rinovírus e transtornos associados à 25 mesma que podem ser tratados pela presente invenção são descritos mais adiante neste documento.

Os alvos e compostos da presente invenção podem ser usados para tratar, monitorar ou diagnosticar infecções das vias respiratórias superiores (URIs), incluindo e sem limitar-se a resfriados e gripes. Isso inclui e não 30 se limita a rinovírus, vírus de parainfluenza, coronavírus, adenovírus, mixovírus, ecovírus, vírus sincicial respiratório, vírus Coxsackie, e vírus da gripe, que respondem pela maioria das URIs.

### Formulações farmacêuticas e métodos de uso

Os compostos identificados pelos métodos de triagem aqui descritos podem ser administrados a mamíferos para tratar ou evitar doenças ou transtornos que são regulados por genes, proteínas, reguladores de expressão, produtos de proteína e receptores (alvos) da presente invenção. O termo "tratamento", conforme usado na presente invenção, significa que a administração de um composto da presente invenção mitiga uma doença ou um distúrbio em um hospedeiro. Dessa forma, o termo "tratamento" inclui evitar que um distúrbio ocorra em um hospedeiro, especialmente quando o hospedeiro estiver predisposto a adquirir a doença, mas ainda não tiver sido diagnosticado com a doença; inibir o distúrbio; e/ou aliviar ou reverter o distúrbio. Embora os métodos da presente invenção se destinem a evitar distúrbios, compreende-se que o termo "evitar" não implica que o estado doentio seja completamente impedido. (Vide Webster's Ninth Collegiate Dictionary.) Em vez disso, conforme usado na presente invenção, o termo evitar refere-se à capacidade do versado na técnica para identificar uma população que esteja suscetível a doenças infecciosas, de modo que a administração dos compostos da presente invenção possa ocorrer antes do estabelecimento da infecção. O termo não implica que o estado doentio seja completamente evitado. Os compostos identificados pelos métodos de triagem da presente invenção podem ser administrados em conjunto com outros compostos.

A segurança e eficácia terapêutica de compostos identificados podem ser determinadas por procedimentos padrão através do uso de tecnologias *in vitro* ou *in vivo*. Os compostos que apresentam altos índices terapêuticos podem ser preferenciais, embora compostos com níveis terapêuticos mais baixos possam ser úteis se o nível dos efeitos colaterais for aceitável. Os dados obtidos a partir das técnicas toxicológicas e farmacológicas *in vitro* e *in vivo* podem ser usados para formular faixas de doses.

A eficácia de um composto pode, ainda, ser avaliada ou em modelos de mamífero ou em testes clínicos de pacientes com infecções por rinovírus.

Para uso na presente invenção, o "veículo farmacêuticamente

aceitável" é destinado a incluir solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes bactericidas e fungicidas, agentes isotônicos e retardantes de absorção, e similares, compatíveis à administração farmacêutica. O uso desses meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é conhecido na técnica. Exceto na medida em que quaisquer meios ou agentes convencionais sejam incompatíveis ao composto ativo, esses meios podem ser usados nas composições da invenção. Podem-se incorporar, também, compostos ativos suplementares nas composições. Formula-se uma composição farmacêutica da invenção para que seja compatível à sua via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem administração parenteral, por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, oral (por exemplo, inalação), transdérmica (tópica) ou administração retal. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica ou subcutânea podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes bactericidas, como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiamino tetra-acético; tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. A preparação parenteral pode ser confinada em ampolas, seringas descartáveis ou múltiplos frascos de dose feitos de vidro ou plástico.

As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (se forem solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para a administração intravenosa, veículos adequados incluem solução salina fisiológica, água bacteriostática, Cremofor EL™ (BASF, Parsippany, N.J., EUA) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em todos os casos, a composição precisa ser estéril e deve ser fluida até o ponto em que tenha fácil saída na seringa. A composição deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preser-

vada contra a ação de contaminando de micro-organismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido e similares) e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez

5 adequada pode ser mantida, por exemplo, através do uso de um revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersão, e através do uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser executada por vários agentes bactericidas e fungicidas, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timero-

10 sal e similares. Em muitos casos, seria preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, poliálcoois como manitol, sorbitol e cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser ocasionada mediante a inclusão de um agente na composição que retarde a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

15 As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto ativo na quantidade exigida em um solvente adequado com um ingrediente ou uma combinação de ingredientes enumerados anteriormente, se exigido, seguido de esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões podem ser preparadas incorporando-se o composto em um veículo

20 estéril que possa conter um meio de dispersão básica e outros ingredientes. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento que produzem um pó do ingrediente ativo e mais quaisquer ingredientes adicionais desejados provenientes de uma solução estéril

25 anteriormente filtrada dos mesmos.

As composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um veículo comestível. Elas podem ser confinadas em cápsulas gelatinosas ou comprimidas em comprimidos. Para administração oral, o agente pode estar contido em formas entéricas capazes de sobreviver após a passagem

30 pelo estômago, ou ser adicionalmente revestido ou misturado de modo a ser liberado em uma região específica do trato GI, por métodos conhecidos. Para o propósito de administração terapêutica por via oral, o composto ativo

pode ser incorporado a excipientes e usado sob a forma de comprimidos, pastilhas ou cápsulas. As composições orais podem, também, ser preparadas através do uso de um veículo fluido para uso como um enxaguatório bucal, sendo que o composto no veículo fluido é aplicado oralmente e bochechado e cuspidado ou engolido. Os agentes aglutinantes farmacologicamente compatíveis e/ou os materiais adjuvantes podem estar incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter quaisquer ingredientes ou compostos de natureza similar a seguir: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente de desintegração, como ácido algínico, Primogel® ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio; um fluidificante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sacarose ou sacarina; ou um agente flavorizante, como hortelã, salicilato de metila ou flavor de laranja.

15                    Para administração por inalação, os compostos são administrados sob a forma de um aerossol a partir de um recipiente ou aplicador pressurizado, que contém um propelente adequado, por exemplo, um gás como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

20                    A administração sistêmica pode, também, ocorrer por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica, os penetrantes adequados à barreira a ser permeada são usados na formulação. Esses penetrantes são genericamente conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes, sais biliares e derivados de ácido fusídico. A administração transmucosal  
25                    pode ser realizada através do uso de aspersões nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos ativos são formulados em pomadas, unguentos, geis ou cremes conforme genericamente conhecido na técnica.

30                    Os compostos podem, também, ser preparados sob a forma de supositórios (por exemplo, com bases convencionais de supositório, como manteiga de cacau e outros glíderídeos) ou enemas de retenção para aplicação retal.

Em uma modalidade, os compostos ativos são preparados com veículos que protegerão o composto contra rápida eliminação do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulados. Podem ser usados polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como acetato de etileno-vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Os métodos para preparação dessas formulações se tornarão evidentes aos versados na técnica. Os materiais podem, também, ser obtidos comercialmente junto à Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. As suspensões liposomais (incluindo lipossomas direcionadas às células infectadas com anticorpos monoclonais para antígenos virais) podem, também, ser usadas como veículos farmacologicamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos para aqueles versados na técnica, por exemplo, conforme descrito na patente US nº 4.522.811.

Pode ser especialmente vantajoso formular composições orais ou parenterais sob a forma de uma unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. O termo "forma unitária de dosagem" para uso na presente invenção, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado, sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada de modo a produzir o efeito terapêutico exigido em associação com um veículo farmacêutico. A especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção é ditada pelas características únicas do composto ativo, e é diretamente dependente destas características e do efeito terapêutico particular a ser obtido, e pelas limitações inerentes na técnica da preparação do composto desses compostos ativos para o tratamento de indivíduos.

#### Usos para diagnóstico

Conforme descrito acima, os genes e a informação sobre expressão de genes fornecidos na Tabela I podem ser usados como marcadores de diagnóstico para a previsão ou identificação do estado doentio de um tecido de amostra. Por exemplo, uma amostra de tecido pode ser testada

por qualquer dos métodos da presente invenção acima descritos, e os níveis de expressão para um gene ou um membro de uma família de genes da Tabela I pode ser comparado aos níveis de expressão encontrados em indivíduos normais. O nível de expressão também pode ser comparado aos níveis de expressão observados em tecidos de amostra exibindo um estado doentio similar, o que pode auxiliar em seu diagnóstico. A comparação entre dados de expressão, bem como entre as sequências disponíveis ou outras informações podem ser feitas por um pesquisador ou especialista em diagnósticos, ou podem ser feitas com o auxílio de um computador e bases de dados, conforme descrito acima. Esses métodos podem ser usados para diagnosticar ou identificar problemas de saúde caracterizados pela expressão anormal dos genes que são descritos na Tabela I.

Os métodos da presente invenção podem ser particularmente úteis no diagnóstico ou no monitoramento da efetividade de um regime de tratamento. Os compostos que modulam a expressão de um ou mais genes ou famílias de genes, ou proteínas, ou reguladores de expressão, ou produtos de proteínas, ou receptores de proteínas identificados na Tabela I e/ou II, e/ou que modulam a atividade de um ou mais dentre as proteínas, ou reguladores de expressão, ou produtos de proteínas, ou receptores de proteínas codificados por um ou mais dos genes ou membros de uma família de genes identificados na Tabela I, serão úteis para diagnóstico, monitoramento e avaliação das respostas do paciente ao regime de tratamento.

### Exemplos

#### Exemplo A

Uma linhagem *in vitro* de células BEAS-2B pode ser infectada com rinovírus RV-16. As células são, então, expostas a vários compostos e extratos e, subsequentemente, podem ser testados os níveis de proteínas biomarcadoras respiratórias. Os extratos e compostos são identificados como regulando as proteínas biomarcadoras respiratórias mediante o monitoramento dos níveis de proteínas biomarcadoras respiratórias após a exposição das células infectadas aos extratos e compostos, seguida da comparação aos níveis de proteínas biomarcadoras respiratórias em células infecta-

das que não foram expostas aos extratos e compostos.

No exemplo, os ingredientes de teste são extratos da erva *Andrographis paniculata*, ou seu principal componente, andrografolida. Os ingredientes de teste são testados a um teor de andrografolida de 5  $\mu\text{M}$ . A proteína biomarcadora respiratória é IP-10 (CXCL10), um agente quimiotático.

Ingrediente de teste (teor de andrografolida de 5 $\mu\text{M}$ )	IP-10 (CXCL10) pg/mL
Controle	61,99
Andrografolida	18,07
Andrografis A	0,46
Andrografis B	2,34

O andrografis A é obtido junto à Sabinsa, de Piscataway, NJ, EUA.

O andrografis B é obtido junto à GNC, de Pittsburgh, PA, EUA.

Uma redução substancial no teor de proteína quimiotática pode ser vista para os ingredientes de teste, em comparação à derivação de controle.

#### Exemplo B

O efeito dos compostos de teste sobre o curso das infecções rinovirais em resfriados naturalmente induzidos em seres humanos pode ser avaliado mediante o monitoramento dos teores de biomarcador para proteína respiratória. O fluido de lavagem nasal é coletado de indivíduos que exibem os primeiros sinais de um resfriado. Os indivíduos então recebem tratamento, e amostras de lavagem nasal são coletadas no dia seguinte.

O tratamento consiste em extrato de *Andrographis paniculata* padronizado para conter um total de 20 mg de andrografolidas, 28,8 mg de extrato de *Eleutherococcus senticosus* e 650 mg de curcumina (extrato de turmérico). Essa combinação é dosada três vezes por dia. A proteína biomarcadora respiratória é IP-10 (CXCL10), um agente quimiotático. Os níveis são testados no dia seguinte ao tratamento, com uma correção estatística para os valores de linha de base anteriores ao tratamento.

Ingrediente de teste	IP-10 (CXCL10) pg/mL
Controle	8.183
Combinação de andrografis, eleuterococo, curcumina	3.584

5 O andrografis (*Andrographis paniculata*) e o eleuterococo (*Eleutherococcus senticosus*) estão disponíveis junto à Swedish Herbal Institute, de Göteborg, Suécia.

A curcumina está disponível junto à Sabinsa, de Piscataway, NJ, EUA.

Uma redução substancial no teor de proteína quimiotática é vista para os ingredientes de teste, em comparação à derivação de controle.

10 Exemplo C

O efeito dos compostos de teste sobre o curso das infecções rinovirais em resfriados naturalmente induzidos em seres humanos pode ser avaliado mediante o monitoramento dos teores de biomarcador para proteína respiratória. O fluido de lavagem nasal é coletado de indivíduos que exibem os primeiros sinais de um resfriado. Os indivíduos então recebem tratamento, e amostras de lavagem nasal são coletadas no dia seguinte.

15 O tratamento consiste em 400 mg de ibuprofeno e 4 mg de maleato de clorfeniramina. Essa combinação é dosada três vezes por dia. A proteína biomarcadora respiratória é MCP1 (CCL2), um agente quimiotático.  
20 Os níveis são testados no dia seguinte ao tratamento, com uma correção estatística para os valores de linha de base anteriores ao tratamento.

Ingrediente de teste	MCP1 (CCL2) pg/mL
Controle	271
Combinação de ibuprofeno e maleato de clorfeniramina.	163

O ibuprofeno está disponível junto à Wyeth Consumer Healthcare, de Wilmington, DE, EUA.

O maleato de clorfeniramina está disponível junto à Schering

Plough, de Kenilworth, NJ, EUA.

Uma redução substancial no teor de proteína quimiotática é vista para os ingredientes de teste, em comparação à derivação de controle.

#### Exemplos D, E e F

- 5 Os exemplos a seguir descrevem e demonstram, com mais detalhes, modalidades dentro do escopo da presente invenção. Os exemplos são fornecidos somente para fins ilustrativos e não devem ser considerados como uma limitação da presente invenção, uma vez que muitas variações da mesma são possíveis, sem que se desviem do caráter e âmbito da invenção.
- 10 Todas as concentrações exemplificadas são porcentagens peso-peso, exceto onde indicado em contrário.

O extrato de turmérico pode ser obtido junto à Sabinsa Corporation, de Piscataway, NJ, EUA. Os extratos de eleuterococo e andrografis podem ser obtidos junto à Dansk Droge, da Dinamarca.

#### 15 Exemplo D

<i>Componente</i>	<i>Quantidade por cápsula</i>
Extrato de <i>Andrographis paniculata</i>	51,0 mg *
Extrato de turmérico	166,7 mg **
Extrato de <i>Eleutherococcus senticosus</i>	7,2 mg ***
Piperina	1,2 mg
Celulose microcristalina, Avicel PH 200	171,9 mg
Estearato de Magnésio	2,0 mg

\* 51,0 mg de *Andrographis paniculata* contendo 5 mg de andrografolidas.

\*\* 166,7 mg de extrato de turmérico contendo 158,3 mg de curcuminoides.

\*\*\* 7,2 mg de extrato de *Eleutherococcus senticosus*, equivalente a 120 mg de raiz de *Eleutherococcus senticosus*.

- 20 Os pós de andrografis, turmérico, eleuterococo, piperina e celulose são misturados uns aos outros. O estearato de magnésio é, então, adicionado e a totalidade da blenda é misturada. A blenda de pós resultante é dispensada em cápsulas contendo 400 mg cada. A dosagem consiste em quatro cápsulas, tomadas três vezes por dia.

Exemplo E

<i>Componente</i>	<i>Quantidade por cápsula</i>
Extrato de <i>Andrographis paniculata</i>	102,0 mg *
Extrato de turmérico	333,3 mg **
Extrato de <i>Eleutherococcus senticosus</i>	14,4 mg ***
Piperina	2,4 mg
Celulose microcristalina, Avicel PH 200	144,9 mg
Estearato de Magnésio	3,0 mg

\* 102 mg de *Andrographis paniculata* contendo 10 mg de andrografolidas.

\*\* 333,3 mg de extrato de turmérico contendo 316,7 mg de curcuminoides.

\*\*\* 14,4 mg de extrato de *Eleutherococcus senticosus*, equivalente a 240 mg

5 de raiz de *Eleutherococcus senticosus*.

Os pós de andrografis, turmérico, eleuterococo, piperina e celulose são misturados uns aos outros. O estearato de magnésio é, então, adicionado e a totalidade da blenda é misturada. A blenda de pós resultante é dispensada em cápsulas contendo 600 mg cada. A dosagem consiste em

10 duas cápsulas, tomadas três vezes por dia.

Exemplo F

<i>Componente</i>	<i>Quantidade por comprimido</i>
Extrato de <i>Andrographis paniculata</i>	102,0 mg *
Extrato de turmérico	333,3 mg **
Extrato de <i>Eleutherococcus senticosus</i>	14,4 mg ***
Piperina	2,4 mg
Povidone	18,0 mg
Croscarmelose sódica	12,0 mg
Celulose microcristalina, Avicel PH 200	114,9 mg
Estearato de Magnésio	3,0 mg

\* 102 mg de *Andrographis paniculata* contendo 10 mg de andrografolidas.

\*\* 333,3 mg de extrato de turmérico contendo 316,7 mg de curcuminoides.

\*\*\* 14,4 mg de extrato de *Eleutherococcus senticosus*, equivalente a 240 mg

15 de raiz de *Eleutherococcus senticosus*.

Andrografis, turmérico, eleuterococo, piperina, povidona, celulose e metade da croscarmelose sódica são misturados um ao outro com uma pequena quantidade de água, até que ocorra a granulação. A granulação é seca em forno para remover-se a água, e essa blenda é moída. São adicionados, então, a metade restante da croscarmelose sódica e o estearato de

20 magnésio, e a totalidade da blenda é misturada. A blenda de pós resultante é comprimida em comprimidos contendo 600 mg cada. Os comprimidos po-

dem ser opcionalmente revestidos com açúcar ou com filme de revestimento. A dosagem consiste em duas cápsulas, tomadas três vezes por dia.

#### Exemplo G

Como múltiplas quimioquinas podem ser reguladas para cima após a infecção por rinovírus, um método para bloquear a quimiotaxia consiste em usar antagonistas de amplo espectro do receptor de quimioquina. As PBMCs (peripheral blood mononuclear cells, ou células mononucleares do sangue periférico) consistem, tipicamente, em uma mistura de monócitos e linfócitos, ou seja, leucócitos sanguíneos dos quais os granulócitos foram separados e removidos. As PBMCs podem ser marcadas com um corante fluorescente, como Cell Tracker verde, disponível junto à Lonza Group Ltd, de Basel, Suíça, e a inibição de migração em resposta a uma quimioquina pode ser monitorada. A migração quimiotática pode ser induzida por SDF1a (Stromal-Derived Factor-1 alpha, ou fator derivado de estroma 1 alfa), disponível junto à US Biological, de Swampscott, Massachusetts, EUA. O SDF1a pode induzir migração quimiotática mediante a ligação a um receptor quimiotático como CXCR4 e outros que podem ocorrer nas PBMCs. A inibição da migração quimiotática pode ser observada mediante a aplicação de um possível inibidor quimiotático, como vMIP-II (viral Macrophage Inflammatory Protein-II, ou proteína inflamatória de macrófago viral II), disponível junto à Sigma-Aldrich, de St. Louis, Missouri, EUA. A vMIP-II pode ligar-se a receptores quimiotáticos como CCR2, CCR5 e outros que podem ocorrer nas PBMCs. Um inibidor quimiotático pode exibir inibição parcial ou total da quimiotaxia, e pode mostrar uma dependência em relação à dose.

vMIP-II (concentração em µg/mL)	Porcentagem de inibição de quimiotaxia induzida por SDF1a
0,01564	50%
0,22	100%

#### 25 Exemplo H

Os compostos de teste como etoxiquina, eugenol ou dihidroeugenol, disponíveis junto à Sigma-Aldrich, de St. Louis, Missouri, EUA, podem ser testados quanto à inibição de atividade da ciclo-oxigenase mediante o uso de enzimas purificadas. Os compostos de teste podem ser sub-

metidos a ensaio para a inibição da produção de prostaglandina mediante o contato individual dos mesmos com células que tenham sido infectadas com rinovírus. Um ensaio para prostaglandina está disponível junto à Cisbio International, de Bedford, Massachusetts, EUA. Uma linhagem de células adequada para infecção por rinovírus é a A549 (designação ATCC: CCL-185), um carcinoma epitelial pulmonar humano disponível junto à ATCC, de Manassas, Virginia, EUA. Os resultados dos testes podem ser registrados como IC50 (concentração inibitória a 50%), a concentração na qual a formação de PGE2 ou a atividade de COX-1 ou COX-2 está à metade de seu valor máximo. Um ensaio para COX está disponível junto à Cayman Chemical, de Ann Arbor, Michigan, EUA.

Composto	IC50 (µM)		
	Formação de PGE2	Atividade da COX-1	Atividade da COX-2
ETOXIQUINA	0,03	459	54
EUGENOL	0,42	42	15
DI-HIDROEUGENOL	0,38	82	75

#### Exemplo I

Os compostos de teste como curcumina (disponível junto à Sigma-Aldrich, de St. Louis, Missouri, EUA) e Ro1069920 (disponível junto à CalBiochem, EMD Biosciences, de Darmstadt, Alemanha) podem ser submetidos a ensaios quanto à inibição da atividade de NF-kB, medindo-se a diminuição da translocação de NF-kB mediante o uso do kit de reagente NF-kB Activation HitKit® HCS (disponível junto à Cellomics, de Pittsburgh, PA, EUA). Os compostos de teste podem ser submetidos a ensaios quanto à inibição da translocação de NF-kB, colocando-os individualmente em contato com células que tenham sido infectadas com rinovírus, ou ativadas mediante o uso de IL1β. Duas linhagens de células adequadas à infecção por rinovírus são A549 (um carcinoma epitelial pulmonar humano, ATCC CCL-185), e BEAS-2B (linhagem de célula epitelial brônquica humana, ATCC CRL-9609). Neste exemplo, ambos os tipos de célula foram pré-tratados com IL1b (0,05 ng/mL para células A549 e 0,5 ng/mL para células BEAS-2B) durante 30 minutos, para estimular a translocação de NF-kB para o núcleo, antes da adi-

ção dos inibidores em teste. Após a adição dos inibidores em teste, as células foram incubadas por outros 30 minutos. As células foram fixadas e testadas usando o kit de reagente NFkB Activation HitKit® HCS, da Cellomics. Os resultados dos testes podem ser registrados como IC50 (concentração inibitória a 50%), a concentração na qual a translocação de NF-κB está à metade de seu valor máximo.

<b>Composto</b>	<b>IC50 (µM) de translocação nuclear de NFκB induzida por IL1b</b>	
	<b>A549</b>	<b>BEAS-2B</b>
Ro1069920	6,7	0,8
Curcumina	37,5	5,9

#### Exemplo J

Componentes de um extrato de chá verde (*camellia sinensis*), como epigalocatequina e galato de epigalocatequina podem ser colocados próximos ao ICAM-1 (receptor para rinovírus humano codificado por um gene da Tabela I). A extensão da ligação entre os componentes na expressão do ICAM-1 pode ser determinada por meio de um teste de ligação competitiva padrão. Os componentes que se ligam substancialmente ao ICAM-1 podem ser identificados como compostos envolvidos na regulação da infecção por rinovírus, mediante a inibição através de efeitos sobre a ligação e a absorção viral.

As dimensões e valores apresentados na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto onde especificado em contrário, cada uma dessas dimensões se destina a significar tanto o valor declarado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão apresentada como "40 mm" destina-se a significar "cerca de 40 mm".

Todos os documentos citados na presente invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados a título de referência, sendo que a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção.

Embora modalidades específicas da presente invenção tenham

sido ilustradas e descritas, deve ficar óbvio aos versados na técnica que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

**Tabela I - Lista dos principais genes expressos em amostras nasais de 48 horas após a infecção dos indivíduos com RV16**

<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
202869_at	2',5'-oligoadenilato sintetase 1, 40/46kDa	OAS1
205552_s_at	2',5'-oligoadenilato sintetase 1, 40/46kDa	OAS1
204972_at	2'-5'-oligoadenilato sintetase 2, 69/71kDa	OAS2
206553_at	2'-5'-oligoadenilato sintetase 2, 69/71kDa	OAS2
228607_at	2'-5'-oligoadenilato sintetase 2, 69/71kDa	OAS2
218400_at	2'-5'-oligoadenilato sintetase 3, 100kDa	OAS3
232666_at	2'-5'-oligoadenilato sintetase 3, 100kDa	OAS3
205660_at	similar a 2'-5'-oligoadenilato sintetase	OASL
210797_s_at	similar a 2'-5'-oligoadenilato sintetase	OASL
219684_at	proteína responsiva a interferon de 28kD	IFRG28
204607_at	3-hidróxi-3-metil glutaril-coenzima A sintase 2 (mitocondrial)	HMGCS2
1555785_a_at	5'-3' exoribonuclease 1	XRN1
233632_s_at	5'-3' exoribonuclease 1	XRN1
223298_s_at	5'-nucleotidase, citosólica III	NT5C3
222162_s_at	um motivo similar à disintegrina e metaloprotease (do tipo reprotisina) com trombospondina tipo 1, 1	ADAMTS1
237281_at	uma proteína âncora da quinase (PRKA) 14	AKAP14
237282_s_at	uma proteína âncora da quinase (PRKA) 14	AKAP14
206513_at	ausente em melanoma 2	AIM2
1557418_at	membro da família de cadeia longa Acil-CoA sintetase 4	ACSL4
201786_s_at	adenosina deaminase, específica para RNA	ADAR
213217_at	adenilato ciclase 2 (cérebro)	ADCY2
225342_at	adenilato quinase 3	AK3L1
1553734_at	adenilato quinase 7	AK7
209869_at	receptor alfa-2A-adrenérgico	ADRA2A
206170_at	receptor beta-2-adrenérgico de superfície	ADRB2
202912_at	adrenomedulina	ADM
206262_at	álcool desidrogenase 1C (classe I), polipeptídeo gama	ADH1C
207544_s_at	álcool desidrogenase 6 (classe V)	ADH6
214261_s_at	álcool desidrogenase 6 (classe V)	ADH6
210505_at	álcool desidrogenase 7 (classe IV), polipeptídeo mu ou sigma	ADH7
205640_at	família aldeído desidrogenase 3, membro B1	ALDH3B1
211004_s_at	família aldeído desidrogenase 3, membro B1	ALDH3B1
203609_s_at	família aldeído desidrogenase 5, membro A1 (succinato-semialdeído desidrogenase)	ALDH5A1
209901_x_at	fator inflamatório de aloenxerto 1	AIF1
213095_x_at	fator inflamatório de aloenxerto 1	AIF1
215051_x_at	fator inflamatório de aloenxerto 1	AIF1
1552698_at	similar à alfa tubulina	MGC16703
205156_s_at	canal de cátion sensível à amilorida 2, neuronal	ACCN2
1555284_at	esclerose lateral amiotrófica 2 (juvenil)	ALS2

211110_s_at	receptor de androgênio (receptor de di-hidrotestosterona, feminização testicular, atrofia muscular espinhal e bulbar, doença de Kennedy)	AR
219962_at	enzima conversora de angiotensina I (peptidil-dipeptidase A) 2	ACE2
210486_at	contendo repetição da anquirina e domínio MYND 1	ANKMY1
238439_at	domínio de repetição da anquirina 22	ANKRD22
239196_at	domínio de repetição da anquirina 22	ANKRD22
211712_s_at	anexina A9	ANXA9
210873_x_at	apolipoproteína B, enzima editora de mRNA, similar a polipeptídeo catalítico 3A	APOBEC3A
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
209546_s_at	apolipoproteína L, 1	APOL1
221653_x_at	apolipoproteína L, 2	APOL2
221087_s_at	apolipoproteína L, 3	APOL3
1555600_s_at	apolipoproteína L, 4	APOL4
223801_s_at	apolipoproteína L, 4	APOL4
219716_at	apolipoproteína L, 6	APOL6
241869_at	apolipoproteína L, 6	APOL6
221241_s_at	regulador de apoptose BCL-G	BCLG
204446_s_at	araquidonato 5-lipoxigenase	ALOX5
214366_s_at	araquidonato 5-lipoxigenase	ALOX5
204445_s_at	araquidonato 5-lipoxigenase	ALOX5
213952_s_at	araquidonato 5-lipoxigenase	ALOX5
238878_at	homeobox relacionado com aristaless	ARX
223794_at	contendo repetição do armadillo 4	ARMC4
205969_at	aril acetamida desacetilase (esterase)	AADAC
215407_s_at	astrotactina 2	ASTN2
213138_at	domínio interativo rico em AT 5A (similar a MRF1)	ARID5A
232265_at	similar à ataxina 7 1	ATXN7L1
237400_at	ATP sintase, transportador de H <sup>+</sup> , complexo mitocondrial F0, subunidade s (fator B)	ATP5S
239859_x_at	ATP sintase, transportador de H <sup>+</sup> , complexo mitocondrial F0, subunidade s (fator B)	ATP5S
214255_at	ATPase, Classe V, tipo 10A	ATP10A
207583_at	cassete de ligação a ATP, subfamília D (ALD), membro 2	ABCD2
206076_at	gene B7	B7
205662_at	proteína B9	EPPB9
210534_s_at	proteína B9	EPPB9
210538_s_at	contendo repetição de IAP baculoviral 3	BIRC3
221530_s_at	contendo domínio básico hélice-laço-hélice, classe B, 3	BHLHB3
220766_at	gene de translocação da célula B 4	BTG4
203728_at	antagonista/assassino de BCL2 1	BAK1
221241_s_at	similar a BCL2 14 (facilitador de apoptose)	BCL2L14
220087_at	beta-caroteno 15,15'-mono-oxigenase 1	BCMO1
201641_at	antígeno de célula estromal da medula óssea 2	BST2
218876_at	proteína específica para o cérebro	CGI-38
206382_s_at	fator neurotrófico derivado do cérebro	BDNF
202946_s_at	contendo domínio BTB (POZ) 3	BTBD3
1554712_a_at	BXMAS2-10	BXMAS2-10
233662_at	similar à caderina 26	CDH26
209530_at	canal de cálcio, dependente de tensão, subunidade beta 3	CACNB3
214475_x_at	calpaína 3, (p94)	CAPN3
208063_s_at	calpaína 9	CAPN9
210641_at	calpaína 9	CAPN9
229228_at	proteína de ligação a elemento responsivo a cAMP 5	CREB5

220168_at	candidato a suscetibilidade para câncer 1	CASC1
234732_s_at	proteína interativa para complexo de proteína para ligação a CAP 1	FLJ23588
219634_at	carboidrato (condroitina 4) sulfotransferase 11	CHST11
223737_x_at	carboidrato (N-acetil galactosamina 4-0) sulfotransferase 9	CHST9
224400_s_at	carboidrato (N-acetil galactosamina 4-0) sulfotransferase 9	CHST9
219182_at	carboidrato (N-acetil glicosamina 6-O) sulfotransferase 5	CHST5
205379_at	carbonil redutase 3	CBR3
209616_s_at	carboxil esterase 1 (serina esterase de monócito/macrófago 1)	CES1
206576_s_at	molécula de adesão celular 1 relacionada a antígeno carcinoembrionário (glicoproteína biliar)	CEACAM1
209498_at	molécula de adesão celular 1 relacionada a antígeno carcinoembrionário	CEACAM1
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
	(glicoproteína biliar)	
211883_x_at	molécula de adesão celular 1 relacionada a antígeno carcinoembrionário (glicoproteína biliar)	CEACAM1
211889_x_at	molécula de adesão celular 1 relacionada a antígeno carcinoembrionário (glicoproteína biliar)	CEACAM1
210563_x_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
209939_x_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
211862_x_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
211317_s_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
239629_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
210564_x_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
209508_x_at	regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD	CFLAR
211367_s_at	caspase 1, protease de cisteína relacionada à apoptose (interleucina 1, beta, convertase)	CASP1
211368_s_at	caspase 1, protease de cisteína relacionada à apoptose (interleucina 1, beta, convertase)	CASP1
205467_at	caspase 10, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP10
213596_at	caspase 4, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP4
209310_s_at	caspase 4, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP4
207500_at	caspase 5, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP5
207181_s_at	caspase 7, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP7
207686_s_at	caspase 8, protease de cisteína relacionada à apoptose	CASP8
201432_at	catalase	CAT
238363_at	catalase	CAT
1565633_at	catenina (proteína associada à caderina), delta 1	CTNND1
203645_s_at	antígeno CD163	CD163
215049_x_at	antígeno CD163	CD163
223834_at	antígeno CD274	CD274
227458_at	antígeno CD274	CD274
228766_at	antígeno CD36 (receptor de colágeno tipo I, receptor de trombospondina)	CD36
211075_s_at	antígeno CD47 (antígeno relacionado a Rh, transdutor de sinal associado à integrina)	CD47
213857_s_at	antígeno CD47 (antígeno relacionado a Rh, transdutor de sinal associado à integrina)	CD47
203507_at	antígeno CD68	CD68
209795_at	antígeno CD69 (p60, antígeno de ativação precoce das células T)	CD69
237009_at	antígeno CD69 (p60, antígeno de ativação precoce das células T)	CD69
214049_x_at	antígeno CD7 (p41)	CD7

1554519_at	antígeno CD80 (ligante de antígeno CD28 1, antígeno B7-1)	CD80
204440_at	antígeno CD83 (linfócitos B ativados, superfamília da imunoglobulina)	CD83
211192_s_at	antígeno CD84 (antígeno de leucócito)	CD84
210895_s_at	antígeno CD86 (ligante de antígeno CD28 2, antígeno B7-2)	CD86
205288_at	CDC14, ciclo de divisão celular 14, homólogo A (S. cerevisiae)	CDC14A
210742_at	CDC14, ciclo de divisão celular 14, homólogo A (S. cerevisiae)	CDC14A
240735_at	proteína quinase alfa para ligação a CDC42 (similar a DMPK)	CDC42BPA
204693_at	proteína efetora CDC42 (ligação a Rho GTPase) 1	CDC42EP1
1569004_at	clone de cDNA, IMAGE:30349460, CDS parcial	
1570165_at	clone de cDNA, IMAGE:3895112, contendo erros de deslocamento de quadro	
1559817_at	clone de cDNA, IMAGE:3961179, CDS parcial	
231046_at	clone de cDNA, IMAGE:4329532, CDS parcial	
238910_at	clone de cDNA, IMAGE:4779711, CDS parcial	
1559103_s_at	clone de cDNA, IMAGE:4791593, CDS parcial	
228108_at	clone de cDNA, IMAGE:5263177, CDS parcial	
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
235532_at	clone de cDNA, IMAGE:5302913, CDS parcial	
236522_at	CDNA FLJ25684 fis, clone TST04185	
213429_at	CDNA FLJ26539 fis, clone KDN09310	
225996_at	CDNA FLJ36725 fis, clone UTERU2012230	
1557383_a_at	CDNA FLJ38112 fis, clone D3OST2002272	
1556938_a_at	CDNA FLJ38433 fis, clone FEBRA2014578	
227061_at	CDNA FLJ44429 fis, clone UTERU2015653	
229190_at	CDNA FLJ90295 fis, clone NT2RP2000240.	
214567_s_at	ligante de quimioquina (motivo C) 1	XCL1
206366_x_at	ligante de quimioquina (motivo C) 2	XCL2
32128_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 18 (pulmonar e regulado por ativação)	CCL18
210072_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 19	CCL19
216598_s_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 2	CCL2
205476_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 20	CCL20
205114_s_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 3	CCL3L1
1405_i_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 5	CCL5
1555759_a_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 5	CCL5
204655_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 5	CCL5
214038_at	ligante de quimioquina (motivo C-C) 8	CCL8
205098_at	receptor de quimioquina (motivo C-C) 1	CCR1
205099_s_at	receptor de quimioquina (motivo C-C) 1	CCR1
206991_s_at	receptor de quimioquina (motivo C-C) 5	CCR5
211434_s_at	similar a receptor de quimioquina (motivo C-C) 2	CCRL2
203687_at	ligante de quimioquina (motivo C-X3-C) 1	CX3CL1
823_at	ligante de quimioquina (motivo C-X3-C) 1	CX3CL1
204470_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 1 (atividade de estímulo ao crescimento de melanoma, alfa)	CXCL1
204533_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 10	CXCL10
210163_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 11	CXCL11
211122_s_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 11	CXCL11
205242_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 13 (quimiotático para célula B)	CXCL13
222484_s_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 14	CXCL14
209774_x_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 2	CXCL2

207850_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 3	CXCL3
215101_s_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 5	CXCL5
203915_at	ligante de quimioquina (motivo C-X-C) 9	CXCL9
1555705_a_at	fator similar à quimioquina, superfamília 3	CKLFSF3
224998_at	fator similar à quimioquina, superfamília 4	CKLFS4
225009_at	fator similar à quimioquina, superfamília 4	CKLFS4
209395_at	similar à quitinase 3 1 (glicoproteína 39 de cartilagem)	CHI3L1
209396_s_at	similar à quitinase 3 1 (glicoproteína 39 de cartilagem)	CHI3L1
213415_at	canal intracelular de cloreto 2	CLIC2
221881_s_at	canal intracelular de cloreto 4	CLIC4
206869_at	condroaderina	CHAD
211571_s_at	sulfato de condroitina proteoglicano 2 (versicano)	CSPG2
207571_x_at	cromossomo 1, quadro de leitura aberto 38	C1ORF38
238453_at	cromossomo 10, quadro de leitura aberto 13	C10ORF13
241902_at	cromossomo 10, quadro de leitura aberto 48	C10ORF48
220344_at	cromossomo 11, quadro de leitura aberto 16	C11ORF16
215692_s_at	cromossomo 11, quadro de leitura aberto 8	C11ORF8
237974_at	cromossomo 14, quadro de leitura aberto 29	C14ORF29
1552950_at	cromossomo 15, quadro de leitura aberto 26	C15ORF26
230811_at	cromossomo 16, quadro de leitura aberto 55	C16ORF55
225929_s_at	cromossomo 17, quadro de leitura aberto 27	C17ORF27
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
225931_s_at	cromossomo 17, quadro de leitura aberto 27	C17ORF27
230000_at	cromossomo 17, quadro de leitura aberto 27	C17ORF27
229542_at	cromossomo 20, quadro de leitura aberto 85	C20ORF85
1558333_at	cromossomo 22, quadro de leitura aberto 15	C22ORF15
1558334_a_at	cromossomo 22, quadro de leitura aberto 15	C22ORF15
240232_at	cromossomo 3, quadro de leitura aberto 1	C3ORF1
229152_at	cromossomo 4, quadro de leitura aberto 7	C4ORF7
220751_s_at	cromossomo 5, quadro de leitura aberto 4	C5ORF4
1559051_s_at	cromossomo 6, quadro de leitura aberto 150	C6ORF150
233438_at	cromossomo 6, quadro de leitura aberto 162	C6ORF162
230695_s_at	cromossomo 6, quadro de leitura aberto 206	C6ORF206
231070_at	cromossomo 6, quadro de leitura aberto 71	C6ORF71
226603_at	cromossomo 7, quadro de leitura aberto 6	SAMD9L
230036_at	cromossomo 7, quadro de leitura aberto 6	SAMD9L
235643_at	cromossomo 7, quadro de leitura aberto 6	SAMD9L
243271_at	cromossomo 7, quadro de leitura aberto 6	SAMD9L
218541_s_at	cromossomo 8, quadro de leitura aberto 4	C8ORF4
221946_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 116	C9ORF116
59437_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 116	C9ORF116
1557014_a_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 122	C9ORF122
229976_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 18	C9ORF18
229012_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 24	C9ORF24
1553433_at	cromossomo 9, quadro de leitura aberto 93	C9ORF93
1553905_at	cromossomo X, quadro de leitura aberto 22	CXORF22
231389_at	cromossomo X, quadro de leitura aberto 41	CXORF41
228739_at	Proteína cília-associada(CYS1)	
218223_s_at	proteína interativa para CK2 1, proteína HQ0024c	CKIP-1
218182_s_at	claudina 1	CLDN1
222549_at	claudina 1	CLDN1
1556687_a_at	claudina 10	CLDN10
214598_at	claudina 8	CLDN8
243585_at	clone DNA57844 ELIP488 (UNQ488) mRNA, CDS completo	
209716_at	fator estimulante de colônia 1 (macrófago)	CSF1
207442_at	fator estimulante de colônia 3 (granulócito)	CSF3
1555229_a_at	componente complementar 1, subcomponente s	C1S

208747_s_at	componente complementar 1, subcomponente s	C1S
209906_at	componente complementar 3a, receptor 1	C3AR1
208451_s_at	componente complementar 4A	C4B
227209_at	contactina 1	CNTN1
229831_at	contactina 3 (associada à plasmocitoma)	CNTN3
244632_at	contactina 5	CNTN5
1556209_at	lectina de tipo C, família de domínio 2, membro B	CLEC2B
209732_at	lectina de tipo C, família de domínio 2, membro B	CLEC2B
1555214_a_at	lectina de tipo C, família de domínio 7, membro A	CLEC7A
202284_s_at	inibidor de quinase dependente de ciclina 1A (p21, Cip1)	CDKN1A
210140_at	cistatina F (leucocistatina)	CST7
205081_at	proteína rica em cisteína 1 (intestinal)	CRIP1
230866_at	receptor de cisteinil leucotrieno 1	CYSLTR1
231747_at	receptor de cisteinil leucotrieno 1	CYSLTR1
203922_s_at	citocromo b-245, beta polipeptídeo (doença granulomatosa crônica)	CYBB
203923_s_at	citocromo b-245, beta polipeptídeo (doença granulomatosa crônica)	CYBB
1553434_at	citocromo P450 4Z2 pseudogene	CYP4Z2P
206504_at	citocromo P450, família 24, subfamília A, polipeptídeo 1	CYP24A1
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
206424_at	citocromo P450, família 26, subfamília A, polipeptídeo 1	CYP26A1
220432_s_at	citocromo P450, família 39, subfamília A, polipeptídeo 1	CYP39A1
223961_s_at	proteína induzível por citoquina contendo SH2	CISH
231794_at	proteína citotóxica associada a linfócito T 4	CTLA4
236341_at	proteína citotóxica associada a linfócito T 4	CTLA4
218943_s_at	polipeptídeo de box DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 58	DDX58
222793_at	polipeptídeo de box DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 58	DDX58
242961_x_at	polipeptídeo de box DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 58	DDX58
213420_at	polipeptídeo de box DEAH (Asp-Glu-Ala-Asp/His) 57	DHX57
210397_at	defensina, beta 1	DEFB1
225415_at	similar a deltex 3 (drosófila)	DTX3L
231552_at	proteína DKFZP434C212	GAPVD1
202887_s_at	transcrição induzível por dano ao DNA 4	DDIT4
1560020_at	homólogo DnaJ (Hsp40), subfamília C, membro 13	DNAJC13
207311_at	domínios duplos similares a C2, beta	DOC2B
1552708_a_at	fosfatase de especificidade dupla 19	DUSP19
204794_at	fosfatase de especificidade dupla 2	DUSP2
209457_at	fosfatase de especificidade dupla 5	DUSP5
208891_at	fosfatase de especificidade dupla 6	DUSP6
208892_s_at	fosfatase de especificidade dupla 6	DUSP6
208893_s_at	fosfatase de especificidade dupla 6	DUSP6
1565337_at	dineína, axonêmica, polipeptídeo pesado 6	DNAH6
240857_at	dineína, axonêmica, polipeptídeo pesado 9	DNAH9
220636_at	dineína, axonêmica, polipeptídeo intermediário 2	DNAI2
227081_at	dineína, axonêmica, polipeptídeo intermediário leve 1	DNALI1
1565149_at	dineína, citoplasmática, polipeptídeo pesado 2	DNCH2
235273_at	suscetibilidade à dislexia 1, candidato 1	DYX1C1
1562921_at	proteína de ligação a E1A p300	EP300
220624_s_at	fator similar a E74 5 (fator de transcrição de domínio ets)	ELF5
205249_at	resposta de crescimento precoce 2 (homólogo Krox-20, Drosófila)	EGR2
209392_at	ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 2 (autotaxina)	ENPP2
210839_s_at	ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 2 (autotaxina)	ENPP2
201842_s_at	proteína de matriz extracelular similar à fibulina contendo EGF 1	EFEMP1

207111_at	contendo módulo similar a EGF, similar à mucina, similar a receptor de hormônios 1	EMR1
207610_s_at	contendo módulo similar a EGF, similar a mucina, similar a receptor de hormônios 2	EMR2
244660_at	ELAV similar a (letal embrionário, visão anormal, Drosófila) (antígeno Hu R)	ELAVL1
227180_at	membro da família ELOVL 7, alongamento de ácidos graxos de cadeia longa (levedura)	ELOVL7
204858_s_at	fator de crescimento para célula endotelial 1 (derivado de plaqueta)	ECGF1
217497_at	fator de crescimento para célula endotelial 1 (derivado de plaqueta)	ECGF1
206758_at	endotelina 2	EDN2
204464_s_at	receptor de endotelina tipo A	EDNRA
203249_at	intensificador do homólogo de zeste 1 (Drosófila)	EZH1
201313_at	enolase 2 (gama, neuronal)	ENO2
227609_at	interação epitelial estromal 1 (seio)	EPSTI1
239979_at	interação epitelial estromal 1 (seio)	EPSTI1
235276_at	interação epitelial estromal 1 (seio)	EPSTI1
222646_s_at	similar a ERO1 (S. cerevisiae)	ERO1L
206710_s_at	faixa de proteína da membrana de eritrócito similar a 4,1 3	EPB41L3
212681_at	faixa de proteína da membrana de eritrócito similar a 4,1 3	EPB41L3
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
221680_s_at	gene variante ets 7 (oncogene TEL2)	ETV7
224225_s_at	gene variante ets 7 (oncogene TEL2)	ETV7
204211_x_at	fator de início da tradução eucariótica 2-alfa quinase 2	EIF2AK2
223533_at	fator para diferenciação de adipócitos 158	LRRC8C
1554547_at	família com similaridade de sequência 13, membro C1	FAM13C1
226804_at	família com similaridade de sequência 20, membro A	FAM20A
241981_at	família com similaridade de sequência 20, membro A	FAM20A
242945_at	família com similaridade de sequência 20, membro A	FAM20A
243221_at	família com similaridade de sequência 20, membro A	FAM20A
244457_at	família com similaridade de sequência 20, membro C	FAM20C
221766_s_at	família com similaridade de sequência 46, membro A	FAM46A
224973_at	família com similaridade de sequência 46, membro A	FAM46A
204780_s_at	Fas (superfamília de receptor para TNF, membro 6)	FAS
204781_s_at	Fas (superfamília de receptor para TNF, membro 6)	FAS
215719_x_at	Fas (superfamília de receptor para TNF, membro 6)	FAS
216252_x_at	Fas (superfamília de receptor para TNF, membro 6)	FAS
210865_at	ligante para Fas (superfamília de TNF, membro 6)	FASLG
1554899_s_at	fragmento Fc de IgE, alta afinidade I, receptor para polipeptídeo gama	FCER1G
204232_at	fragmento Fc de IgE, alta afinidade I, receptor para polipeptídeo gama	FCER1G
216950_s_at	fragmento Fc de IgG, alta afinidade Ia, receptor (CD64)	FCGR1A
203561_at	fragmento Fc de IgG, baixa afinidade IIa, receptor (CD32)	FCGR2A
210889_s_at	fragmento Fc de IgG, baixas afinidade IIb, receptor (CD32)	FCGR2B
211395_x_at	fragmento Fc de IgG, baixa afinidade IIc, receptor para (CD32)	FCGR2C
230645_at	contendo domínio FERM 3	FRMD3
235846_at	proteína de ligação ao silenciador do fibrinogênio	RAD54B
222693_at	domínio de fibronectina tipo III contendo 3B	FNDC3B
205237_at	ficolina (contendo domínio colágeno/fibrinogênio) 1	FCN1
1570515_a_at	proteína interativa para filamina A 1	FILIP1
215300_s_at	mono-oxigenase contendo flavina 5	FMO5
231985_at	flavoproteína óxido redutase MICAL3	mical3
239697_x_at	proteína FLJ42117	FLJ42117

230757_at	proteína FLJ44796	FLJ44796
230956_at	proteína FLJ45803	FLJ45803
1568606_at	proteína FLJ46266	FLJ46266
226847_at	folistatina	FST
204420_at	antígeno similar a FOS 1	FOSL1
230741_at	clone de cDNA com inserção de comprimento total YX74D05	
1556190_s_at	clone de cDNA com inserção de comprimento total ZC64C06	
237690_at	receptor acoplado à proteína G 115	GPR115
210473_s_at	receptor acoplado à proteína G 125	GPR125
209631_s_at	receptor acoplado à proteína G 37 (receptor de endotelina similar ao tipo B)	GPR37
223767_at	receptor acoplado à proteína G 84	GPR84
223278_at	proteína de junção de lacuna, beta 2, 26kDa (conexina 26)	GJB2
213685_at	gene de PAC 886K2, cromossomo 1	
222102_at	glutathione S-transferase A3	GSTA3
204550_x_at	glutathione S-transferase M1	GSTM1
204418_x_at	glutathione S-transferase M2 (músculo)	GSTM2
204149_s_at	glutathione S-transferase M4	GSTM4
227163_at	glutathione S-transferase ômega 2	GSTO2
203815_at	glutathione S-transferase teta 1	GSTT1
205164_at	glicina C-acetiltransferase (2-amino-3-cetobutirato coenzima A ligase)	GCAT
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
205495_s_at	granulinsina	GNLY
205488_at	granzima A (granzima 1, serina esterase citotóxica associada a linfócito T 3)	GZMA
210164_at	granzima B (granzima 2, serina esterase citotóxica associada a linfócito T 1)	GZMB
210321_at	granzima H (catepsina similar a G 2, proteína h-CCPX)	GZMH
204224_s_at	GTP ciclo-hidrolase 1 (distonia dopa-responsiva)	GCH1
219243_at	GTPase, família IMAP, membro 4	GIMAP4
219777_at	GTPase, família IMAP, membro 6	GIMAP6
204115_at	proteína de ligação a nucleotídeo de guanina (proteína G), gama 11	GNG11
204187_at	guanosina monofosfato redutase	GMPR
202269_x_at	proteína de ligação a guanilato 1, induzível por interferon, 67kDa	GBP1
202270_at	proteína de ligação a guanilato 1, induzível por interferon, 67kDa	GBP1
231577_s_at	proteína de ligação a guanilato 1, induzível por interferon, 67kDa	GBP1
231578_at	proteína de ligação a guanilato 1, induzível por interferon, 67kDa	GBP1
202748_at	proteína de ligação a guanilato 2, induzível por interferon	GBP2
242907_at	proteína de ligação a guanilato 2, induzível por interferon	GBP2
223434_at	proteína de ligação a guanilato 3	GBP3
235175_at	proteína de ligação a guanilato 4	GBP4
235574_at	proteína de ligação a guanilato 4	GBP4
229625_at	proteína de ligação a guanilato 5	GBP5
238581_at	proteína de ligação a guanilato 5	GBP5
218839_at	hairy/enhancer-of-split relacionado com o motivo YRPW 1	HEY1
44783_s_at	hairy/enhancer-of-split relacionado com o motivo YRPW 1	HEY1
219863_at	domínio hect e RLD 5	HERC5
219352_at	domínio hect e RLD 6	HERC6
213069_at	homólogo HEG 1 (peixe paulistinha)	HEG1

1552787_at	helicase (DNA) B	HELB
1552788_a_at	helicase (DNA) B	HELB
1552623_at	contendo domínio SH2 hematopoético	HSH2D
203821_at	fator de crescimento similar a EGF para ligação à heparina	HBEGF
206149_at	gene para antígeno do carcinoma hepatocelular 520	LOC63928
220812_s_at	HERV-H associado com LTR 2	HHLA2
211267_at	homeobox (expressa em células ES) 1	HESX1
238704_at	Homo sapiens, clone IMAGE:3866695, mRNA	
238887_at	Homo sapiens, clone IMAGE:3901628, mRNA	
1570298_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4042783, mRNA	
1559777_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4133286, mRNA	
1569675_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4694422, mRNA	
1557118_a_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4812643, mRNA, CDS parcial	
1558605_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4819775, mRNA	
239343_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4821804, mRNA, CDS parcial	
240888_at	Homo sapiens, clone IMAGE:4838406, mRNA	
1561368_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5194369, mRNA	
229072_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5259272, mRNA	
228740_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5276765, mRNA	
227917_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5285282, mRNA	
1561045_a_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5548255, mRNA	
1559534_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5743779, mRNA	
1559535_s_at	Homo sapiens, clone IMAGE:5743779, mRNA	
232790_at	Homo sapiens, clone IMAGE:6058191, mRNA	
1561355_at	Homo sapiens, similar ao gene associado à deficiência de carnitina expresso no ventrículo 1, clone IMAGE:4837775, mRNA	
205221_at	homogentisato 1,2-dioxigenase (homogentisato oxidase)	HGD
219865_at	proteína HSPC157	HSPC157
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
227262_at	proteína de ligação de hialuronano e proteoglicano 3	HAPLN3
230372_at	hialuronano sintase 2	HAS2
223541_at	hialuronano sintase 3	HAS3
242733_at	hidróxi prostaglandina desidrogenase 15-(NAD)	HPGD
205404_at	hidróxi esteroide (11-beta) desidrogenase 1	HSD11B1
204130_at	hidróxi esteroide (11-beta) desidrogenase 2	HSD11B2
244395_at	gene hipotético suportado por AK123449, BX641014	LOC401155
244761_at	gene hipotético suportado por AK126569	FLJ44606
229291_at	gene hipotético suportado por BC053344	LOC440600
236909_at	LOC129881 hipotético	LOC129881
229930_at	LOC150371 hipotético	LOC150371
235606_at	LOC344595 hipotético	LOC344595
229107_at	LOC388227 hipotético	LOC388227
236674_at	LOC388780 hipotético	LOC388780
1557647_a_at	LOC400125 hipotético	LOC400125
222347_at	LOC401131 hipotético	LOC401131
222089_s_at	proteína hipotética AF447587	LOC146562
1552639_at	proteína hipotética BC009980	MGC16635
236285_at	proteína hipotética BC009980	MGC16635
228439_at	proteína hipotética BC012330	MGC20410
1552269_at	proteína hipotética BC014608	LOC128153
227966_s_at	proteína hipotética BC016861	LOC90557
233326_at	proteína hipotética DKFZp434A128	DKFZP434A128
219876_s_at	proteína hipotética DKFZp434M0331	DKFZP434M0331

213657_s_at	proteína hipotética DKFZp547K1113	DKFZP547K1113
37590_g_at	proteína hipotética DKFZp547K1113	DKFZP547K1113
1556158_at	proteína hipotética DKFZp666G057	DKFZP666G057
226018_at	proteína hipotética Ells1	ELLS1
218824_at	proteína hipotética FLJ10781	FLJ10781
218999_at	proteína hipotética FLJ11000	FLJ11000
243465_at	proteína hipotética FLJ11000	FLJ11000
218627_at	proteína hipotética FLJ11259	FLJ11259
1555491_a_at	proteína hipotética FLJ11286	FLJ11286
53720_at	proteína hipotética FLJ11286	FLJ11286
220156_at	proteína hipotética FLJ11767	EFCAB1
220361_at	proteína hipotética FLJ12476	FLJ12476
219381_at	proteína hipotética FLJ13231	FLJ13231
221908_at	proteína hipotética FLJ14627	FLJ14627
221909_at	proteína hipotética FLJ14627	FLJ14627
218986_s_at	proteína hipotética FLJ20035	FLJ20035
218532_s_at	proteína hipotética FLJ20152	FLJ20152
236276_at	proteína hipotética FLJ20366	FLJ20366
218802_at	proteína hipotética FLJ20647	FLJ20647
219895_at	proteína hipotética FLJ20716	FLJ20716
1554919_s_at	proteína hipotética FLJ21062	FLJ21062
219455_at	proteína hipotética FLJ21062	FLJ21062
219334_s_at	proteína hipotética FLJ22833	FLJ22833
1554140_at	proteína hipotética FLJ23129	WDR78
1554141_s_at	proteína hipotética FLJ23129	WDR78
220389_at	proteína hipotética FLJ23514	FLJ23514
215341_at	proteína hipotética FLJ23529	FLJ23529
237220_at	proteína hipotética FLJ23834	FLJ23834
228152_s_at	proteína hipotética FLJ31033	FLJ31033
230339_at	proteína hipotética FLJ32745	FLJ32745
230047_at	proteína hipotética FLJ32810	FLJ32810
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
233157_x_at	proteína hipotética FLJ32926	FLJ32926
230158_at	proteína hipotética FLJ32949	DPY19L2
1558899_s_at	proteína hipotética FLJ35946	FLJ35946
236418_at	proteína hipotética FLJ36119	TTLL5
215143_at	proteína hipotética FLJ36166	FLJ36166
1553314_a_at	proteína hipotética FLJ37300	FLJ37300
1553362_at	proteína hipotética FLJ37357	FLJ37357
228903_at	proteína hipotética FLJ37464	FLJ37464
242470_at	proteína hipotética FLJ38944	FLJ38944
1552389_at	proteína hipotética FLJ39553	FLJ39553
1552390_a_at	proteína hipotética FLJ39553	FLJ39553
231081_at	proteína hipotética FLJ40298	FLJ40298
228100_at	proteína hipotética LOC128344	C1ORF88
226702_at	proteína hipotética LOC129607	LOC129607
239722_at	proteína hipotética LOC134121	LOC134121
1557636_a_at	proteína hipotética LOC136288	LOC136288
228863_at	proteína hipotética LOC144997	PCDH17
239593_at	proteína hipotética LOC155006	LOC155006
241416_at	proteína hipotética LOC155036	LOC155036
1556357_s_at	proteína hipotética LOC157697	LOC157697
238625_at	proteína hipotética LOC199920	C1ORF168
213248_at	proteína hipotética LOC221362	LOC221362

1557417_s_at	proteína hipotética LOC222967	LOC222967
242601_at	proteína hipotética LOC253012	LOC253012
236076_at	proteína hipotética LOC257396	LOC257396
213148_at	proteína hipotética LOC257407	LOC257407
1556062_at	proteína hipotética LOC283012	LOC283012
1561096_at	proteína hipotética LOC285419	LOC285419
1562209_at	proteína hipotética LOC285429	LOC285429
232504_at	proteína hipotética LOC285628	LOC285628
1557107_at	proteína hipotética LOC286002	LOC286002
232921_at	proteína hipotética LOC286025	LOC286025
225033_at	proteína hipotética LOC286167	LOC286167
206721_at	proteína hipotética LOC57821	C1ORF114
227910_at	proteína hipotética LOC63929	DNAJB7
232611_at	proteína hipotética LOC92497	LOC92497
212281_s_at	proteína hipotética MAC30	MAC30
224495_at	proteína hipotética MGC10744	MGC10744
224463_s_at	proteína hipotética MGC13040	MGC13040
1563863_x_at	proteína hipotética MGC17403	MGC17403
1553055_a_at	proteína hipotética MGC19764	MGC19764
235498_at	proteína hipotética MGC22773	LRRC44
228532_at	proteína hipotética MGC24133	C1ORF162
236085_at	proteína hipotética MGC26610	CAPSL
1561200_at	proteína hipotética MGC26733	MGC26733
228606_at	proteína hipotética MGC33212	MGC33212
1555007_s_at	proteína hipotética MGC33630	WDR66
229302_at	proteína hipotética MGC33926	MGC33926
1553729_s_at	proteína hipotética MGC35140	LRRC43
231549_at	proteína hipotética MGC35194	C1ORF158
238008_at	proteína hipotética MGC35308	MGC35308
237020_at	proteína hipotética MGC39581	MGC39581
243832_at	proteína hipotética MGC5391	SFT2D3
221477_s_at	proteína hipotética MGC5618	MGC5618
235743_at	proteína hipotética MGC61716	MTERFD2
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
213038_at	contendo domínio IBR 3	IBRDC3
36564_at	contendo domínio IBR 3	IBRDC3
230670_at	superfamília da imunoglobulina, membro 10	IGSF10
210029_at	indolamina-pirrol 2,3 dioxigenase	INDO
215177_s_at	integrina, alfa 6	ITGA6
1555349_a_at	integrina, beta 2 (antígeno CD18 (p95), antígeno associado à função de linfócito 1, antígeno de macrófago 1 (mac-1) subunidade beta)	ITGB2
208083_s_at	integrina, beta 6	ITGB6
226535_at	integrina, beta 6	ITGB6
208084_at	integrina, beta 6	ITGB6
202637_s_at	molécula de adesão intercelular 1 (CD54), receptor para rinovírus humano	ICAM1
202638_s_at	molécula de adesão intercelular 1 (CD54), receptor para rinovírus humano	ICAM1
215485_s_at	molécula de adesão intercelular 1 (CD54), receptor para rinovírus humano	ICAM1
201601_x_at	proteína transmembranar induzida por interferon 1 (9-27)	IFITM1
214022_s_at	proteína transmembranar induzida por interferon 1 (9-27)	IFITM1
201315_x_at	proteína transmembranar induzida por interferon 2 (1-8D)	IFITM2
212203_x_at	proteína transmembranar induzida por interferon 3 (1-8U)	IFITM3
1555464_at	induzido por interferon com domínio helicase C 1	IFIH1
216020_at	induzido por interferon com domínio helicase C 1	IFIH1

219209_at	induzido por interferon com domínio helicase C 1	IFIH1
202531_at	fator regulador de interferon 1	IRF1
208436_s_at	fator regulador de interferon 7	IRF7
204057_at	fator regulador de interferon 8	IRF8
204698_at	gene estimulado por interferon 20kDa	ISG20
33304_at	gene estimulado por interferon 20kDa	ISG20
205483_s_at	interferon, proteína alfa-induzível (clone IFI-15K)	G1P2
204415_at	interferon, proteína alfa-induzível (clone IFI-6-16)	G1P3
210354_at	interferon, gama	IFNG
209417_s_at	proteína induzida por interferon 35	IFI35
214059_at	proteína induzida por interferon 44	IFI44
214453_s_at	proteína induzida por interferon 44	IFI44
204439_at	proteína induzida por interferon similar a 44	IFI44L
203153_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 1	IFIT1
217502_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 2	IFIT2
226757_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 2	IFIT2
204747_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 3	IFIT3
229450_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 3	IFIT3
203595_s_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 5	IFIT5
203596_s_at	proteína induzida por interferon com repetições de tetratri-copeptídeo 5	IFIT5
212657_s_at	antagonista do receptor de interleucina 1	IL1RN
39402_at	interleucina 1, beta	IL1B
207433_at	interleucina 10	IL10
207375_s_at	receptor de interleucina 15, alfa	IL15RA
1555016_at	interleucina 16 (fator quimiotático para linfócitos)	IL16
209827_s_at	interleucina 16 (fator quimiotático para linfócitos)	IL16
222868_s_at	proteína de ligação à interleucina 18	IL18BP
220745_at	interleucina 19	IL19
1552609_s_at	interleucina 28A (interferon, lambda 2)	IL28A
203828_s_at	interleucina 32	IL32
230966_at	interleucina 4 induzida 1	IL411
210744_s_at	receptor de interleucina 5, alfa	IL5RA
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
205207_at	interleucina 6 (interferon, beta 2)	IL6
206693_at	interleucina 7	IL7
241808_at	interleucina 7	IL7
226218_at	receptor de interleucina 7	IL7R
202859_x_at	interleucina 8	IL8
211506_s_at	interleucina 8	IL8
233290_at	proteína 1 de ligação quinase 1 associada ao receptor inter-leucina-1	IRAK1BP1
1554739_at	polipeptídeo promovido por partícula intracisternal A	IPP
236235_at	homólogo de Itchy E3 ubiquitina proteína ligase (camun-dongo)	ITCH
205841_at	quinase Janus 2 (uma proteína-tirosina quinase)	JAK2
205842_s_at	quinase Janus 2 (uma proteína-tirosina quinase)	JAK2
227677_at	quinase Janus 3 (uma proteína-tirosina quinase, leucócito)	JAK3
229294_at	juntofilina 3	JPH3
205157_s_at	queratina 17	KRT17
209125_at	queratina 6A	KRT6C

204166_at	KIAA0963	KIAA0963
212942_s_at	KIAA1199	KIAA1199
1562648_at	KIAA1212	KIAA1212
234936_s_at	proteína KIAA1345	KIAA1345
225076_s_at	proteína KIAA1404	KIAA1404
1569503_at	proteína KIAA1414	KIAA1414
227409_at	KIAA1443	KIAA1443
222139_at	gene KIAA1466	KIAA1466
241347_at	KIAA1618	KIAA1618
225193_at	KIAA1967	KIAA1967
203934_at	receptor de domínio para inserção de quinase (uma tirosina quinase receptora de tipo III)	KDR
223778_at	família quinesina, membro 9	KIF9
228429_x_at	família quinesina, membro 9	KIF9
231319_x_at	família quinesina, membro 9	KIF9
204385_at	quinureninase (L-quinurenina hidrolase)	KYNU
210663_s_at	quinureninase (L-quinurenina hidrolase)	KYNU
217388_s_at	quinureninase (L-quinurenina hidrolase)	KYNU
205306_x_at	quinurenina 3-mono-oxigenase (quinurenina 3-hidroxilase)	KMO
203276_at	lamina B1	LMNB1
217933_s_at	leucina aminopeptidase 3	LAP3
236917_at	contendo repetição rica em leucina 34	LRRC34
236918_s_at	contendo repetição rica em leucina 34	LRRC34
220003_at	contendo repetição rica em leucina 36	LRRC36
205266_at	fator inibitório de leucemia (fator de diferenciação colinérgica)	LIF
205876_at	receptor do fator inibitório de leucemia	LIFR
225571_at	receptor do fator inibitório de leucemia	LIFR
227771_at	receptor do fator inibitório de leucemia	LIFR
225575_at	receptor do fator inibitório de leucemia	LIFR
210660_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A (com domínio TM), membro 1	LILRA1
211100_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A (com domínio TM), membro 2	LILRA2
207104_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 1	LILRB1
229937_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 1	LILRB1
207697_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 2	LILRB2
210225_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília B (com	LILRB2
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
	domínios TM e ITIM), membro 2	
210784_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília B (com domínios TM e ITIM), membro 2	LILRB2
211135_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 2	LILRB2
208594_x_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 6	LILRB3
215838_at	receptor de leucócito similar à imunoglobulina, subfamília A B (com domínios TM e ITIM), membro 7	LILRA5
210644_s_at	receptor similar a Ig associado a leucócito 1	LAIR1
224806_at	LOC440448	LOC440448
230552_at	LOC440523	LOC440523
239279_at	LOC440702	LOC440702
237585_at	LOC441054	LOC441054

236045_x_at	LOC441801	LOC441801
202067_s_at	receptor para lipoproteína de baixa densidade (hipercolesterolemia familiar)	LDLR
217173_s_at	receptor para lipoproteína de baixa densidade (hipercolesterolemia familiar)	LDLR
202068_s_at	receptor para lipoproteína de baixa densidade (hipercolesterolemia familiar)	LDLR
235126_at	proteína hipotética LQK1, mRNA com isoforma curta (LQK1), CDS completo, alternativamente submetida a splicing	
220532_s_at	proteína LR8	LR8
207797_s_at	proteína de ligação LRP2	LRP2BP
206486_at	gene de ativação de linfócitos 3	LAG3
205569_at	proteína de membrana associada a lisossoma 3	LAMP3
209728_at	complexo principal de histocompatibilidade, classe II, DR beta 4	HLA-DRB4
204475_at	metaloproteinase de matriz 1 (colagenase intersticial)	MMP1
204580_at	metaloproteinase de matriz 12 (elastase de macrófago)	MMP12
202827_s_at	metaloproteinase de matriz 14 (inserida pela membrana)	MMP14
217279_x_at	metaloproteinase de matriz 14 (inserida pela membrana)	MMP14
203936_s_at	metaloproteinase de matriz 9 (gelatinase B, gelatinase de 92kDa, colagenase tipo IV de 92kDa)	MMP9
218810_at	proteína induzida por tratamento MCP-1	ZC3H12A
1552594_at	MDAC1	MDAC1
205655_at	Mdm4, célula 3T3 transformada duplo minuto 4, proteína de ligação p53 (camundongo)	MDM4
241876_at	Mdm4, célula 3T3 transformada duplo minuto 4, proteína de ligação p53 (camundongo)	MDM4
219703_at	proteína estrutural nuclear específica para meiose 1	MNS1
221369_at	receptor de melatonina 1A	MTNR1A
219574_at	dedo de anel associado à membrana (C3HC4) 1	1-Mar
229383_at	dedo de anel associado à membrana (C3HC4) 1	1-Mar
219607_s_at	domínios abrangendo a membrana 4, subfamília A, membro 4	MS4A4A
212185_x_at	metalotioneína 2A	MT2A
201761_at	metileno tetra-hidrofolato desidrogenase (dependente de NADP+) 2, metenil tetra-hidrofolato ciclo-hidrolase	MTHFD2
205101_at	transativador MHC classe II	MHC2TA
226084_at	proteína associada a microtúbulo 1B	MAP1B
228943_at	proteína associada a microtúbulo 6	MAP6
1552573_s_at	polidactilia com imagem em espelho 1	MIPOL1
222528_s_at	proteína carreadora de soluto mitocondrial	SLC25A37
238025_at	similar a domínio quinase de linhagem mista	MLKL
204041_at	monoamina oxidase B	MAOB
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
215731_s_at	fosfoproteína de fase M 9	MPHOSPH9
1561272_at	MRNA, cDNA DKFZp313J0134 (obtido de clone DKFZp313J0134)	
225812_at	MRNA, cDNA DKFZp586F0922 (obtido de clone DKFZp586F0922)	
1568698_at	MRNA, cDNA DKFZp686G0585 (obtido de clone DKFZp686G0585)	
238484_s_at	MRNA, clone CD 43T7	
238752_at	similar a MRS2, fator de homeostase do magnésio (S. cerevisiae)	MRS2L
222712_s_at	mucina 13, transmembranar epitelial	MUC13

218687_s_at	mucina 13, transmembranar epitelial	MUC13
227241_at	mucina 15	MUC15
235740_at	múltiplos domínios C2 com duas regiões transmembranares 1	MCTP1
213306_at	proteína de domínio PDZ múltiplo	MPDZ
212913_at	mutS homólogo 5 (E. coli)	MSH5
200798_x_at	sequência de leucemia mielocítica 1 (relacionado a BCL2)	MCL1
200796_s_at	sequência de leucemia mielocítica 1 (relacionado a BCL2)	MCL1
200797_s_at	sequência de leucemia mielocítica 1 (relacionado a BCL2)	MCL1
202086_at	resistência a mixovírus (vírus da gripe) 1, proteína induzível por interferon p78 (camundongo)	MX1
204994_at	resistência a mixovírus (vírus da gripe) 2 (camundongo)	MX2
206418_at	NADPH oxidase 1	NOX1
213915_at	sequência do grupo de células "Natural Killer" 7	NKG7
1557071_s_at	NEDD8 ultimate buster-1	NYREN18
238844_s_at	nefronoptise 1 (juvenil)	NPHP1
1552309_a_at	nexilina (proteína de ligação para F actina)	NEXN
226103_at	nexilina (proteína de ligação para F actina)	NEXN
211086_x_at	quinase relacionada a NIMA ("never in mitosis", ou nunca em mitose, gene a) 1	NEK1
210037_s_at	óxido nítrico sintase 2A (induzível, hepatócitos)	NOS2A
200632_s_at	gene N-myc regulado a jusante 1	NDRG1
206197_at	células não-metastáticas 5, proteína expressa em (nucleosídeo-difosfato quinase)	NME5
210218_s_at	antígeno nuclear Sp100	SP100
209636_at	fator nuclear do intensificador do gene de polipeptídeo leve kappa em células B 2 (p49/p100)	NFKB2
201502_s_at	inibidor do fator nuclear do intensificador do gene de polipeptídeo leve kappa em células B, alfa	NFKBIA
223217_s_at	inibidor do fator nuclear do intensificador do gene de polipeptídeo leve kappa em células B, zeta	NFKBIZ
223218_s_at	inibidor do fator nuclear do intensificador do gene de polipeptídeo leve kappa em células B, zeta	NFKBIZ
241031_at	fator localizado nuclear 1	NLF1
225344_at	coativador de receptor nuclear 7	NCOA7
205729_at	receptor de oncostatina M	OSMR
226621_at	receptor de oncostatina M	OSMR
210415_s_at	fibra densa externa da cauda do esperma 2	ODF2
238575_at	similar à proteína de ligação de oxisterol 6	OSBPL6
209230_s_at	proteína p8 (candidato de metástase 1)	P8
222725_s_at	palmdelphin	PALMD
1556773_at	hormônio similar ao hormônio da paratiroide	PTH1H
206300_s_at	hormônio similar ao hormônio da paratiroide	PTH1H
214204_at	PARK2 corregulado	PACRG
234927_s_at	contendo domínio PDZ, cromossomo X	FLJ21687
236548_at	proteína de domínio PDZ GIPC2	GIPC2
1553589_a_at	proteína interativa para PDZK1 1	PDZK1IP1
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
219630_at	proteína interativa para PDZK1 1	PDZK1IP1
1553681_a_at	perforina 1 (proteína formadora de poros)	PRF1
214617_at	perforina 1 (proteína formadora de poros)	PRF1
224210_s_at	proteína de membrana peroxissomal 4, 24kDa	PXMP4
228230_at	complexo peroxissomal ativado por proliferador e interativo para receptor A 285	PRIC285
232517_s_at	complexo peroxissomal ativado por proliferador e interativo para receptor A 285	PRIC285

219195_at	receptor peroxissomal ativado por proliferação, gama, coativador 1, alfa	PPARGC1A
204285_s_at	proteína induzida por forbol-12-miristato-13-acetato 1	PMAIP1
204286_s_at	proteína induzida por forbol-12-miristato-13-acetato 1	PMAIP1
232553_at	fosfato citidilil transferase 1, colina, isoforma beta	PCYT1B
239808_at	proteína de transferência do fosfatidil inositol, citoplasmática 1	PITPNC1
1558680_s_at	fosfodiesterase 1A, dependente de calmodulina	PDE1A
231213_at	fosfodiesterase 1A, dependente de calmodulina	PDE1A
226459_at	proteína adaptadora de fosfoinositida-3-quinase 1	PIK3AP1
202430_s_at	fosfolípideo escramblase 1	PLSCR1
202446_s_at	fosfolípideo escramblase 1	PLSCR1
241916_at	fosfolípideo escramblase 1	PLSCR1
218901_at	fosfolípideo escramblase 4	PLSCR4
1558534_at	quinase relacionada a PI-3-quinase similar a SMG-1	DKFZP547E087
211924_s_at	ativador de plasminogênio, receptor de uroquinase	PLAUR
203470_s_at	plecstrina	PLEK
203471_s_at	plecstrina	PLEK
218613_at	plecstrina e domínio Sec7 contendo 3	PSD3
1557363_a_at	proteína interativa para o domínio de homologia da plecstrina	PHIP
224701_at	família poli (ADP-ribose) polimerase, membro 14	PARP14
235157_at	família poli (ADP-ribose) polimerase, membro 14	PARP14
223220_s_at	família poli (ADP-ribose) polimerase, membro 9	PARP9
227807_at	família poli (ADP-ribose) polimerase, membro 9	PARP9
225291_at	polirribonucleotídeo nucleotidiltransferase 1	PNPT1
1555167_s_at	fator de intensificação de colônia pré-célula B 1	PBEF1
207838_x_at	proteína interativa para fator de transcrição de leucemia pré-célula B 1	PBXIP1
235229_at	PREVISTO: Homo sapiens, similar a receptor olfativo 2I2 (LOC442197), mRNA	
238531_x_at	PREVISTO: Homo sapiens, similar a receptor olfativo 2I2 (LOC442197), mRNA	
238629_x_at	PREVISTO: Homo sapiens, similar a receptor olfativo 2I2 (LOC442197), mRNA	
231077_at	PREVISTO: Homo sapiens, similar a RIKEN cDNA 1700009P17 (LOC257177), mRNA	
230044_at	prepro-neuropeptídeo B	NPB
227458_at	ligando 1 para morte celular programada 1	PDCD111
223834_at	ligando 1 para morte celular programada 1	PDCD111
206503_x_at	leucemia promielocítica	PML
209640_at	leucemia promielocítica	PML
210362_x_at	leucemia promielocítica	PML
211012_s_at	leucemia promielocítica	PML
211013_x_at	leucemia promielocítica	PML
211588_s_at	leucemia promielocítica	PML
235508_at	leucemia promielocítica	PML
213652_at	pro-proteína convertase subtilisina/quexina tipo 5	PCSK5
204748_at	prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H sintase e ciclo-oxigenase)	PTGS2
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
218083_at	prostaglandina E sintase 2	PTGES2
1555097_a_at	receptor de prostaglandina F (FP)	PTGFR
207177_at	receptor de prostaglandina F (FP)	PTGFR
222277_at	espiral tripla de colágeno da próstata	PCOTH
226279_at	protease, serina, 23	PRSS23

229441_at	protease, serina, 23	PRSS23
204211_x_at	proteína quinase, dependente de RNA de filamento duplo induzível por interferon	PRKR
237105_at	proteína quinase, ativador dependente de RNA de filamento duplo induzível por interferon	PRKRA
228620_at	proteína quinase, ativador dependente de RNA de filamento duplo induzível por interferon	PRKRA
218273_s_at	proteína fosfatase 2C, dependente de magnésio, subunidade catalítica	PPM2C
222572_at	proteína fosfatase 2C, dependente de magnésio, subunidade catalítica	PPM2C
207808_s_at	proteína S (alfa)	PROS1
1569552_at	proteína tirosina fosfatase, tipo não-receptora 18 (derivada do cérebro)	PTPN18
208300_at	proteína tirosina fosfatase, tipo receptora, H	PTPRH
203030_s_at	proteína tirosina fosfatase, tipo receptora, N polipeptídeo 2	PTPRN2
209323_at	proteína quinase, inibidor dependente de RNA de filamento duplo induzível por interferon, repressor de (P58 repressor)	PRKRIR
227289_at	protocaderina 17	PCDH17
205656_at	protocaderina 17	PCDH17
227282_at	protocaderina 19	PCDH19
238117_at	protoporfirinogênio oxidase	PPOX
204788_s_at	protoporfirinogênio oxidase	PPOX
220005_at	receptor purinérgico P2Y, acoplado à proteína G, 13	P2RY13
206637_at	receptor purinérgico P2Y, acoplado à proteína G, 14	P2RY14
1563104_at	proteína 3 (classe II) interativa com a família RAB11	RAB11FIP3
205925_s_at	RAB3B, membro da família de oncogenes RAS	RAB3B
227123_at	RAB3B, membro da família de oncogenes RAS	RAB3B
239202_at	RAB3B, membro da família de oncogenes RAS	RAB3B
213797_at	domínio radical S-adenosil metionina contendo 2	RSAD2
242625_at	domínio radical S-adenosil metionina contendo 2	RSAD2
226436_at	família de domínio de associação a Ras (RalGDS/AF-6) 4	RASSF4
209545_s_at	serina-treonina quinase interativa com o receptor 2	RIPK2
1555804_a_at	regulado na quinase COPD	YSK4
202988_s_at	regulador de sinalização da proteína G 1	RGS1
223691_at	regulador de sinalização da proteína G 22	RGS22
220105_at	gene da região de deleção de tumor rabdoide 1	RTDR1
206526_at	domínio RIB43A com espirais enroladas 2	RIBC2
206111_at	ribonuclease, família RNase A, 2 (fígado, neurotoxina derivada de eosinófilos)	RNASE2
242442_x_at	domínio RNA (guanina-9-) metiltransferase contendo 2	RG9MTD2
238763_at	proteína com motivo de ligação a RNA 20	RBM20
235004_at	proteína com motivo de ligação a RNA 24	RBM24
223609_at	similar à roporina 1	ROPN1L
220330_s_at	domínio SAM, domínio SH3 e sinais de localização nuclear, 1	SAMSN1
213435_at	família SATB, membro 2	SATB2
223843_at	receptor de sequestrante classe A, membro 3	SCARA3
213456_at	domínio esclerostina contendo 1	SOSTDC1
205241_at	homólogo SCO deficiente em citocromo oxidase 2 (levedura)	SCO2
216346_at	similar a SEC14 3 (S. cerevisiae)	SEC14L3
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
240699_at	similar a SEC14 3 (S. cerevisiae)	SEC14L3
213716_s_at	secretado e transmembranar 1	SECTM1
209875_s_at	fosfoproteína secretada 1 (osteopontina, sialoproteína óssea I, ativação precoce de linfócito T 1)	SPP1

204563_at	selectina L (molécula de adesão de linfócito 1)	SELL
228869_at	interator do ligante de selectina citoplasmático-1	SLIC1
231669_at	selenoproteína P, plasma, 1	SEPP1
217977_at	selenoproteína X, 1	SEPX1
215028_at	domínio sema, domínio transmembranar (TM) e domínio citoplasmático, (semaforina) 6A	SEMA6A
225660_at	domínio sema, domínio transmembranar (TM) e domínio citoplasmático, (semaforina) 6A	SEMA6A
223567_at	domínio sema, domínio transmembranar (TM) e domínio citoplasmático, (semaforina) 6B	SEMA6B
202376_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade A (alfa-1 antiproteinase, antitripsina), membro 3	SERPINA3
212268_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 1	SERPINB1
239213_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 1	SERPINB1
1552463_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 11	SERPINB11
1563357_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 9	SERPINB9
209723_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 9	SERPINB9
242814_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade B (ovalbumina), membro 9	SERPINB9
200986_at	inibidor de serina (ou cisteína) proteinase, clade G (inibidor C1), membro 1, (angioedema, hereditário)	SERPING1
206319_s_at	similar a inibidor de serina protease, com domínios Kunitz e WAP 1 (epina)	SPINLW1
228035_at	serina/treonina quinase 33	STK33
208607_s_at	amiloide sérica A1	SAA1
214456_x_at	amiloide sérica A1	SAA1
207096_at	amiloide sérica A4, constitutiva	SAA4
222717_at	resposta à privação de soro (proteína de ligação à fosfatidil serina)	SDPR
44673_at	sialoadesina	SN
208322_s_at	sialiltransferase 4A (beta-galactosídeo alfa-2,3-sialiltransferase)	SIAT4A
209969_s_at	transdutor de sinal e ativador de transcrição 1, 91 kDa	STAT1
232375_at	transdutor de sinal e ativador de transcrição 1, 91 kDa	STAT1
205170_at	transdutor de sinal e ativador de transcrição 2, 113 kDa	STAT2
217199_s_at	transdutor de sinal e ativador de transcrição 2, 113 kDa	STAT2
225636_at	transdutor de sinal e ativador de transcrição 2, 113 kDa	STAT2
206181_at	família da molécula de sinalização da ativação linfocítica, membro 1	SLAMF1
1559760_at	similar a domínio de repetição da anquirina 20A	LOC442146
226612_at	similar a CG4502-PA	FLJ25076
231044_at	similar a CG5435-PA	LOC127003
1560118_at	Similar à proteína de ligação a zinco, contendo domínio rico em cisteína e histidina (CHORD) 1	LOC388943
1554609_at	similar a citocromo c, somático	MGC12965
230314_at	similar à proteína hipotética 628	LOC440424
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
239150_at	similar a proteína hipotética A430083B19	LOC132203
231923_at	similar a proteína hipotética LOC231503	LOC441027
230033_at	similar a proteína testicular hipotética obtida de macaco	LOC352909

241912_at	similar à proteína dedo de zinco hipotética KIAA1956	LOC400721
240287_at	similar a gene de resposta imune 1	LOC341720
1570541_s_at	similar à proteína de ligação a guanilato induzida por interferon 1 (proteína de ligação a GTP 1) (proteína de ligação a nucleotídeo de guanina 1) (HuGBP-1)	LOC400759
216565_x_at	similar a proteína transmembranar induzida por interferon 3 (proteína induzível por interferon 1-8U)	LOC391020
236666_s_at	similar à repetição rica em leucina contendo 10	LOC390205
227522_at	similar ao gene 2310016A09Rik de camundongo	LOC134147
230615_at	similar a gene homólogo interativo para Numb	LOC405753
237291_at	similar a RIKEN cDNA 2010316F05	LOC344405
227628_at	similar a RIKEN cDNA 2310016C16	LOC493869
242555_at	similar a RIKEN cDNA 4921524J17	LOC388272
222068_s_at	similar a RIKEN cDNA 4930457P18	LRRRC50
228362_s_at	similar ao gene RIKEN cDNA A630077B13, RIKEN cDNA 2810048G17	LOC441168
229390_at	similar ao gene RIKEN cDNA A630077B13, RIKEN cDNA 2810048G17	LOC441168
229391_s_at	similar ao gene RIKEN cDNA A630077B13, RIKEN cDNA 2810048G17	LOC441168
230591_at	similar à serina/treonina-proteína quinase PLK1 (quinase similar a Polo 1) (PLK-1) (serina-treonina proteína quinase 13) (STPK13)	LOC441777
1559681_a_at	similar à proteína B box contendo motivo tripartite 16, responsiva a estrogênio	LOC147166
244551_at	similar à proteína dedo de zinco 92 (HTF12)	LOC442699
219159_s_at	família SLAM, membro 7	SLAMF7
222838_at	família SLAM, membro 7	SLAMF7
234306_s_at	família SLAM, membro 7	SLAMF7
219386_s_at	família SLAM, membro 8	SLAMF8
232547_at	proteína interativa para SNAP25	SNIP
241436_at	canal de sódio, não-dependente de voltagem 1, gama	SCNN1G
243713_at	família carreadora de soluto 1 (transportador de glutamato neuronal/epitelial de alta afinidade, sistema Xag), membro 1	SLC1A1
219593_at	família carreadora de soluto 15, membro 3	SLC15A3
1557918_s_at	família carreadora de soluto 16 (transportadores de ácido monocarboxílico), membro 1	SLC16A1
202236_s_at	família carreadora de soluto 16 (transportadores de ácido monocarboxílico), membro 1	SLC16A1
209900_s_at	família carreadora de soluto 16 (transportadores de ácido monocarboxílico), membro 1	SLC16A1
202497_x_at	família carreadora de soluto 2 (transportador de glicose facilitado), membro 3	SLC2A3
216236_s_at	família carreadora de soluto 2 (transportador de glicose facilitado), membro 3	SLC2A14
1554161_at	família carreadora de soluto 25, membro 27	SLC25A27
1560705_at	família carreadora de soluto 25, membro 28	SLC25A28
221432_s_at	família carreadora de soluto 25, membro 28	SLC25A28
223192_at	família carreadora de soluto 25, membro 28	SLC25A28
206529_x_at	família carreadora de soluto 26, membro 4	SLC26A4
232277_at	família carreadora de soluto 28 (transportador de nucleosídeo acoplado com sódio), membro 3	SLC28A3
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
204204_at	família carreadora de soluto 31 (transportadores de cobre), membro 2	SLC31A2
206628_at	família carreadora de soluto 5 (cotransportador de sódio/glicose), membro 1	SLC5A1

210854_x_at	família carreadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissor, creatina), membro 8	SLC6A8
213843_x_at	família carreadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissor, creatina), membro 8	SLC6A8
237058_x_at	família carreadora de soluto 6 (transportador de neurotransmissor, GABA), membro 13	SLC6A13
219614_s_at	família carreadora de soluto 6 (transportador de prolina IMINO), membro 20	SLC6A20
225516_at	família carreadora de soluto 7 (transportador de aminoácido catiônico, sistema y+), membro 2	SLC7A2
1561615_s_at	família carreadora de soluto 8 (trocaador de sódio/cálcio), membro 1	SLC8A1
1554988_at	família carreadora de soluto 9, isoforma 11	SLC9A11
218404_at	nexina de classificação 10	SNX10
208012_x_at	proteína corporal nuclear SP110	SP110
208392_x_at	proteína corporal nuclear SP110	SP110
209761_s_at	proteína corporal nuclear SP110	SP110
209762_x_at	proteína corporal nuclear SP110	SP110
223980_s_at	proteína corporal nuclear SP110	SP110
210033_s_at	antígeno associado a esperma 6	SPAG6
206815_at	antígeno associado a esperma 8	SPAG8
205406_s_at	proteína autoantigênica do esperma 17	SPA17
233251_at	proteína de ligação a RNA perinuclear de espermatídeo	STRBP
233252_s_at	proteína de ligação a RNA perinuclear de espermatídeo	STRBP
244439_at	domínio EVH1 relacionado a sprouty contendo 1	SPRED1
204595_s_at	estaniocalcina 1	STC1
204596_s_at	estaniocalcina 1	STC1
204597_x_at	estaniocalcina 1	STC1
230746_s_at	estaniocalcina 1	STC1
213820_s_at	domínio START contendo 5	STARD5
1554923_at	domínio de motivo alfa estéril contendo 6	SAMD6
219691_at	domínio de motivo alfa estéril contendo 9	SAMD9
228531_at	domínio de motivo alfa estéril contendo 9	SAMD9
218800_at	esteroide 5 similar à alfa-redutase 2	SRD5A2L
225241_at	gene sensível a esteroide 1	URB
225242_s_at	gene sensível a esteroide 1	URB
243864_at	gene sensível a esteroide 1	URB
203767_s_at	esteroide sulfatase (microssômico), arilsulfatase C, isoenzima S	STS
203770_s_at	esteroide sulfatase (microssômico), arilsulfatase C, isoenzima S	STS
243543_at	similar a esterol-C4-metil oxidase	SC4MOL
1553794_at	estomatina similar a (EPB72) 3	STOML3
1553202_at	storkhead box 1	STOX1
229378_at	storkhead box 1	STOX1
223939_at	receptor de succinato 1	SUCNR1
1553030_a_at	sulfito oxidase	SUOX
219934_s_at	família sulfotransferase 1E, com preferência para estrogênio, membro 1	SULT1E1
222940_at	família sulfotransferase 1E, com preferência para estrogênio, membro 1	SULT1E1
215078_at	superóxido dismutase 2, mitocondrial	SOD2
215223_s_at	superóxido dismutase 2, mitocondrial	SOD2
216841_s_at	superóxido dismutase 2, mitocondrial	SOD2
221477_s_at	superóxido dismutase 2, mitocondrial	SOD2
209999_x_at	supressor da sinalização de citoquina 1	SOCS1
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>

210001_s_at	supressor da sinalização de citocina 1	SOCS1
213337_s_at	supressor da sinalização de citocina 1	SOCS1
203372_s_at	supressor da sinalização de citocina 2	SOCS2
203373_at	supressor da sinalização de citocina 2	SOCS2
206359_at	supressor da sinalização de citocina 3	SOCS3
206360_s_at	supressor da sinalização de citocina 3	SOCS3
227697_at	supressor da sinalização de citocina 3	SOCS3
210190_at	sintaxina 11	STX11
1569566_at	família de domínio TBC1 (tre-2/USP6, BUB2, cdc16), membro 1	TBC1D1
204526_s_at	família de domínio TBC1, membro 8 (com domínio GRAM)	TBC1D8
1556318_s_at	proteína interativa para TBP	CAND1
1552542_s_at	proteína ativadora da GTPase de ativação de células T	TAGAP
229723_at	proteína ativadora da GTPase de ativação de células T	TAGAP
234050_at	proteína ativadora da GTPase de ativação de células T	TAGAP
242388_x_at	proteína ativadora da GTPase de ativação de células T	TAGAP
201645_at	tenascina C (hexabraquiona)	TNC
216005_at	tenascina C (hexabraquiona)	TNC
218864_at	tensina	TNS1
1566606_a_at	gene expresso em testículo 9	TEX9
237057_at	específico para testículos, 10	TSGA10
203824_at	tetraspanina 8	TSPAN8
244571_s_at	domínio de repetição tetratricopeptídeo 12	TTC12
244190_at	domínio THAP contendo 5	THAP5
201666_at	inibidor de tecidos de metaloproteinase 1 (atividade potencializadora de eritróide, inibidor de colagenase)	TIMP1
220655_at	proteína interativa com TNFAIP3 3	TNIP3
204924_at	receptor similar a toll 2	TLR2
1552798_a_at	receptor similar a toll 4	TLR4
224341_x_at	receptor similar a toll 4	TLR4
229560_at	receptor similar a toll 8	TLR8
209593_s_at	família torsina 1, membro B (torsina B)	TOR1B
236833_at	família torsina 2, membro A	TTC16
226117_at	proteína interativa para TRAF, com um domínio associado ao forkhead	TIFA
228941_at	locus transcrito	
229278_at	locus transcrito	
229869_at	locus transcrito	
230406_at	locus transcrito	
231181_at	locus transcrito	
235670_at	locus transcrito	
236198_at	locus transcrito	
236203_at	locus transcrito	
236256_at	locus transcrito	
237573_at	locus transcrito	
238392_at	locus transcrito	
239582_at	locus transcrito	
240013_at	locus transcrito	
240183_at	locus transcrito	
240422_at	locus transcrito	
241371_at	locus transcrito	
241853_at	locus transcrito	
243063_at	locus transcrito	
243379_at	locus transcrito	
243754_at	locus transcrito	
244116_at	locus transcrito	
244313_at	locus transcrito	

<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
235892_at	locus transcrito, moderadamente similar a XP_510261.1, similar a componente 5 do complexo gama-tubulina (GCP-5) [Pan troglodytes]	
229641_at	locus transcrito, moderadamente similar a XP_517655.1, similar a proteína KIAA0825 [Pan troglodytes]	
230269_at	locus transcrito, fortemente similar a NP_001186.1, proteína estrutural em filamento globular 1, filensina [Homo sapiens]	
235428_at	locus transcrito, fortemente similar a XP_511361.1, similar à proteína ribossômica L23a, 60S proteína ribossômica L23a, sequência de cDNA BC029892 [Pan troglodytes]	
229843_at	locus transcrito, fortemente similar a XP_519844.1, similar à proteína CGI-90 [Pan troglodytes]	
240182_at	locus transcrito, fortemente similar a XP_531023.1 LOC463393 [Pan troglodytes]	
230927_at	locus transcrito, fracamente similar à proteína NP_694983.1 contendo DHHC 20 [Homo sapiens]	
235949_at	locus transcrito, fracamente similar à NP_775735.1 I(3)similar a mbt 4 (Drosophila) [Homo sapiens]	
238725_at	locus transcrito, fracamente similar à proteína hipotética XP_496299.1 LOC148206 [Homo sapiens]	
235247_at	fator de transcrição similar a CP2 3	TFCP2L3
232116_at	fator de transcrição similar a CP2 4	TFCP2L4
206715_at	fator de transcrição EC	TFEC
232383_at	fator de transcrição EC	TFEC
201042_at	transglutaminase 2 (polipeptídeo C, proteína-glutamina-gama-glutamiltransferase)	TGM2
211573_x_at	transglutaminase 2 (polipeptídeo C, proteína-glutamina-gama-glutamiltransferase)	TGM2
1554485_s_at	proteína transmembranar 37	TMEM37
227190_at	proteína transmembranar 37	TMEM37
217875_s_at	RNA transmembranar induzido por androgênio da próstata	TMEPAI
202307_s_at	transportador 1, cassete de ligação a ATP, subfamília B (MDR/TAP)	TAP1
204770_at	transportador 2, cassete de ligação a ATP, subfamília B (MDR/TAP)	TAP2
225973_at	transportador 2, cassete de ligação a ATP, subfamília B (MDR/TAP)	TAP2
202478_at	homólogo de tribbles 2 (Drosophila)	TRIB2
202479_s_at	homólogo de tribbles 2 (Drosophila)	TRIB2
36742_at	contendo motivo tripartite 15	TRIM15
213293_s_at	contendo motivo tripartite 22	TRIM22
213884_s_at	contendo motivo tripartite 3	TRIM3
208170_s_at	contendo motivo tripartite 31	TRIM31
215444_s_at	contendo motivo tripartite 31	TRIM31
210705_s_at	contendo motivo tripartite 5	TRIM5
200628_s_at	triptofanil-tRNA sintetase	WARS
200629_at	triptofanil-tRNA sintetase	WARS
228882_at	homólogo de tubby (camundongo)	pote
207490_at	tubulina, alfa 4	TUBA4
223501_at	superfamília Fator de Necrose Tumoral (ligante), membro 13b	TNFSF13B
223502_s_at	superfamília Fator de Necrose Tumoral (ligante), membro 13b	TNFSF13B
1552648_a_at	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral, membro 10a	TNFRSF10A

231775_at	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral, membro 10a	TNFRSF10A
218368_s_at	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral, membro 12A	TNFRSF12A
203508_at	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral, membro 1B	TNFRSF1B
<b>Transcript_ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
207536_s_at	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral, membro 9	TNFRSF9
202510_s_at	Fator de Necrose Tumoral, proteína alfa-induzida 2	TNFAIP2
206026_s_at	Fator de Necrose Tumoral, proteína alfa-induzida 6	TNFAIP6
220804_s_at	proteína tumoral p73	TP73
232770_at	candidato a supressor tumoral 3	TUSC3
205890_s_at	ubiquitina D	UBD
219211_at	protease específica para ubiquitina 18	USP18
207213_s_at	protease específica para ubiquitina 2	USP2
1562738_a_at	protease específica para ubiquitina 3	USP3
237247_at	protease específica para ubiquitina 51	USP51
201649_at	enzima conjugadora de ubiquitina E2L 6	UBE2L6
238657_at	contendo domínio UBX 3	UBXD3
203868_s_at	molécula de adesão celular vascular 1	VCAM1
204929_s_at	proteína de membrana associada à vesícula 5 (miobrevina)	VAMP5
203798_s_at	similar à visinina 1	VSNL1
1566324_a_at	homólogo do oncogene v-maf para fibrossarcoma músculo-aponeurótico (aviário)	MAF
218559_s_at	homólogo B do oncogene v-maf para fibrossarcoma músculo-aponeurótico (aviário)	MAFB
222670_s_at	homólogo B do oncogene v-maf para fibrossarcoma músculo-aponeurótico (aviário)	MAFB
36711_at	homólogo F do oncogene v-maf para fibrossarcoma músculo-aponeurótico (aviário)	MAFF
205205_at	homólogo B do oncogene v-rel para retículo endoteliose viral, fator nuclear do intensificador do gene de polipeptídeo leve kappa em células B 3 (aviário)	RELB
1557132_at	domínio de repetição WD 17	WDR17
225898_at	domínio de repetição WD 54	WDR54
204712_at	fator inibitório WNT 1	WIF1
210301_at	xantina desidrogenase	XDH
241994_at	xantina desidrogenase	XDH
206133_at	fator-1 associado a XIAP	BIRC4BP
228617_at	fator-1 associado a XIAP	BIRC4BP
242234_at	fator-1 associado a XIAP	BIRC4BP
241588_at	contendo domínio YTH 2	YTHDC2
242020_s_at	proteína de ligação Z-DNA 1	ZBP1
220104_at	proteína antiviral dedo de zinco	ZAP
213051_at	proteína antiviral dedo de zinco	ZAP
225634_at	proteína antiviral dedo de zinco	ZAP
218543_s_at	domínio de dedo de zinco tipo CCCH contendo 1	PARP12
220104_at	dedo de zinco tipo CCCH, antiviral 1	ZC3HAV1
203603_s_at	homeobox de dedo de zinco 1b	ZFHX1B
229848_at	proteína dedo de zinco 10 (KOX 1)	ZNF10
235366_at	proteína dedo de zinco 10 (KOX 1)	ZNF10
229848_at	proteína dedo de zinco 10 (KOX 1)	ZNF10
1567031_at	proteína dedo de zinco 160	ZNF160
220497_at	proteína dedo de zinco 214	ZNF214
226754_at	proteína dedo de zinco 251	ZNF251
1565614_at	proteína dedo de zinco 337	ZNF337

201531_at	proteína dedo de zinco 36, tipo C3H, homólogo (camundongo)	ZFP36
238454_at	proteína dedo de zinco 540	ZNF540
1562282_at	proteína dedo de zinco 568	ZNF568
1553696_s_at	proteína dedo de zinco 569	ZNF569
228093_at	proteína dedo de zinco 599	ZNF599
222816_s_at	dedo de zinco, domínio CCCH contendo 2	ZCCHC2
<b>Transcript ID</b>	<b>Título</b>	<b>Acrônimo</b>
1552557_a_at	dedo de zinco, domínio CCCH contendo 15	ZDHHC15
205714_s_at	dedo de zinco, domínio MYND contendo 10	ZMYND10
216663_s_at	dedo de zinco, domínio MYND contendo 10	ZMYND10
1553454_at		
1556003_a_at		
1556216_s_at		
1557012_a_at		
1557236_at		
1557437_a_at		
1557617_at		
1560422_at		
1560751_at		
1561882_at		
1562472_at		
1563075_s_at		
1564656_at		
201422_at		
205442_at		
206048_at		
214084_x_at		
214511_x_at		
214712_at		
216834_at		
221159_at		
227361_at		
227783_at		
229437_at		
229543_at		
230230_at		
230776_at		
234517_at		
235276_at		
235456_at		
235539_at		
235681_at		
236915_at		
237448_at		
238491_at		
238720_at		
239302_s_at		
239896_at		
241710_at		
241857_at		
242007_at		
242620_at		
243803_at		
244045_at		
244383_at		

**Tabela II - Lista de exemplos para categorias de proteínas, receptores, enzimas, produtos de proteínas, receptores de produtos de proteínas e reguladores de expressão**

<b>Categorias funcionais</b>	<b>Exemplos</b>
Proteínas antioxidantes	sintases de óxido nítrico, ubiquitina, PARK2, catalases, protoporfirinogênio oxidase, sulfito oxidase, superóxido dismutase 2, glutathione S-transferase, superóxido dismutase 2, SOD, glutathione peroxidase
Antiviral	2',5'-oligoadenilato sintetases, viperina, fosfolípido escramblase 1, adenosina deaminase, ACE2, granzimas A, B e H, GBP 1-5, gene estimulado por interferon, receptor do fator inibitório de leucemia, fator inibitório de leucemia, proteína quinases dependentes de RNA de filamento duplo induzível por interferon (PRKR), proteínas antivirais dedo de zinco, proteína dedo de zinco 10, DDX58
Apoptose	BCL-2, BCL-G, calpaínas, CASP1 - 10, Fas, ligante de Fas, PMAIP1, antagonista/assassino de BCL2 1, regulador de apoptose similar a CASP8 e FADD, MCL1, ligantes para morte celular programada
Adesão à célula	carboidrato sulfotransferases, CEACAM1, cateninas, lectinas de tipo C, contactinas, ficolina, integrinas, ICAM1, tenascinas, tetraspaninas, sialoadesinas, selectinas, interação epitelial estromal 1 (EPSTI1), hialuronano sintase 2, protocaderina 17, fosfoproteína secretada 1, molécula de adesão de linfócito 1, TIMP1, VCAM1
Moléculas da superfície celular (agrupamentos de diferenciação)	CD163, CD274, CD36, CD47, CD68, CD69, CD7, CD80, CD83, CD84, CD86
Lise celular	granulisina, granzimas A, B e H, membros da família SLAM (SLAMF7 e SLAMF8), sintaxinas, perforinas
Quimiotaxia	CCL2, CCL3L1, CCL5, CCL8, CCL18, CCL19, XCL1, XCL2, CCL20, CXCL1, CX3CL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL14, MCP-1, fator similar a quimioquina, superfamílias 3 e 4, IP-10.
Receptores quimiotáticos	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CCRL2, CXCR3, CXCR4, CX3CR1, XCR1
Tecido conjuntivo	Fibronectina, colágeno
Receptores de citocina	Receptor do fator inibitório de leucemia, receptores de oncostatina M
Citoquinas	Fator de Necrose Tumoral (TNF), IL1, IL12, Interferons Tipo I (IFN-a, IFN-b), IL10, IL6, IL15, IL18, Interferon-g (IFN-g), IL19, IL-4, IL5, Fator de crescimento de transformação-b (TGF-b), Linfotóxina (LT), IL13, CSFs, IL-28A, IL32, IL5R, IL7, IL1ra, IL-8, cistatina, defensinas, SOCS1-3, TAGAP
Citoesqueleto e mobilidade	calpaínas, inibidor de quinase dependente de ciclina, autotaxinas, dineínas, filaminas, queratinas, tubulinas, estomatinas, tensinas, tetraspaninas, laminas, proteínas associadas a microtúbulo, nexilinas, palmodelfinas, ativadores de plasminogênio.
Replicação de DNA	DNA helicase B
Mitôgenos de célula endotelial	PD-ECGF1
Matriz extracelular	EFEMP1, hialuronano sintase, HAPLN3, TIMP1, metaloproteinases de matriz (MMPs),

Receptores acoplados à proteína G	receptores alfa e beta-adrenérgicos, receptores de succinato, receptores purinérgicos, receptor de endotelina tipo A, receptores de prostaglandina F
Junções de lacuna	conexinas, juntofilinas, claudinas, caderina
Receptores de imunoglobulina	Receptores similares a Ig associados a leucócito
Imunoglobulinas	Fragmentos Fc de IgE e IgG
Proteínas inflamatórias	araquidonato 5-lipoxigenase, COX, LOX, MMPs, TACE, ICE, hialuronidase, sintases induzíveis de óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos
<b>Categorias funcionais</b>	<b>Exemplos</b>
Proteínas induzidas por interferon	Proteínas transmembranares induzidas por interferon (IFITM1-IFITM3), proteína induzida por interferon com repetições de tetratricopeptídeo (IFIT1-IFIT5), IFI35, IFI44, IFI44L, MX1, MX2, GBP1-GBP5, IFIH-1
Proteínas de ligação a lipídio	apolipoproteínas 1-6, amiloides séricas, proteína de ligação LRP2
Receptores de hormônio similares à mucina	EMR1, EMR2
Mucinas	MUC13, MUC15, sialiltransferase 4A
Receptores similares a RIG	IFIH-1, DDX58
Metabolismo de RNA	exoribonucleases, ribonucleases
Transdução de sinal	JAKs, STAT1, STAT2, NFkB, fosfodiesterases, adenilato ciclasas, fosfatases de especificidade dupla, estomatina, serina treonina quinases, RIPK2, tirosina fosfatases, quinases Janus, RGS1, RGS22, fosfodiesterases, proteínas de ligação a guanilato (GBPs), GTPases
Receptores para TNF	superfamília receptor do Fator de Necrose Tumoral
Receptores similares a Toll	TLR2, TLR4, TLR8
Fatores de transcrição	CREB, proteína de ligação E1A, fator de transcrição de domínio ETS, FOSL1, EIF2AK2, fatores reguladores de interferon (IRF1, IRF7, IRF8), proteína interativa para TBP, TIFA, fator de transcrição EC, fator de transcrição similar a CP2
Transportadores e canais	CLIC2, CLIC4, canais de sódio, anquirinas, subunidade beta-3 do canal de cálcio, cassetes de ligação a ATP, ATPase, proteínas da família carreadora de soluto, TAP2, TAP1
Homeostase vascular	endotelina, receptor de endotelina tipo A
Receptores virais	ICAM1 (receptor para RV humano)

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, compreendendo:

- 5 a) colocar pelo menos um composto em contato com um alvo selecionado dentre genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I e combinações dos mesmos;
- 10 b) determinar se o dito composto se liga ao alvo; e
- c) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que se ligam ao alvo.

2. Método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, compreendendo:

- 15 a) colocar pelo menos um composto em contato com um sistema modelo para infecção por rinovírus contendo um alvo selecionado entre genes identificados na Tabela I, proteínas codificadas por genes da Tabela I, reguladores de expressão para genes da Tabela I, receptores de proteínas codificados por genes da Tabela I, produtos de proteínas codificados por genes da Tabela I, receptores de produtos das proteínas de genes da Tabela I e combinações dos mesmos;
- 20 b) determinar, ainda, se o composto regula a infecção por rinovírus, ou a resposta à infecção por rinovírus, em um sistema modelo para infecção por rinovírus; e
- 25 c) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus, ou a resposta à infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, compreendendo pelo menos dois compostos.

30

4. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, compreender, ainda: administrar a um mamífero o composto identificado

na etapa (c) da reivindicação 1 ou na etapa (c) da reivindicação 2 e determinar se o composto regula a infecção por rinovírus ou a resposta à infecção por rinovírus no mamífero, sendo que os compostos que regulam a infecção por rinovírus ou a resposta à infecção por rinovírus no mamífero são identificados como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus *in vivo*.

5. Método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, compreendendo:

a) colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína codificada pelos genes da Tabela I e identificada na Tabela II;

b) determinar e comparar o nível de atividade da proteína na população de células que é colocada em contato com o composto ao nível de atividade da proteína na população de células que não é colocada em contato com o composto; e

c) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a atividade da proteína na população de células que é colocada em contato com o composto, em comparação à atividade na população de células que não é colocada em contato com o composto.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, compreendendo, ainda:

d) determinar, ainda, se o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 5 regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus; e

e) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

7. Método, de acordo com a reivindicação 5 ou a reivindicação 6, compreendendo, ainda: administrar a um mamífero o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 5 ou na etapa (e) da reivindicação 6, e determinar se o composto regula a infecção por rinovírus no mamífero, sendo

que os compostos que regulam a infecção por rinovírus no mamífero são identificados como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus.

5 8. Método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, compreendendo:

a) colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando uma proteína identificada na Tabela II codificada por genes da Tabela I;

10 b) determinar e comparar o nível de expressão da proteína na população de células que é colocada em contato com o composto ao nível de expressão da proteína na população de células que não é colocada em contato com o composto; e

15 c) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a expressão da proteína na população de células que é colocada em contato com o composto, em comparação à expressão da proteína na população de células que não é colocada em contato com o composto.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo, ainda:

20 d) determinar se o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 8 regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus; e

25 e) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

30 10. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou a reivindicação 9, compreendendo, ainda: administrar a um mamífero o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 8 ou na etapa (e) da reivindicação 9, e determinar se o composto regula a infecção por rinovírus no mamífero, sendo que os compostos que regulam a infecção por rinovírus no mamífero são identificados como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus.

11. Método para a identificação de compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus, compreendendo:

a) colocar pelo menos um composto em contato com uma população de células expressando um gene identificado na Tabela I;

5 b) determinar e comparar o nível de expressão do gene na população de células que é colocada em contato com o composto ao nível de expressão do gene na população de células que não é colocada em contato com o composto; e

10 c) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que modulam a expressão do gene na população de células que é colocada em contato com o composto, em comparação à expressão do gene na população de células que não é colocada em contato com o composto.

15 12. Método, de acordo com a reivindicação 11, compreendendo, ainda:

d) determinar se o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 11 regula a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus; e

20 e) identificar como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus aqueles compostos que regulam a infecção por rinovírus em um sistema modelo para infecção por rinovírus.

25 13. Método, de acordo com a reivindicação 11 ou a reivindicação 12, compreendendo, ainda: administrar a um mamífero o composto identificado na etapa (c) da reivindicação 11 ou na etapa (e) da reivindicação 12, e determinar se o composto regula a infecção por rinovírus no mamífero, sendo que os compostos que regulam a infecção por rinovírus no mamífero são identificados como compostos destinados à regulação de infecção por rinovírus.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODOS E ALVOS PARA A IDENTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DESTINADOS A REGULAR A INFECÇÃO POR RINOVÍRUS**".

5                   A presente invenção refere-se a métodos para a identificação de genes, reguladores de expressão, receptores, receptores de produtos de proteína e proteínas que podem regular as infecções por rinovírus. Os genes identificados podem ser usados como marcadores para início e progressão da doença, e para medir a eficácia de uma terapêutica. A presente invenção

10 refere-se, também, a métodos para triagem de agentes que são capazes de regular a infecção por rinovírus. A presente invenção refere-se, também, a métodos para identificação de compostos terapêuticos que possam tratar vários distúrbios mediante a regulação da expressão e da atividade dos genes, reguladores de expressão, receptores, receptores de produtos de proteí-

15 na e proteínas identificados.