



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107385034 B

(45) 授权公告日 2021.08.17

(21) 申请号 201710584303.6

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(22) 申请日 2010.09.02

代理人 张莉 黄革生

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107385034 A

(51) Int.CI.

C12Q 1/6883 (2018.01)

(43) 申请公布日 2017.11.24

G01N 33/564 (2006.01)

(30) 优先权数据

G01N 33/68 (2006.01)

61/275,948 2009.09.03 US

审查员 侯玮婷

61/252,424 2009.10.16 US

(62) 分案原申请数据

201080049387.X 2010.09.02

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 G·小丹尼斯 F·马丁

M·J·汤森德

权利要求书1页 说明书168页 附图20页

(54) 发明名称

用于治疗、诊断和监控类风湿性关节炎的方

法

(57) 摘要

本发明提供鉴定、诊断和预后类风湿性关节炎的方法,以及治疗类风湿性关节炎的方法。还提供了用于鉴定有效类风湿性关节炎治疗剂和预测对类风湿性关节炎治疗剂的应答性的方法。

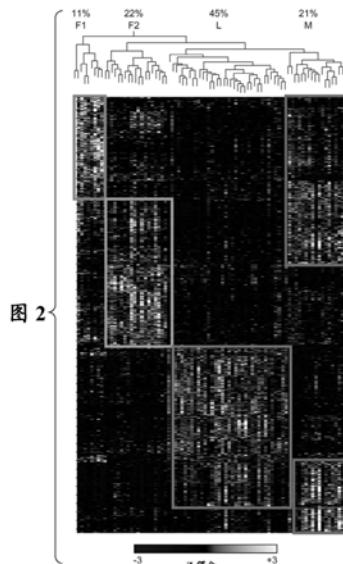


图 2

1. 试剂在制备用于帮助诊断受试者中类风湿关节炎(RA)的富髓样分子亚型或富淋巴样分子亚型的试剂盒中的用途,其中所述试剂用于测量得自所述受试者的生物样品中蛋白质组合的表达,其中所述组合包含CXCL13和ICAM1,其中所述生物样品是组织样品或血清样品,

其中所述ICAM1的升高表达指示富髓样RA分子亚型,CXCL13的升高表达指示富淋巴样RA分子亚型。

2. 权利要求1的用途,其中所述生物样品是血清。
3. 权利要求2的用途,其中所述蛋白组合的表达使用免疫测定测量。
4. 权利要求3的用途,其中免疫测定法是ELISA。
5. 权利要求1的用途,其中所述试剂盒包含与所述蛋白质CXCL3和ICAM1之一或组合结合的一种或多种抗体。

## 用于治疗、诊断和监控类风湿性关节炎的方法

[0001] 本申请是申请日为2010年9月2日的、发明名称为“用于治疗、诊断和监控类风湿性关节炎的方法”的中国专利申请201080049387.X (PCT/US2010/047734) 的分案申请。

[0002] 与相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2009年9月3日提交的临时美国申请号61/275,948和2009年10月16日提交的临时美国申请号61/252,424的优先权,所述两个专利申请在此引入本文作为参考。

### 发明领域

[0004] 本发明提供鉴定、诊断和预后类风湿性关节炎的方法,以及治疗类风湿性关节炎的方法。还提供了用于鉴定有效类风湿性关节炎治疗剂和预测对类风湿性关节炎治疗剂的应答性的方法。

### 发明背景

[0006] 类风湿性关节炎 (RA) 是影响美国1.3-2.1百万人的临幊上重要的慢性全身性自身免疫性炎性疾病 (参见例如, Alamanosa和Drosos, *Autoimmun. Rev.*, 4:130-136 (2005))。RA是病因未知的自身免疫病症。大多数RA患者遭受疾病的慢性过程,即使用目前可用的疗法,所述疾病也可能导致进行性关节破坏、畸形、残疾和甚至早期死亡。超过9百万次医生就诊和超过250,000次住院治疗/年起因于RA。

[0007] RA的诊断一般依赖于患者的体征和症状的临幊和实验室评估。一般地,RA疑似患者的实验室评估可以包括测定在血清中称为类风湿因子 (RF) 的特定抗体和针对环胍氨酸肽的抗体 (抗CCP) 的水平。(参见例如, Schellekens等人, *Arthritis Rheum.*, 43:155-163 (2000); DiFranco等人, *Rev. Rheum. Engl. Ed.*, 66 (5) :251-255 (1999); Rantapaa-Dahlqvist等人, *Arthritis Rheum.*, 48:2741-2749 (2003); Li等人, *Bioinformatics* 22 (12) :1503-1507 (2006); Russell等人, *J. Rheumatol.*, 33 (7) :1240-1242 (2006); Ota, Rinsho byori. *Jap. J. Clin. Pathol.*, 54 (8) 861-868 (2006); Avouac等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 65 (7) :845-851 (2006))。虽然这些抗体常在RA患者的血清中出现,但并非所有RA患者具有它们。还可以使用称为红细胞沉降率 (ESR) 的一个另外血液检验。升高的ESR指示炎症过程的一般存在,尽管不一定是RA。进一步的血液检验可以用于评估已与RA相关的其他因子例如C反应蛋白 (CRP) 的水平。此外,可以执行受累关节的射线影像学分析。总之,用于诊断RA的目前可用实验室检验是不精确和不完善的。

[0008] 在某些情况下,如果患者满足某些美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) (ACR) 标准,那么做出RA的诊断。某些此类标准包括:在最大限度改善前持续至少1小时的在关节中和周围的晨僵;3个或更多个关节区域的关节炎;至少3个关节区域已同时由医生观察到的具有软组织肿胀或液体 (并非单独的骨生长过度);该14个可能的关节区域 (右和左) 是近端指间 (PIP)、掌指 (MCP)、腕、肘、膝、踝和跖趾 (MTP) 关节;手关节的关节炎:如上肿胀的至少一个关节区域在腕、MCP或PIP关节中;对称性关节炎:在身体两侧上 (PIP、MCP或MTP关节的双侧牵涉是可接受的,无需绝对对称) 的相同关节区域 (如在上文3个

或更多个关节区域的关节炎中)的同时累及;类风湿结节:由医生观察到的在骨隆起部或伸侧面上方或在近关节区中的皮下结节;血清类风湿因子:通过任何方法证实的异常量的血清类风湿因子,少于正常对照患者的5%的量是阳性的;射线影像学变化:在后前位手和腕X射线上的类风湿性关节炎典型的射线影像学变化,这必须包括定位于累及关节或邻近累及关节最显著的侵蚀或明确的骨质脱钙(单独的骨关节炎变化不合格)。如果患者满足至少4个上述标准,那么一般做出RA的诊断。

[0009] 许多公开的研究报道用于诊断和预后目的的可靠生物标记的尝试鉴定。(参见例如,Rioja等人,Arthritis and Rheum.58 (8) :2257-2267 (2008);Pyrpasopoulou等人,Mol.Diagn.Ther.14 (1) :43-48 (2010);WO 2004/0009479;WO 2007/0105133;WO 2007/038501;WO 2007/135568;WO 2008/104608;WO 2008/056198;WO 2008/132176;和WO 2008/154423)。然而,未鉴定出临幊上验证的诊断标记,例如生物学标记,使得临幊医生或其他人能够精确地定义类风湿性关节炎的病理生理学方面、临幊活性、对治疗的应答、预后、或发展该疾病的危险。相应地,当RA患者寻求治疗时,在寻找对于特定患者有效的一种或多种治疗剂中会涉及相当多的试错。为了找到最有效治疗,这些试错常常涉及相当大的危险且使患者不适。因此,需要更有效的方法用于确定哪些患者响应何种治疗和用于将此确定结果并入RA患者的更有效治疗方案内。

[0010] 因此,高度有利的是,存在另外的诊断方法,包括基于分子的诊断方法,可以用于客观地鉴定患者中该疾病的存在和/或分类该疾病,定义类风湿性关节炎的病理生理学方面、临幊活性、对治疗的应答(包括对各种RA治疗剂治疗的应答)、预后、和/或发展类风湿性关节炎的危险。此外,具有与疾病的的各种临幊的和/或病理生理学的和/或其他的生物学指示物相关的基于分子的诊断标记,将是有利的。因此,存在鉴定与类风湿性关节炎以及其他自身免疫病症相关的新分子生物标记的持续需要。此类相关性将极大地有利于鉴定患者中类风湿性关节炎的存在或确定发展该疾病的易感性。此类相关性还将有利于鉴定RA的病理生理学方面、临幊活性、对治疗的应答或预后。此外,与此类相关性有关的统计学上和生物学上的显著和可重现的信息可以在鉴定特定的患者亚集的努力中用作一个组成组分,所述亚集的患者预期将显著获益于特定治疗剂的治疗,例如其中治疗剂是或已在临幊研究中被证实在此类特定RA患者亚群中具有治疗益处。

[0011] 本文描述的本发明满足上述需要且提供其他益处。

[0012] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请和出版物,为了任何目的整体引入作为参考。

[0013] 发明概述

[0014] 本发明的组合物和方法至少部分基于类风湿性关节炎(RA)的4个新型独特分子表型(本文也称为分子亚型)的定义。本文描述的这4个RA分子亚型的定义基于:在这些亚型之间的差异性基因表达、和每个分子亚型与关节病理学的某些组织学指标以及某些生物学途径的显著相关性。术语“分子表型”和“分子亚型”在本文中可互换使用。

[0015] 相应地,在一个方面,提供了用于治疗RA的特定分子亚型,本文描述为富淋巴样(L)亚型,的治疗靶。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自表5中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自表1中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自

由表5中列出的基因之一或其组合编码的一个蛋白质或蛋白质组合。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自由表1中列出的基因之一或其组合编码的一个蛋白质之或蛋白质组合。在特定实施方案中,L亚型治疗靶选自由表10中列出的基因之一或组合编码的一个蛋白质或蛋白质组合。在特定实施方案中,RA的L亚型治疗靶选自CD20(与MS4A1同义)、CTLA4、CD3、CRTAM、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、CD19、HLAII、CD79a、CD79b、FcRH5(与IRTA2同义)、CD38、IL21R、IL12R $\beta$ 1和IL12R $\beta$ 2中的一种或多种。

[0016] 在另一个方面,诊断RA的特定亚型,本文描述为L亚型,的方法包括:测量表5中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表5中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质的量。在特定实施方案中,表5中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是L亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断L亚型RA的方法包括测量表1中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表1中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质的量。在特定实施方案中,表1中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是L亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断L亚型RA的方法包括测量表10中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表10中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质的量。在特定实施方案中,表10中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是L亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断RA的L亚型的方法包括测量CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1中的一种或多种的基因表达或蛋白质表达。在特定实施方案中,诊断RA的L亚型的方法包括测量血清中CXCL13和/或sFcRH5和/或RF的蛋白质表达。在特定实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于250pg/ml、或大于300pg/ml时,患者诊断患有L亚型RA。在特定实施方案中,当sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml时,患者诊断患有L亚型RA。在特定实施方案中,当血清为RF阳性、且当与对照样品比较sFcRH5的血清水平升高时,患者诊断患有L亚型RA。在特定此类实施方案中,sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml。在特定实施方案中,当血清为RF阳性、且当与对照样品比较sFcRH5和CXCL13的血清水平都升高时,患者诊断患有L亚型RA。在特定此类实施方案中,sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml,并且CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于250pg/ml、或大于300pg/ml。

[0017] 在另一个方面,提供了用于治疗RA的特定分子亚型,本文描述为富髓样(M)亚型,的治疗靶。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自表6中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自表2中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自表11中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自由表6中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自由表2中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,M亚型治疗靶选自由表11中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,RA的M亚型治疗靶选自CLEC5A、CLEC7A、ALCAM、IL1RAP、IRAK1、NRP2、TREM1和VEGF中的一种或多种。

[0018] 在另一个方面,诊断RA的特定亚型,本文描述为M亚型,的方法包括测量表6中列出

的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表6中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质的量。在特定实施方案中,表6中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是M亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断M亚型RA的方法包括测量表2中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表2中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表2中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是M亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断M亚型RA的方法包括测量表11中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表11中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表11中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是M亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断RA的M亚型的方法包括测量ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11中的一种或多种的基因表达或蛋白质表达。

[0019] 在另一个方面,提供了用于治疗RA的特定分子亚型,本文描述为富成纤维细胞2型(F2)亚型,的治疗靶。在特定实施方案中,F2亚型治疗靶选自表7中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,F2亚型治疗靶选自表3中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,F2亚型治疗靶选自由表7中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,F2亚型治疗靶选自由表3中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,F2亚型治疗靶选自由表12中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,RA的F2亚型治疗靶选自IL17D、IL17RC、TIMP3和TNFRSF11B中的一种或多种。

[0020] 在另一个方面,诊断RA的特定亚型,本文描述为F2亚型,的方法包括测量表7中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表7中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表7中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F2亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断F2亚型RA的方法包括测量表3中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表3中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表3中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F2亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断F2亚型RA的方法包括测量表12中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表12中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表12中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F2亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断RA的F2亚型的方法包括测量FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D中的一种或多种的基因表达或蛋白质表达。

[0021] 在另一个方面,提供了用于治疗RA的特定分子亚型,本文描述为富成纤维细胞1型(F1)亚型,的治疗靶。在特定实施方案中,F1亚型治疗靶选自表8中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,F1亚型治疗靶选自表4中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,F1亚型治疗靶选自由表8中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,F1亚型治疗靶选自由表4中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,F1亚型治疗靶选自由表13中列出的基因之一或其组合编码的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,RA的F1亚型治疗靶选自CDH11、ITGA11和CLEC11A中的一种或多种。

[0022] 在另一个方面,诊断RA的特定亚型,本文描述为F1亚型,的方法包括测量表8中列

出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表8中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表8中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F1亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断F1亚型RA的方法包括测量表4中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表4中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表4中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F1亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断F1亚型RA的方法包括测量表13中列出的基因之一或其组合的基因表达,或测量由表13中列出的基因之一或其组合表达的蛋白质。在特定实施方案中,表13中鉴定的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质是F1亚型的生物标记。在特定实施方案中,诊断RA的F1亚型的方法包括测量ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF中的一种或多种的基因表达或蛋白质表达。

[0023] 在一个方面,基因表达通过微阵列进行测量。在另一个方面,基因表达通过实时定量聚合酶链反应(qPCR)进行测量。在另一个方面,基因表达通过多重PCR(multiplex-PCR)进行测量。根据另一个实施方案,基因表达通过观察上述基因的蛋白质表达水平进行测量。根据另一个实施方案,当与健康对照比较时,如果目的基因的相对mRNA水平大于对照基因mRNA水平的2倍,那么目的基因的表达视为升高的。根据另一个实施方案,与健康对照基因表达水平比较,目的基因的相对mRNA水平为大于3倍、10倍、15倍、20倍、25倍或30倍。在一个方面,基因表达水平通过选自PCR法、微阵列法或免疫测定法的方法进行测量。在一个实施方案中,微阵列法包括使用具有一种或多种核酸分子或具有一种或多种多肽(例如肽或抗体)的微阵列芯片,其中所述核酸分子可以在严格条件下与编码上述基因的核酸分子杂交,所述多肽可以与由上述基因编码的一种或多种蛋白质结合。在一个实施方案中,PCR法是qPCR。在一个实施方案中,PCR法是多重PCR。根据一个实施方案,免疫测定法包括使抗体与患者样品中由上述基因表达的蛋白质结合,并且测定来自患者样品的蛋白质水平是否升高。在特定实施方案中,免疫测定法是酶联免疫吸附测定(ELISA)。在特定实施方案中,通过ELISA测量CXCL13、sFcRH5和/或RF的蛋白质表达。

[0024] 在一个方面,提供了鉴定受试者中的类风湿性关节炎亚型的方法,该方法包括测量得自受试者的生物样品中与特定亚型相关的一种或多种基因的表达、或由所述基因编码的一种或多种蛋白质的表达。在一个方面,RA的亚型选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,并且测量的蛋白质表达选自CXCL13和sFcRH5。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品为RF阳性,并且测量的蛋白质表达选自CXCL13和sFcRH5。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品为RF阳性,并且测量的蛋白质表达是CXCL13和sFcRH5。在特定实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于

250pg/ml、或大于300pg/ml时,RA的亚型鉴定为L亚型。在特定实施方案中,当FcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml时,RA的亚型鉴定为L亚型。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF。

[0025] 在另一个方面,提供了用于预测RA受试者是否响应RA治疗剂的方法,该方法包括测量得自受试者的生物样品中与RA的分子亚型相关的基因标签(signature)中的一种或多种基因的表达、或由所述基因编码的一种或多种蛋白质(蛋白质标签)的表达。在一个方面,基因标签或蛋白质标签与选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型的RA分子亚型相关。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与L亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与L亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自CXCL13、sFcRH5和RF。在特定实施方案中,生物样品是血清样品。在特定实施方案中,RA治疗剂是B细胞拮抗剂。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂选自CD22抗体、CD20抗体、BR3抗体和BR3-Fc免疫粘附素。在特定实施方案中,CD20抗体选自利妥昔单抗(rituximab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫单抗(tositumomab)、1F5、2H7和A20。在某些实施方案中,提供了用于预测RA受试者是否响应利妥昔单抗的方法,其包括测量CXCL13、sFcRH5和/或RF的血清水平。在一个实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml时,预测RA受试者响

应利妥昔单抗。在一个实施方案中,当sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml时,预测RA受试者响应利妥昔单抗。在一个实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml且sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml时,预测RA受试者响应利妥昔单抗。在一个实施方案中,当血清为RF阳性、并且CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml且sFcRH5的血清水平大于126.7ng/ml时,预测RA受试者响应利妥昔单抗。

[0026] 在另一个方面,上述基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11。

[0027] 在另外一个方面,上述基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D。

[0028] 在另外一个方面,上述基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF。

[0029] 在特定实施方案中,RA治疗剂靶向选自细胞因子/趋化因子、淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、成骨细胞和破骨细胞的生物学途径。在特定实施方案中,RA治疗剂选自TNF $\alpha$ 抑制剂、B细胞拮抗剂、IL-17A/F结合剂、IL-6结合剂、共刺激抑制剂例如CD28/B7途径抑制剂、CD4结合剂。在特定实施方案中,CD28/B7途径抑制剂是CTLA4-Ig。

[0030] 在另外一个方面,提供了诊断或预后受试者中的RA的方法,该方法包括测量得自受试者的生物样品中与特定亚型相关的一种或多种基因、或由所述基因编码的一种或多种蛋白质的表达。在一个方面,RA的亚型选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、

TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1。在特定实施方案中,该方法包括测量得自受试者的血清样品中CXCL13、sFcRH5和/或RF的蛋白质表达。在特定实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于250pg/ml、或大于300pg/ml时,患者诊断或预后为L亚型RA。在特定实施方案中,当FcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml时,患者诊断或预后为L亚型RA。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品为RF阳性,并且测量的蛋白质表达选自CXCL13和sFcRH5之一。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品是RF阳性,并且测量的蛋白质表达是CXCL13和sFcRH5两者。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF。

[0031] 在再进一步的方面,提供了帮助诊断或预后受试者中的RA的方法,该方法包括测量得自受试者的生物样品中与给定亚型相关的一种或多种基因、或由所述基因编码的一种或多种蛋白质的表达。在一个方面,RA的亚型选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是L亚型,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1。在特定实施方案中,该方法包括测量得自受试者的血清样品中CXCL13、sFcRH5和/或RF的蛋白质表达。在特定实施方案中,当CXCL13的血清水平大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于250pg/ml、或大于300pg/ml时,患者诊断或预后为L亚型RA。

或大于300pg/ml时,帮助L亚型RA的诊断或预后。在特定实施方案中,当FcRH5的血清水平大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml时,帮助L亚型RA的诊断或预后。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品是RF阳性,并且测量的蛋白质表达选自CXCL13和sFcRH5之一。在特定实施方案中,生物样品是血清样品,血清样品是RF阳性,并且测量的蛋白质表达是CXCL13和sFcRH5两者。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是M亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F2亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白质选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,RA的亚型是F1亚型,并且该一种或多种基因或由所述基因编码的一种或多种蛋白选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF。

[0032] 在一个方面,治疗受试者中的RA的方法,在所述受试者中已检测到与RA的分子亚型相关的基因标签或蛋白质标签。在一个方面,基因标签或蛋白质标签与选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型的RA分子亚型相关。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包括选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因之一或其组合。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且蛋白质标签包括选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,蛋白质标签包含CXCL13、sFcRH5和/或RF。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定

实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。

[0033] 在另一个方面,提供了治疗具有RA的分子亚型的受试者的方法,该方法包括给受试者施用有效治疗受试者中的亚型的治疗剂,在所述受试者中已检测到与RA的该分子亚型相关的基因标签或蛋白质标签。在一个方面,基因标签或蛋白质标签与选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型的RA分子亚型相关。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因之一或其组合。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且蛋白质标签包含选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,蛋白质标签包含CXCL13、sFcRH5和/或RF。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。

达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。

[0034] 在另一个方面,提供了包括制造RA治疗剂的方法,其包括将治疗剂连同给受试者施用治疗剂的说明书包装在一起,所述受试者患有或被认为患有RA,并且在所述受试者中已检测到与RA的分子亚型相关的基因标签或蛋白质标签。在一个方面,基因标签或蛋白质标签与选自如本文描述的L亚型、M亚型、F2亚型和F1亚型的RA分子亚型相关。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含选自CXCL13、FcRH5(与sIRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因之一或其组合。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且蛋白质标签包含选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,蛋白质标签包含CXCL13、sFcRH5和/或RF。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种

或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。

[0035] 在另一个方面,提供了用于选择进行RA治疗剂治疗的RA患者的方法,该方法包括检测与RA的分子亚型相关的基因标签或蛋白质标签的存在。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因之一或其组合。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且蛋白质标签包含选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,蛋白质标签包含CXCL13、sFcRH5和/或RF。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。

[0036] 在另一个方面,提供了评估受试者中或得自受试者的样品中的RA阶段的方法,该方法包括检测得自受试者的生物样品中与RA的分子亚型相关的基因标签或蛋白质标签的存在。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与L亚型相关,并且基因标签包含表1或表5中列出的基因之一或其组合。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且该一种或多

种基因选自表1或表5或表10中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表1或表5或表10中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签与L亚型相关,并且基因标签包含选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因之一或其组合。在特定实施方案中,蛋白质标签与L亚型相关,并且蛋白质标签包含选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质之一或组合。在特定实施方案中,蛋白质标签包含CXCL13、sFcRH5和/或RF。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与M亚型相关,并且该一种或多种基因选自表2或表6或表11中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表2或表6或表11中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与M亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F2亚型相关,并且该一种或多种基因选自表3或表7或表12中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表3或表7或表12中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F2亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。在特定实施方案中,基因标签与F1亚型相关,并且该一种或多种基因选自表4或表8或表13中列出的基因之一或其组合,并且该一种或多种基因的表达分别使用表4或表8或表13中列出的相应探针进行测量。在特定实施方案中,基因标签或蛋白质标签与F1亚型相关,并且基因标签或蛋白质标签包含选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因之一或其组合或由所述基因编码的蛋白质。

[0037] 在另外一个方面,提供了用于诊断患者中RA的分子亚型的试剂盒,其包含检测生物样品中与分子亚型相关的基因标签。在特定实施方案中,提供了用于诊断L亚型的试剂盒,包含(1)与选自CXCL13、FcRH5(与IRTA2同义)、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的基因杂交的一种或多种核酸分子;和(2)用于测量RA患者样品中的该基因的表达水平的说明书,其中所述基因中的任何一种、组合或所有的升高表达水平指示L亚型。在特定实施方案中,提供了用于诊断M亚型的试剂盒,包含(1)与选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的基因杂交的一种或多种核酸分子;和(2)用于测量RA患者样品中该基因的表达水平的说明书,其中所述基因中的任何一种、组合或所有基因的升高表达水平指示M亚型。在特定实施方案中,提供了用于诊断F2亚型的试剂盒,包含(1)与选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的基因杂交的一种或多种核酸分子;和(2)用于测量RA患者样品中的基因表达水平的说明书,其中所述基因中的任何一

种、组合或所有基因的升高表达水平指示F2亚型。在特定实施方案中,提供了用于诊断F1亚型的试剂盒,包含(1)与选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的基因杂交的一种或多种核酸分子;和(2)用于测量RA患者样品中该基因的表达水平的说明书,其中所述基因中的任何一种、组合或所有基因的升高表达水平指示F1亚型。在特定实施方案中,基因表达水平通过测定mRNA水平进行测量。在特定实施方案中,测定包含PCR法和/或微阵列芯片的使用。在一个实施方案中,PCR法是qPCR。在一个实施方案中,PCR法是多重PCR。在特定实施方案中,试剂盒包含选自核酸酶、连接酶和聚合酶的至少一种酶。

[0038] 在再一方面,提供了用于诊断患者中RA的分子亚型的试剂盒,其包含检测来自患者的生物样品中与分子亚型相关的一种或多种蛋白质的表达。在特定实施方案中,提供了用于诊断L亚型的试剂盒,包含(1)一种或多种蛋白质分子,例如包括但不限于,与选自CXCL13、sFcRH5(与sIRTA2同义)、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1的蛋白质结合的抗体;和(2)用于测量来自RA患者样品的该蛋白质表达水平的说明书,其中所述蛋白质中的任何一种、组合或所有蛋白质的升高表达水平指示L亚型。在特定实施方案中,检测的蛋白质选自CXCL13、sFcRH5、RF及其组合。在特定实施方案中,提供了用于诊断M亚型的试剂盒,包含(1)一种或多种蛋白质分子,其与选自ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11的蛋白质结合;和(2)用于测量来自RA患者样品的该蛋白质表达水平的说明书,其中所述蛋白质中的任何一种、组合或所有蛋白质的升高表达水平指示M亚型。在特定实施方案中,提供了用于诊断F2亚型的试剂盒,包含(1)一种或多种蛋白质分子,其与选自FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D的蛋白质结合;和(2)用于测量来自RA患者样品的该蛋白质表达水平的说明书,其中所述蛋白质中的任何一种、组合或所有蛋白质的升高表达水平指示F2亚型。在特定实施方案中,提供了用于诊断F1亚型的试剂盒,包含(1)一种或多种蛋白质分子,其与选自ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF的蛋白质结合;和(2)用于测量来自RA患者样品的该蛋白质表达水平的说明书,其中所述蛋白质中的任何一种、组合或所有蛋白质的升高表达水平指示F1亚型。在特定实施方案中,蛋白质分子是抗体、肽或肽体(peptibody)。在进一步的实施方案中,试剂盒包含用于检测该蛋白质分子(一种或多种)的微阵列芯片。

[0039] 在一个方面,提供了治疗患者中的类风湿性关节炎的方法,其包括给患者施用有效量的RA治疗剂,以治疗类风湿性关节炎,条件是来自患者的血清样品含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量、或其组合。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。在特定实施方案中,RA治疗剂是B细胞拮抗剂。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体,并且针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0040] 在另一个方面,提供了治疗患者中的类风湿性关节炎的方法,其包括给患者施用有效量的B细胞拮抗剂,其中在施用前,来自患者的血清样品已经被测定为含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合,其中该CXCL13、sFcRH5或其组合的量指示患者将响应用拮抗剂的治疗。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF

阳性。在特定实施方案中,RA治疗剂是B细胞拮抗剂。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体,并且针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0041] 在另外一个方面,提供了治疗患者中的类风湿性关节炎的方法,其包括给患者施用有效量的B细胞拮抗剂,其中在施用前,来自患者的血清样品已经被测定为含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合,其中该CXCL13、sFcRH5或其组合的量指示患者可能有利地响应应用拮抗剂的治疗。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。在特定实施方案中,RA治疗剂是B细胞拮抗剂。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。在特定实施方案中,B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体,并且针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0042] 在另外一个方面,提供了用于宣传B细胞拮抗剂或其药学可接受的组合物的方法,其包括向靶受众宣传该拮抗剂或其药物组合物在治疗如下类风湿性关节炎患者或患者群体中的用途,其中从所述患者已获得显示大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合的血清样品。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。

[0043] 在一个方面,提供了产品,其包含包装在一起的包含B细胞拮抗剂和药学可接受的载体的药物组合物和标签,所述标签陈述该拮抗剂或药物组合物适用于治疗如下类风湿性关节炎患者,其中从所述患者已获得显示大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合的血清样品。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。

[0044] 在另一个方面,提供了用于制造B细胞拮抗剂或其药物组合物的方法,其包括在包装中组合拮抗剂或药物组合物和标签,所述标签陈述该拮抗剂或药物组合物适用于治疗如下类风湿性关节炎患者,其中从所述患者已获得显示大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合的血清样品。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。

[0045] 在另外一个方面,提供了为类风湿性关节炎患者提供治疗选项的方法,其包括将在小瓶中的B细胞拮抗剂连同含有治疗类风湿性关节炎患者的说明书的包装说明书包装在一起,其中从所述患者中已获得了含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合的样品。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。

[0046] 在另外一个方面,提供了规定B细胞拮抗剂用于在类风湿性关节炎患者亚群中使用的方法,该方法包括提供有关给患者亚群施用B细胞拮抗剂的教导,其中所述患者亚群的特征在于在来自所述亚群的血清样品中大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。在一个进一步的实施方案中,血清样品是RF阳性。

[0047] 在一个方面,提供了用于销售在类风湿性关节炎患者亚群中使用的B细胞拮抗剂的方法,该方法包括向靶受众提供有关该拮抗剂在治疗如下患者亚群中的用途的信息,所述患者亚群的特征在于在来自此亚群的患者的血清样品中大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。在一个进一步的实施方案中,来自此亚群的患者的血清样品是RF阳性。

[0048] 在另一个实施方案中,提供了选择用于类风湿性关节炎患者或患者亚群的治疗的

方法,其包括: (a) 测定在来自患者的血清样品中CXCL13或sFcRH5的量或两者的量; (b) 测定血清样品是RF阳性还是RF阴性; 和 (c) 如果患者的样品是RF阳性,且在样品中具有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合,那么选择B细胞拮抗剂作为治疗。

[0049] 附图简述

[0050] 图1显示,在如实施例1中所述微阵列分析来自RA患者的滑膜组织后,描述样品聚类和分枝支持值的树状图。

[0051] 图2显示,如实施例1中所述,揭示RA的4个分子表型(亚型)的热图(heatmap)和自展树状图(bootstrapped dendrogram)(垂直线)。F1=富成纤维细胞1型亚型;F2=富成纤维细胞2型亚型;L=富淋巴样亚型;M=富髓样亚型。每个分子表型在自展树状图上在图的顶部指出;在热图内指出了环绕基因表达的相应框,并且突出了共调节的标签基因的特定区域。表达数据是就可视化进行标化的z得分(图底部的条)。

[0052] 图3显示,如实施例1中所述,L亚型滑膜组织样品的分子、临床、组织学和免疫组织化学特征。(A) 与非L亚型样品(NL)比较,在L亚型样品(L)中XBP1转录因子的表达;(B) 与缺乏淋巴样细胞聚集物(lymphoid aggregates)的滑膜样品(-)比较,含有淋巴样细胞聚集物的滑膜样品(+)中XBP1转录因子的表达;(C) 相对于测试的所有RA样品中的XBP1表达水平,红细胞沉降率(ESR)(“Sed Rate”)的曲线图;(D) 相对于测试的所有RA样品中的XBP1表达水平,C反应蛋白的曲线图;(E) L亚型的代表性滑膜样品的苏木精与伊红染色;(F) 对L亚型的代表性滑膜样品的T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;(G) 对L亚型的代表性滑膜样品的活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;(H) 对L亚型的代表性样品的B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0053] 图4显示,如实施例1中所述,M亚型滑膜组织样品的分子、组织学和免疫组织化学特征。(A) 与其他亚型(F1、F2、L)中的表达比较,在M亚型样品(M)中ICAM1的表达;(B) 相对于M亚型样品中的TNF基因表达,IL1 $\beta$ 基因表达的曲线图;(C) M亚型的代表性滑膜样品的苏木精与伊红染色;(D) M亚型的代表性滑膜样品的T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;(E) M亚型的代表性滑膜样品的活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;(F) M亚型的代表性滑膜样品的B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0054] 图5显示,如实施例1中所述,F2亚型滑膜组织样品的分子、组织学和免疫组织化学特征。(A) 与其他亚型(F1、L和M)中的表达比较,在F2亚型样品(F2)中IL17D的表达;(B) F2亚型的代表性滑膜样品的苏木精与伊红染色;(C) F2亚型的代表性滑膜样品的T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;(D) F2亚型的代表性滑膜样品的活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;(E) F2亚型的代表性滑膜样品的B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0055] 图6显示,如实施例1中所述,F1亚型滑膜组织样品的分子、组织学和免疫组织化学特征。(A) 与其他亚型(F2、L和M)中的表达比较,在F1亚型样品(F1)中ITGA11的表达;(B) F1亚型的代表性滑膜样品的苏木精与伊红染色;(C) F1亚型的代表性滑膜样品的T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;(D) F1亚型的代表性滑膜样品的活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;(E) F1亚型的代表性滑膜样品的B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0056] 图7显示,如实施例1中所述,根据分子亚型具有淋巴样簇的样品的百分率。F1、F2、L和M分子亚型沿着底部轴指出。

[0057] 图8显示,如实施例1中所述,在每个指出的分子亚型内,对于RA的某些经典标记,某些样品的值。(A)以mm/小时表示的红细胞沉降率(ESR);(B)以mg/dL表示的C反应蛋白质(CRP);(C)通过阶段表示的射线影像学进展。F1、F2、L和M分子亚型沿着底部轴在图(A)-(C)各自中指出;每个点代表一个单样品的值。

[0058] 图9显示,如实施例1中所述的,通过对特异于每个亚型的基因标签的统计分析鉴定到的、在每个分子亚型内的生物学途径。热图描述分析的结果。亚型F1、F2、L和M各自在热图上方列出;生物学途径沿着热图的右侧指出;根据在该图的底部显示的比例,热图内阴影的灰度对应于每个亚型内统计学上富集的途径的p值。

[0059] 图10显示,如实施例2中所述,对通过微阵列分析发现差异表达的所选基因的验证。(A)F1特异性转录物;(B)F2特异性转录物;(C)L特异性转录物;(D)M特异性转录物。在(A)-(D)之每一个图中,基因转录物的名称在图的顶部指出;沿着每个图的水平轴指出亚型F1、F2、L和M以及正常(Nrml)和骨关节炎(OA)个体;沿着每个图的垂直轴指出相对于持家基因HPRT1的转录物丰度。

[0060] 图11显示,如实施例3中所述,与健康对照比较,在用利妥昔单抗给药前在REFLEX试验中RA患者中(A)血清sFcRH5水平和(B)血清CXCL13水平的曲线图。血清sFcRH5水平在(A)中以ng/ml在垂直轴上描绘;血清CXCL13水平在(B)中以pg/ml在垂直轴上描绘;健康对照和RA患者在(A)和(B)在水平轴上指出。

[0061] 图12显示,如实施例3中所述,CXCL13和sFcRH5数据的阈值灵敏度分析结果。条纹柱:利妥昔单抗治疗的患者;空心柱:安慰剂治疗的患者;柱宽度反映组中的患者数目;该图的右侧显示在生物标记高的组和生物标记低的组之间经安慰剂校正的最佳亚组功效差异,具有95%置信区间(CI)。

[0062] 图13显示,如实施例3中所述,在REFLEX试验(A)和SERENE试验(B)中,在由sFcRH5水平和RF血清阳性定义的患者子集中安慰剂对照的24周ACR50应答率。条纹柱:利妥昔单抗治疗的患者;空心柱:安慰剂治疗的患者;患者子集沿着水平轴指出(所有患者,FcRH5低或高、RF阴性或阳性);在每个柱的上方指出在每个子集中相对于在那个子集中的患者总数而言显示ACR50应答的患者数目。对于每个子集,安慰剂对照的ACR50应答率( $\Delta$  ACR50)也在图的顶部指出。

[0063] 图14显示,如实施例3中所述,在REFLEX试验中,在由sFcRH5水平、CXCL13水平和RF血清阳性定义的患者子集中安慰剂对照的24周ACR50应答率。条纹柱:利妥昔单抗治疗的患者;空心柱:安慰剂治疗的患者;患者子集沿着水平轴指出(所有患者,FcRH5低或高、CXCL13低或高、RF阴性或阳性);在每个柱的上方指出在每个子集中相对于在那个子集中的患者总数而言显示ACR50应答的患者数目。对于每个子集,安慰剂对照的ACR50应答率( $\Delta$  ACR50)也在图的顶部指出。

[0064] 发明详述

[0065] 除非另有定义,本文使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology第2版,J.Wiley&Sons (New York, N.Y. 1994),和March,Advanced Organic Chemistry Reactions,Mechanisms and Structure第4版,John Wiley&Sons (New York, N.Y. 1992),为本领域技术人员提供本申请中使用的许多术语的一般指导。

[0066] 某些定义

[0067] 为了解释本说明书的目的,将应用下述定义,并且每当合适时,以单数使用的术语还将包括复数,并且反之亦然。在下文所述的任何定义与引入本文作为参考的任何文献冲突的情况下,以下文所述定义为准。

[0068] “类风湿性关节炎”(RA)指慢性全身性自身免疫炎性疾病,其主要累及多个关节的滑膜,引起关节软骨损伤,导致关节破坏。RA中的主要呈现症状是一个或多个关节的疼痛、僵硬、肿胀和/或功能丧失。

[0069] 如本文可互换使用的,术语“多核苷酸”或“核酸”指任何长度的核苷酸聚合物,并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基、和/或其类似物、或可以由DNA或RNA聚合酶掺入聚合物内的任何底物。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸,例如甲基化核苷酸及其类似物。如果存在的话,那么对核苷酸结构的修饰可以在聚合物装配前和后赋予。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以,例如通过与标记组分缀合,在聚合后进一步修饰。其他类型的修饰包括,例如“帽”、一个或多个天然存在的核苷酸由类似物替代、核苷酸间修饰,例如具有不带电荷的连接(例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯(phosphoamidates)、氨基甲酸酯等)和带电荷的连接(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、含有悬垂部分(pendant moieties)例如蛋白质(例如核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)、具有嵌入剂(例如吖啶、补骨脂素等)、含有螯合剂(例如金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)、含有烷化剂(alkylators)、具有修饰的连接(例如 $\alpha$ -异头核酸等)、以及未修饰形式的多核苷酸(一种或多种)。此外,通常存在于糖中的任何羟基可以例如替换为膦酸酯基团、磷酸酯基团,由标准保护基团保护,或活化以制备与另外核苷酸的另外连接,或可以与固体载体缀合。5'和3'末端OH可以是磷酸化的,或由胺或1-20个碳原子的有机加帽基团部分替代。其他羟基也可以衍生化为标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域一般已知的核糖或脱氧核糖的类似形式,包括例如2'-0-甲基-2'-0-烯丙基,2'-氟-或2'-叠氮基-核糖,碳环糖类似物, $\alpha$ -异头糖,表异构体糖例如阿拉伯糖、木糖或来苏糖,吡喃糖,呋喃糖,景天庚酮糖,无环类似物,和无碱基核苷类似物例如甲基核糖苷。一个或多个磷酸二酯连接可以由替代性连接基团替换。这些替代性连接基团包括但不限于其中磷酸由P(0)S(“硫代酯(thioate)”)、P(S)S(“二硫代酯(dithioate)”)、“(0)NR2(“酰胺化物”)、P(0)R、P(0)OR’、CO或CH2(“甲缩醛(formacetal)”)替换的实施方案,其中每个R或R’独立地是H、或取代或未取代的烷基(1-20C),任选含有醚(---O---)连接、芳基、链烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)。多核苷酸中的所有连接无需是相同的。先前描述适用于在此提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0070] 如本文使用的,“寡核苷酸”指短的单链多核苷酸,其为长度至少约7个核苷酸和长度小于约250个核苷酸。寡核苷酸可以是合成的。术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”不是相互排斥的。关于多核苷酸的上文描述同等地和完全地适用于寡核苷酸。

[0071] 术语“引物”指能够与核酸杂交且,一般通过提供游离3'-OH基团,允许互补核酸聚合的单链多核苷酸。

[0072] 术语“阵列”或“微阵列”指可杂交阵列元件,优选多核苷酸探针(例如寡核苷酸),在基质上的有序排列。基质可以是固体基质例如玻璃载玻片或半固体基质例如硝酸纤维素膜。

[0073] 术语“扩增”指产生参考核酸序列或其互补体的一个或多个拷贝的过程。扩增可以是线性或指数的(例如PCR)。“拷贝”不一定意味相对于模板序列的完全序列互补性或同一性。例如,拷贝可以包括核苷酸类似物例如脱氧肌苷、有意序列改变(例如通过引物引入的序列改变,所述引物包括与模板可杂交但并非完全互补的序列)、和/或在扩增过程中出现的序列错误。

[0074] 术语“检测”包括任何方式的检测,包括直接和间接检测。

[0075] “升高的表达”或“升高的水平”指,相对于对照例如未患有RA的一个或多个个体,在患者中增加的mRNA或蛋白质表达。

[0076] 术语“分子亚型”与“分子表型”可互换使用,指特征在于一种或多种特定基因或一种或多种特定蛋白质的表达、或基因组合或蛋白质组合的特定表达模式的RA亚型或表型。特定基因、蛋白质、或基因或蛋白质的组合的表达可以与RA的特定病理学、组织学和/或临床特征进一步相关。

[0077] 术语“多重PCR”指使用一组以上的引物对得自单个来源(例如患者)的核酸进行的单个PCR反应,用于在单个反应中扩增2个或更多个DNA序列的目的。

[0078] 如本文使用的,“类风湿因子”或“RF”指,在患者血清中检测到的与人和动物IgG上存在的抗原决定簇相关的、单独或任何组合的IgM、IgG或IgA同种型抗体。

[0079] 术语“RF阳性”指用于RF的测定例如ELISA测定的结果,其中该结果超过该测定对于视为可重现地含有可检测水平的RF的样品给出的阈值或截断值。

[0080] 术语“RF阴性”指用于RF的测定例如ELISA测定的结果,其中该结果等于或低于该测定对于视为可重现地含有无法检测水平的RF的样品给出的阈值或截断值。

[0081] 杂交反应的“严格性”可容易地由本领域普通技术人员确定,并且一般是取决于探针长度、洗涤温度和盐浓度的经验计算。一般而言,更长的探针需要更高的温度用于恰当的退火,而更短的探针需要更低的温度。当互补链存在于低于其解链温度的环境中时,杂交一般取决于变性DNA再退火的能力。在探针和可杂交序列之间的所需同源性程度越高,可以使用的相对温度越高。由此,较高的相对温度将趋于使得反应条件更严格,而较低的温度趋于使得反应条件较不严格。关于杂交反应的严格性的另外细节和说明,参见Ausubel等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience Publishers, (1995)。

[0082] 如本文定义的,“严格条件”或“高严格条件”可以通过下述进行定义:(1)采用低离子强度和高温用于洗涤,例如0.015M氯化钠/0.0015M柠檬酸钠/0.1%十二烷基硫酸钠在50℃;(2)在杂交过程中采用变性剂,例如甲酰胺,例如,50% (v/v) 甲酰胺与0.1%牛血清白蛋白/0.1%Ficoll/0.1%聚乙烯吡咯烷酮/50mM磷酸钠缓冲液在pH 6.5与750mM氯化钠、75mM柠檬酸钠在42℃;或(3)在42℃在采用50%甲酰胺、5x SSC (0.75M NaCl、0.075M柠檬酸钠)、50mM磷酸钠(pH 6.8)、0.1%焦磷酸钠、5x Denhardt溶液、超声处理的鲑精DNA (50μg/ml)、0.1%SDS和10%硫酸葡聚糖的溶液中过夜杂交,在42℃在0.2x SSC (氯化钠/柠檬酸钠)中10分钟洗涤,随后在55℃由含有EDTA的0.1x SSC组成的10分钟高严格洗涤。

[0083] “中等严格条件”可以如Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989所述进行鉴定,包括使用比上述较不严格的洗涤溶液和杂交条件(例如温度、离子强度和% SDS)。中等严格条件的例子是在37℃在包含下述的溶液中过夜温育:20%甲酰胺、5x SSC (150mM NaCl、15mM柠檬酸三钠)、50mM

磷酸钠(pH 7.6)、5x Denhardt溶液、10%硫酸葡聚糖和20mg/ml变性剪切鲑精DNA,随后在约37-50°C在1x SSC中洗涤滤膜。技术人员明了如何根据需要调节温度、离子强度等,以适应因子例如探针长度等。

[0084] 如本文使用的,术语“生物标记”指可以在患者的生物样品中检测的指示物,例如患者的病理学状态的指示物。生物标记包括但不限于DNA、RNA、蛋白质、碳水化合物或基于糖脂的分子标记。

[0085] 术语“诊断”在本文中用于指分子或病理学状态、疾病或状况的鉴定或分类。例如,“诊断”可以指RA的特定类型的鉴定。“诊断”还可以指RA的特定亚型的分类,例如通过组织病理学标准(例如淋巴样浸润或滤泡样淋巴样细胞聚集)或通过分子特征(例如特征在于特定基因或由所述基因编码的蛋白质之一或其组合的表达的亚型)。

[0086] 术语“帮助诊断”在本文中用于指辅助作出有关RA特定类型的症状或状况的存在或性质的临床决定的方法。例如,帮助RA诊断的方法可以包括测量来自个体的生物样品中特定基因的表达。

[0087] 术语“预后”在本文中用于指,预测自身免疫疾病例如RA的可归于自身免疫紊乱的疾病症状的可能性。术语“预测”在本文中用于指患者将有利地或不利地响应药物或药物组的可能性。在一个实施方案中,预测涉及所述应答的程度。在一个实施方案中,预测涉及:患者是否和/或可能将在治疗例如用特定治疗剂进行治疗后存活或改善,和在特定的一段时间中无疾病复发。本发明的预测法可以临幊上使用,通过选择对于任何特定患者最合适治疗模式而作出治疗决定。对于预测患者是否可能有利地响应治疗方案例如给定治疗方案,包括例如给定治疗剂或组合的施用、手术干预、类固醇治疗等,或在治疗方案后患者长期存活的可能性,本发明的预测方法是一个有价值工具。

[0088] 如本文使用的,“治疗”指试图改变治疗的个体或细胞的天然过程的临幊干预,可以在临幊病理学过程前或期间执行。治疗的期望效果可以包括阻止疾病或其病状或症状的出现或复发,减轻疾病的状况或症状,减少疾病的任何直接或间接病理学后果,降低疾病进展速率,改善或缓和疾病状态,以及实现康复或改善的预后。在某些实施方案中,本发明的方法和组合物在延迟疾病或病症发展的尝试中是有用的。

[0089] “有效量”指以所需剂量和时间长度有效达到期望的治疗或预防结果的量。治疗剂的“治疗有效量”可以根据因素而改变,所述因素例如疾病状态,个体的年龄、性别和重量,和抗体在个体中引发所需应答的能力。治疗有效量还是其中治疗剂的治疗有利效应胜过其任何毒性或有害效应的量。“预防有效量”指以所需剂量和时间长度有效达到期望的预防结果的量。典型地但不是必须的,因为预防剂量在疾病的早期阶段前或时在受试者中使用,所以预防有效量将小于治疗有效量。

[0090] “个体”、“受试者”或“患者”是脊椎动物。在特定实施方案中,脊椎动物是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于灵长类动物(包括人和非人灵长类动物)和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。在特定实施方案中,哺乳动物是人。

[0091] “对照受试者”指未曾被诊断过患有RA且没有与RA有关的任何体征或症状的健康受试者。

[0092] 如本文使用的,术语“样品”指得自或源自目的受试者的组合物,其包含待表征和/或鉴别的细胞实体和/或其他分子实体,例如基于物理、生物化学、化学和/或生理学特征表

征和/或鉴定。例如,短语“疾病样品”及其变体指得自目的受试者的任何样品,其被预期含有或已知含有待表征的细胞和/或分子实体。

[0093] “组织”或“细胞样品”意指得自受试者或患者的组织的相似细胞集合。组织或细胞样品的来源可以是实体组织如来自新鲜、冷冻和/或保存的器官或组织样品、或活检组织或吸引物;血液或任何血液组成成分;体液例如脑脊髓液、羊膜液、腹膜液或间质液;来自受试者的妊娠或发育中的任何时间的细胞。组织样品还可以是原代或培养的细胞或细胞系。任选地,组织或细胞样品得自疾病组织/器官。组织样品可以含有在自然界中不与组织天然地混合的化合物,例如防腐剂、抗凝剂、缓冲剂、固定剂、营养素、抗生素等。如本文使用的,“参考样品”、“参考细胞”、“参考组织”、“对照样品”、“对照细胞”或“对照组织”,是指该样品、细胞或组织得自的来源已知或被认为未患有待用本发明的方法或组合物鉴定的疾病或状况。在一个实施方案中,参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织得自待使用本发明的方法或组合物鉴定疾病或状况的相同受试者或患者的身体的健康部分。在一个实施方案中,参考样品、参考细胞、参考组织、对照样品、对照细胞或对照组织得自如下个体的身体的健康部分,所述个体并非待使用本发明的方法或组合物鉴定疾病或状况的受试者或患者。

[0094] 为了本文的目的,组织样品的“切片”意指组织样品的单个部分或小片,例如由组织样品切出的组织或细胞的薄片。应当理解可以取组织样品的多个切片,对其实施根据本发明的分析,条件是应当理解本发明包括这样的方法,在该方法中对相同的组织样品切片在形态和分子水平两者上进行分析,或就蛋白质和核酸两者进行分析。

[0095] “关联”意指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行对比。例如,可以将第一分析或方案的结果用于执行第二方案,和/或可以使用第一分析或方案的结果以确定是否应执行第二分析或方案。就基因表达分析或方案的实施方案而言,可以使用基因表达分析或方案的结果以确定是否应执行特定的治疗方案。

[0096] “药物”是治疗疾病、病症和/或病状的活性药物。在一个实施方案中,疾病、病症和/或病状是RA或其症状或副作用。

[0097] 对于特定治疗剂或治疗选项,当依照本发明使用时,术语“增加的抗性”意指对标准剂量的药物或标准治疗方案减少的应答。

[0098] 对于特定治疗剂或治疗选项,当依照本发明使用时,术语“减少的敏感性”意指对标准剂量的药物或标准治疗方案减少的应答,其中减少的应答可以通过增加治疗剂的剂量或治疗的强度(至少部分地)补偿。

[0099] “患者应答”或“应答”可以使用指示患者受益的任何终点进行评估,包括但不限于,(1)疾病进展在一定程度上的抑制,包括减慢和完全停止;(2)疾病发作次数和/或症状的减少;(3)损伤尺寸的缩小;(4)对疾病细胞浸润到邻近周围器官和/或组织内的抑制(即减少、减慢或完全停止);(5)疾病传播的抑制(即减少、减慢或完全停止);(6)自身免疫应答的降低,这可以但不必导致疾病损伤的消退或消除;(7)与病症相关的一种或多种症状在一定程度上的缓解;(8)在治疗后无疾病表现的长度增加;和/或(9)在治疗后在给定时间点上减少的死亡率。

[0100] 术语“基因标签”与“基因表达标签”可互换使用,并且指其表达可以指示特征在于

特定分子、病理学、组织学和/或临床特征的特定RA亚型的基因之一或其组合。在特定实施方案中,包含基因标签的一种或多种基因的表达与对照受试者中的表达比较是升高的。

[0101] 术语“蛋白质标签”与“蛋白质表达标签”可互换使用,并且指其表达可以指示特征在于特定分子、病理学、组织学和/或临床特征的特定RA亚型的蛋白质之一或其组合。在特定实施方案中,包含蛋白质标签的一种或多种蛋白质的表达与对照受试者中的表达比较是升高的。

[0102] 如本文使用的,“RA治疗剂”或“有效治疗RA的治疗剂”及其语法变体指这样的治疗剂,当以有效量提供时,其被已知、临幊上证实或被临幊医生预期可以在RA受试者中提供治疗益处。

[0103] “B细胞表面标记”或“B细胞表面抗原”在本文中是在B细胞的表面上表达的抗原,其可以用与之结合的拮抗剂靶向。示例性B细胞表面标记包括CD10、CD19、CD20 (MS4A1)、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD40、CD53、CD72、CD73、CD74、CDw75、CDw76、CD77、CDw78、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CDw84、CD85和CD86白细胞表面标记(关于描述,参见The Leukocyte Antigen Facts Book,第2版1997,编辑Barclay等人Academic Press, Harcourt Brace&Co., New York)。其他B细胞表面标记包括RP105、FcRH2、B-细胞CR2、CCR6、P2X5、HLA-DOB、CXCR5、FCER2、BR3、Btig、NAG14、SLGC16270、FcRH1、IRTA2、ATWD578、FcRH3、IRTA1、FcRH6、BCMA和239287。与哺乳动物的非B细胞组织比较,特别有意义的B细胞表面标记在B细胞上优先表达,并且可以在前体B细胞和成熟B细胞两者上表达。

[0104] “与B细胞表面标记结合的抗体”是这样的分子,当其在与B细胞表面标记结合后,其破坏或耗竭哺乳动物中的B细胞和/或干扰一种或多种B细胞功能,例如通过减少或阻止由B细胞引发的体液应答。在一些情况下,抗体能够耗竭由其治疗的哺乳动物中的B细胞(即减少循环B细胞水平)。此类耗竭可以经由多种机制来达到,例如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)、B细胞增殖的抑制、和/或B细胞死亡的诱导(例如经由凋亡)。

[0105] “拮抗剂”指能够中和、阻断、抑制、废除、减少或干扰特定或指定蛋白质的活性的分子,所述活性包括在配体的情况下其与一种或多种受体的结合或在受体的情况下其与一种或多种配体的结合。拮抗剂包括抗体及其抗原结合片段、蛋白质、肽、糖蛋白、糖肽、糖脂、多糖、寡糖、核酸、生物有机分子、拟肽、药理学活性剂及其代谢产物、转录和翻译控制序列等。拮抗剂还包括蛋白质的小分子抑制剂、和融合蛋白、受体分子和与蛋白质特异性结合从而隔离其与其靶的结合的衍生物、蛋白质的拮抗剂变体、针对蛋白质的反义分子、RNA适体、和针对蛋白质的核酶。

[0106] “B细胞拮抗剂”是这样的分子,其在与B细胞表面标记结合后,可以破坏或耗竭哺乳动物中的B细胞和/或干扰一种或多种B细胞功能,例如通过减少或阻止由B细胞引发的体液应答。在一些情况下,拮抗剂能够耗竭由其治疗的哺乳动物中的B细胞(即减少循环B细胞水平)。此类耗竭可以经由多种机制来达到,例如ADCC和/或CDC、B细胞增殖的抑制和/或B细胞死亡的诱导(例如经由凋亡)。示例性拮抗剂包括与B细胞标记结合的合成或天然序列肽、融合蛋白和小分子拮抗剂,任选与细胞毒素剂缀合或融合。例子包括但不限于例如CD22抗体、CD20抗体、BR3抗体(例如W00224909)和BR3-Fc免疫粘附素。

[0107] CD20抗体的例子包括:“C2B8”,现称为“利妥昔单抗”(“RITUXAN®”)(美

国专利号5,736,137) ;从 IDEC Pharmaceuticals, Inc. 商购可得的命名为“Y2B8”或“替伊莫单抗”(**ZEVALIN®**) 的钇-[90]-标记的2B8鼠抗体(美国专利号5,736,137; 2B8在1993年6月22日以保藏号HB11388由ATCC保藏) ;鼠 IgG2a “B1”,也称为“托西莫单抗”,任选由<sup>131</sup>I标记以生成抗体“<sup>131</sup>I-B1”或“碘I<sup>131</sup>托西莫单抗”(BEXXARTM),从Corixa商购可得(还参见,美国专利号5,595,721) ;鼠单克隆抗体“1F5”(Press等人Blood 69 (2) :584-591 (1987) 及其变体,包括“构架补丁的(framework-patched)”或人源化的1F5 (WO 2003/002607, Leung, S.; ATCC保藏号HB-96450) ;鼠2H7和嵌合2H7抗体(美国专利号5,677,180) ;人源化2H7(参见例如, WO04/056312; US20060024295) ;HUMAX-CD20<sup>TM</sup>抗体(Genmab, 丹麦) ;WO 2004/035607 (Teeling等人) 中所示的人单克隆抗体;AME-133<sup>TM</sup>抗体(Applied Molecular Evolution) ;A20抗体或其变体例如嵌合或人源化A20抗体(分别为cA20、hA20) (US 2003/0219433, Immunomedics) ;和可从International Leukocyte Typing Workshop获得的单克隆抗体L27、G28-2、93-1B3、B-C1或NU-B2 (Valentine等人, In: Leukocyte Typing III (McMichael, 编辑, 第440页, Oxford University Press (1987) )。

[0108] 当在本文中使用时,术语“BAFF”、“BAFF多肽”、“TALL-1”或“TALL-1多肽”、“BLyS”和“THANK”涵盖“天然序列BAFF多肽”和“BAFF变体”。“BAFF”是给予具有在例如美国专利公开号2006/0110387中所述的人BAFF序列的那些多肽、及其同源物和片段和变体(具有天然序列BAFF的生物学活性)的名称。BAFF的生物学活性可以选自促进B细胞存活、促进B细胞成熟和与BR3结合。术语“BAFF”包括在以下文献中描述的那些多肽:Shu等人, J. Leukocyte Biol., 65:680 (1999) ;GenBank Accession No. AF136293; WO 1998/18921; EP 869,180; WO 1998/27114; WO 1999/12964; WO 1999/33980; Moore等人, Science, 285:260-263 (1999) ; Schneider等人, J. Exp. Med., 189:1747-1756 (1999) ;和Mukhopadhyay等人, J. Biol. Chem., 274:15978-15981 (1999)。

[0109] 如本文使用的,术语“BAFF拮抗剂”以最广泛含义使用,包括(1)结合天然序列BAFF多肽或结合天然序列BR3多肽以部分或完全阻断BR3与BAFF多肽的相互作用,和(2)部分或完全阻断、抑制或中和天然序列BAFF的信号传导的任何分子。天然序列BAFF多肽的信号传导促进例如B细胞存活和B细胞成熟。BAFF信号的抑制、阻断或中和导致例如B细胞数目的减少。如本文定义的,BAFF拮抗剂将在体外或体内部分或完全阻断、抑制或中和BAFF多肽的一种或多种生物学活性。在一个实施方案中,生物学活性的BAFF在体外或体内加强下述事件中的任何一个或其组合:增加B细胞的存活、增加IgG和/或IgM的水平、增加浆细胞的数目、和脾脏B细胞中NF- $\kappa$ b2/100至p52NF- $\kappa$ B的加工(例如,Batten等人, J. Exp. Med. 192:1453-1465 (2000) ;Moore等人, Science 285:260-263 (1999) ;和Kayagaki等人, Immunity, 10: 515-524 (2002) )。

[0110] 在某些实施方案中,如本文定义的,BAFF拮抗剂包括抗BAFF抗体、BAFF结合性多肽(包括免疫粘附素和肽)、和BAFF结合性小分子。BAFF拮抗剂包括例如WO 2002/02641中所述的BAFF结合性抗体(例如包含其表1的SEQ ID NOS:1-46、321-329、834-872、1563-1595、1881-1905中任何氨基酸序列的抗体)。在一个进一步的实施方案中,免疫粘附素包含BAFF受体的BAFF结合区(例如BR3、BCMA或TACI的细胞外结构域)。在一个再进一步的实施方案中,免疫粘附素是BR3-Fc。BAFF结合性Fc蛋白质的其他例子可以在WO 2002/66516、WO

2000/40716、WO 2001/87979、WO 2003/024991、WO 2002/16412、WO 2002/38766、WO 2002/092620和WO 2001/12812中找到。制备BAFF拮抗剂的方法例如在US 2005/0095243和US 2005/0163775中描述。

[0111] 当在本文中使用时,术语“BR3”、“BR3多肽”或“BR3受体”涵盖如下文定义的天然序列BR3多肽和BR3变体。“BR3”是对如下多肽的命名,所述多肽包含例如WO 2003/14294和US 2005/0070689中所述的人BR3序列。BR3多肽可以从各种来源例如人组织类型或其它来源中分离,或通过重组和/或合成方法制备。术语BR3包括WO 2002/24909、WO 2003/14294和US 2005/0070689中所述的BR3多肽。抗BR3抗体可以依照例如WO 2003/14294和US 2005/0070689中所述的方法进行制备。

[0112] “天然序列”BR3多肽或“天然BR3”包括与源自自然界的相应BR3多肽具有相同的氨基酸序列的多肽。此类天然序列BR3多肽可以从自然界中分离或可以通过重组和/或合成方法产生。术语“天然序列BR3多肽”特别地涵盖该多肽的天然截短的、可溶的或分泌的形式(例如细胞外结构域序列)、天然存在的变体形式(例如可变剪接形式)和天然存在的等位基因变体。本发明的BR3多肽包括这样的BR3多肽,其包含人BR3的氨基酸残基1-184的连续序列或由其组成(参见WO 2003/14294和US 2005/0070689)。

[0113] BR3“细胞外结构域”或“ECD”指基本上不含跨膜和细胞质结构域的BR3多肽形式。BR3的ECD形式包括包含选自人BR3的氨基酸1-77、2-62、2-71、1-61、7-71、23-38和2-63的氨基酸序列中任何一个的多肽。在特定实施方案中,BAFF拮抗剂是包含人BR3的上述ECD形式中的任何一个的多肽及其结合天然BAFF的变体和片段。

[0114] “BR3变体”意指这样的BR3多肽,其与天然序列的全长BR3或BR3ECD的氨基酸序列具有至少约80%氨基酸序列同一性,并且结合天然序列BAFF多肽。任选地,BR3变体包括单个富半胱氨酸的结构域。此类BR3变体多肽包括例如这样的BR3多肽,其中在全长氨基酸序列的N和/或C末端上、以及一个或多个内部结构域中一个或多个氨基酸残基被加入或缺失。还考虑结合天然序列BAFF多肽的BR3ECD的片段。

[0115] 如本文使用的,术语“APRIL拮抗剂”以最广泛含义使用,包括任何(1)结合天然序列APRIL多肽或结合APRIL的天然序列配体,以部分或完全阻断配体与APRIL多肽的相互作用,和(2)部分或完全阻断、抑制或中和天然序列APRIL的信号传导的分子。天然序列APRIL多肽信号可以例如促进B细胞存活和B细胞成熟。APRIL(增殖诱导配体)是与BAFF具有共享受体的TNF家族成员。APRIL拮抗剂的例子包括但不限于阿塞西普(atacicept)(与TACI-Ig免疫粘附素相同)和BAFF/APRIL拮抗剂(可溶性BCMA-Fc)。

[0116] 术语“细胞因子”是一个上述术语,用于由一个细胞群体释放而作为细胞间介质作用于其它细胞的蛋白质。细胞因子的例子是淋巴因子、单核因子;白细胞介素(IL)例如IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17A、IL-17F、IL-17A/F;肿瘤坏死因子例如TNF- $\alpha$ 或TNF- $\beta$ ;及其他多肽因子包括LIF和kit配体(KL)。如本文使用的,术语细胞因子包括来自天然来源或来自重组细胞培养物的蛋白质和天然序列细胞因子的生物学活性等价物,包括合成产生的小分子实体及其药学可接受的衍生物和盐。

[0117] 为了本文的目的,“肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )”指包含Pennica等人,Nature,312:721(1984)或Aggarwal等人,JBC,260:2345(1985)中描述的氨基酸序列的人TNF- $\alpha$ 分子。

[0118] “TNF- $\alpha$ 抑制剂”在本文中是指,一般通过与TNF- $\alpha$ 结合且中和其活性,在一定程度上抑制TNF- $\alpha$ 的生物学功能的活性剂。本文尤其考虑的TNF抑制剂的例子是依那西普(etanercept, **ENBREL®**)、英夫利昔单抗(infliximab, **REMICADE®**)、阿达木单抗(adalimumab, **HUMIRA®**)、戈利木单抗(golimumab, **SIMPONI™**)、和赛妥珠单抗(certolizumab pegol, **CIMZIA®**)。

[0119] “IL-17A/F结合剂”是与细胞因子IL-17A/F结合的活性剂例如抗体,或与IL-17A和IL-17F交叉反应的活性剂。

[0120] “IL-6结合剂”是与细胞因子IL-6结合的活性剂,例如抗体。

[0121] “CD4结合剂”是与在T淋巴细胞谱系的细胞上表达的表面糖蛋白CD4结合的活性剂,例如抗体。

[0122] “缓解疾病的抗风湿药”或“DMARD”的例子包括羟氯喹啉(hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、氨甲蝶呤((+)口服和皮下氨甲蝶呤)、来氟米特(leflofamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、D-青霉胺、金(经口)、金(肌内)、米诺环素(minocycline)、环孢菌素(cyclosporine)、葡萄球菌蛋白A免疫吸附物,包括其盐和衍生物等。

[0123] “CTLA4”在活化T淋巴细胞上表达且参与免疫应答的下调。在文献中关于CTLA4的其他名称包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4,细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白质4、细胞分化抗原CD152、和细胞毒性T淋巴细胞相关颗粒丝氨酸蛋白酶4。

[0124] 如本文使用的,具有“上市批准”或已“批准作为治疗剂”的治疗剂或这些短语的其语法变体,指由有关政府实体(例如联邦、州或当地管理机构、部门、局)批准、许可、登记或授权由和/或通过和/或代表商业实体(例如盈利性实体)销售以用于治疗特定病症(例如RA)或患者亚群(例如特定种族、性别、生活方式、疾病危险谱等的患者)的治疗剂(例如以药物制剂、药物的形式)。有关政府实体包括例如美国食品与药品管理局(FDA)、欧洲药物评审局(European Medicines Evaluation Agency) (EMEA) 及其等价实体。

[0125] “抗体”(Ab)和“免疫球蛋白”(Ig)指具有相似结构特征的糖蛋白。抗体显示出与特定抗原的结合特异性,而免疫球蛋白包括抗体和一般缺乏抗原特异性的其他抗体样分子。后一类多肽可以例如由淋巴系统以低水平以及由骨髓瘤以增加的水平产生。

[0126] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”在本文中可以互换使用,具有最广泛含义,包括单克隆抗体(例如全长或完整单克隆抗体)、多克隆抗体、单价抗体、多价抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体,只要它们显示出所需生物学活性即可),并且还可以包括一些抗体片段(如本文更详细地描述的)。抗体可以是嵌合、人、人源化和/或亲和力成熟的。

[0127] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用,指基本上完整形式的抗体,而不是如下定义的抗体片段。该术语特别指具有含Fc区的重链的抗体。

[0128] “抗体片段”包含完整抗体的部分,优选包含其抗原结合区。抗体片段的例子包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>和Fv片段;双体(diabody);线性抗体;单链抗体分子;和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0129] 抗体的木瓜蛋白酶消化产生各自具有单个抗原结合位点的2个等同的抗原结合片段——称为“Fab”片段,和残留“Fc”片段——其名称反映其容易结晶的能力。胃蛋白酶处理获得F(ab')<sub>2</sub>片段,其具有2个抗原结合位点且仍能够交联抗原。

[0130] “Fv”是最低限度抗体片段,其包含完整抗原结合位点。在一个实施方案中,双链Fv种类为紧密非共价结合的一个重可变结构域和一个轻链可变结构域的二聚体。共同地,Fv的6个CDR对抗体赋予抗原结合特异性。然而,即使单个可变结构域(或仅包含对于抗原特异的3个CDR的Fv的一半),也具有识别且结合抗原的能力,尽管以低于完整结合位点的亲和力。

[0131] Fab片段含有重和轻链可变结构域,并且还含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab'片段与Fab片段的不同在于在重链CH1结构域的羧基末端上少数残基的添加,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文用于如下Fab'的名称,在该Fab'中恒定结构域的一个或多个半胱氨酸残基具有游离巯基。F(ab')2抗体片段最初作为Fab'片段对产生,在该对片段之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0132] 如本文使用的,术语“单克隆抗体”指得自基本上同质的抗体群体的抗体,即,该群体包含的抗体,除了可能以微量存在的可能突变例如天然突变外,是相同的。因此,修饰词“单克隆”指抗体不是不同抗体的混合物的特征。在特定实施方案中,单克隆抗体一般包括包含结合靶的多肽序列的抗体,其中靶结合多肽序列通过如下过程获得,所述过程包括从多个多肽序列中选择单个靶结合多肽序列。例如,选择过程可以是从多个克隆,例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆的合并物,中选择独特克隆。应当理解,所选的靶结合序列可以进一步改变,例如以改善对于靶的亲和力,人源化靶结合序列,改善其在细胞培养物中的生产,减少其在体内的免疫原性,制备多特异性抗体等,并且包含改变的靶结合序列的抗体也是本发明的单克隆抗体。与一般包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂形成对比,单克隆抗体制剂中的每个单克隆抗体都针对抗原上的一个决定簇。除其特异性外,单克隆抗体制剂也是有利的,因为它们一般不受其他免疫球蛋白污染。

[0133] 修饰词“单克隆”指抗体得自基本上同质的抗体群体的特征,不应解释为需要通过任何特定方法生产该抗体。例如,待依照本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括例如杂交瘤法(例如,Kohler等人,Nature,256:495(1975);Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版1988);Hammerling等人,in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681(Elsevier, N.Y., 1981))、重组DNA法(参见例如,美国专利号4,816,567)、噬菌体展示技术(参见例如,Clackson等人,Nature,352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Sidhu等人,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等人,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee等人,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)、和用于在具有部分或全部人免疫球蛋白基因座或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中产生人或人样抗体的技术(参见例如,W098/24893;W096/34096;W096/33735;W091/10741;Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551(1993);Jakobovits等人,Nature 362:255-258(1993);Bruggemann等人,Year in Immunol.7:33(1993);U.S.Patent Nos.5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;5,661,016;Marks等人,Bio.Technology 10:779-783(1992);Lonberg等人,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-813(1994);Fishwild等人,Nature Biotechnol.14:845-851(1996);Neuberger,Nature Biotechnol.14:826(1996)以

及Lonberg和Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995)。

[0134] 单克隆抗体在本文中特别包括“嵌合”抗体,其中重和/或轻链的部分与源自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列等同或同源,而该链(一条或多条)的其余部分与源自另一个物种或属于另一个抗体类别或亚类的抗体中的相应序列等同或同源,以及此类抗体的片段,只要它们显示出所需生物学活性即可(美国专利号4,816,567;和Morrison等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6855-9855 (1984))。

[0135] 非人(例如,鼠)抗体的“人源化”形式是含有源自非人免疫球蛋白的最低限度序列的嵌合抗体。在一个实施方案中,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体),其中受体的高变区的残基由具有所需特异性、亲和力和/或能力的来自非人物种(供体抗体)的高变区的残基替换,所述非人物种例如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物。在某些情况下,人免疫球蛋白的构架区(FR)残基由相应非人残基替换。此外,人源化抗体可以包含在受体抗体或供体抗体中不存在的残基。可以做出这些修饰以进一步精化抗体性能。一般而言,人源化抗体将包含至少一个和一般2个可变结构域的基本上全部,其中所有或基本上所有高变环都对应于非人免疫球蛋白的高变环,并且所有或基本上所有FR是人免疫球蛋白序列的。人源化抗体任选地还将包含至少部分免疫球蛋白恒定区(Fc),一般是人免疫球蛋白的恒定区。关于进一步细节,参见Jones等人, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann等人, Nature 332:323-329 (1988); 和 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)。还参见下述综述文章和其中引用的参考文献: Vaswani 和 Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurle 和 Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994)。

[0136] “人抗体”是包含对应于人产生的抗体的氨基酸序列的抗体,和/或已使用如本文公开的用于制备人抗体的任何技术制备的抗体。此类技术包括筛选源自人的组合文库,例如噬菌体展示文库(参见例如, Marks等人, J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991) 和 Hoogenboom 等人, Nucl. Acids Res., 19:4133-4137 (1991)); 使用人骨髓瘤和小鼠-人杂合骨髓瘤细胞系产生人单克隆抗体(参见例如, Kozbor J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur 等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, 第55-93页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 和 Boerner 等人, J. Immunol., 147:86 (1991)); 和在转基因动物(例如,小鼠)中生成单克隆抗体,所述转基因动物能够在不存在内源免疫球蛋白产生的条件下产生完全的人抗体库(参见例如, Jakobovits 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 2551 (1993); Jakobovits 等人, Nature, 362:255 (1993); Brugermann 等人, Year in Immunol., 7:33 (1993))。人抗体的这个定义特别地排除包含来自非人动物的抗原结合残基的人源化抗体。

[0137] “亲和力成熟的”抗体是在其一个或多个CDR中具有一个或多个改变的抗体,这导致与不具有这些改变的亲本抗体比较,抗体对于抗原的亲和力的改善。在一个实施方案中,亲和力成熟的抗体对于靶抗原具有纳摩尔或甚至皮摩尔亲和力。亲和力成熟的抗体通过本领域已知的程序产生。Marks等人 Bio/Technology 10:779-783 (1992) 描述了通过VH和VL结构域改组的亲和力成熟。下述文献描述了HVR和/或构架残基的随机诱变: Barbas 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schier 等人 Gene 169:147-155 (1995); Yelton 等人 J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson 等人, J. Immunol. 154 (7):3310-9 (1995); 和

Hawkins等人, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)。

[0138] “阻断性抗体”或“拮抗剂抗体”是抑制或减少它结合的抗原的生物学活性的抗体。一些阻断性抗体或拮抗剂抗体部分或完全抑制抗原的生物学活性。

[0139] 如本文使用的,“生长抑制性”抗体是阻止或减少细胞增殖的抗体,所述细胞表达与抗体结合的抗原。例如,抗体可以在体外和/或体内阻止或减少B细胞的增殖。

[0140] “诱导凋亡”的抗体指诱导例如B细胞的程序性细胞死亡的抗体,如通过标准凋亡测定法所确定的,例如膜联蛋白V的结合、DNA的片段化、细胞皱缩、内质网扩张、细胞碎裂和/或膜泡(称为凋亡小体)的形成。

[0141] 抗体“效应子功能”指可归于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)的那些生物学活性,随着抗体同种型而改变。抗体效应子功能的例子包括但不限于:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc-受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞激活。

[0142] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,包括天然序列Fc区和变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可以改变,但人IgG重链Fc区一般定义为从位置Cys226的氨基酸残基或从Pro230到其羧基末端的区段。Fc区的C末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)可以例如在抗体产生或纯化过程中或通过重组改造编码抗体重链的核酸而去除。相应地,完整抗体的组合物可以包含其中所有K447残基均被去除的抗体群体,K447残基未被去除的抗体群体,和具有含和不含K447残基的抗体的混合物的抗体群体。

[0143] 除非本文另有说明,免疫球蛋白重链中残基的编号是Kabat中的EU索引的编号(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版(Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991))中。“Kabat中的EU索引”指人IgG1EU抗体的残基编号。

[0144] “功能性Fc区”具有天然序列Fc区的“效应子功能”。示例性“效应子功能”包括但不限于C1q结合;CDC;Fc-受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)的下调等。此类效应子功能一般要求Fc区与结合结构域(例如抗体-可变结构域)组合,并且可以使用例如如本文公开的多种测定法进行评估。

[0145] “天然序列Fc区”包含与在自然界中发现的Fc区的氨基酸序列等同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1Fc区(非A和A同种异型);天然序列人IgG2Fc区;天然序列人IgG3Fc区;和天然序列人IgG4Fc区,以及其天然存在的变体。

[0146] “变体Fc区”包含由于至少一个氨基酸修饰,一般为一个或多个氨基酸置换,而不同于天然序列Fc区的氨基酸序列。

[0147] 术语“包含Fc区的抗体”指包含Fc区的抗体。Fc区的C末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)可以例如在抗体纯化过程中或通过重组改造编码抗体的核酸而去除。相应地,包含具有Fc区的抗体的组合物可以包含具有K447的抗体,所有K447被去除的抗体,或含和不含K447残基的抗体的混合物。

[0148] “Fc受体”或“FcR”描述结合抗体的Fc区的受体。在某些实施方案中,FcR是天然人FcR。在某些实施方案中,FcR结合IgG抗体( $\gamma$ 受体),包括Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII和Fc $\gamma$ RIII亚类的受体,包括这些受体的等位基因变体和可变剪接形式。Fc $\gamma$ RII受体包括Fc $\gamma$ RIIA(“活化性受体”)和Fc $\gamma$ RIIB(“抑制性受体”),其具有主要在其细胞质结构域中不同的相似氨基酸

序列。活化性受体Fc  $\gamma$  RIIA在其细胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸基活化基序 (ITAM)。抑制性受体Fc  $\gamma$  RIIB在其细胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸基抑制基序 (ITIM)。(参见例如, **Daëron**, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR例如在Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991); Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994); 和de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995) 中综述。本文术语“FcR”涵盖其他FcR, 包括未来鉴定的那些。

[0149] 术语“Fc受体”或“FcR”还包括新生儿受体, FcRn, 其负责母源IgG至胎儿的转移 (Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976) 和Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994)) 和免疫球蛋白的稳态的调节。测量与FcRn的结合的方法是已知的 (参见例如, Ghetie和Ward, *Immunology Today*, 18 (12):592-8 (1997); Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15 (7): 637-40 (1997); Hinton等人, *J. Biol. Chem.*, 279 (8):6213-6 (2004); WO 2004/92219 (Hinton等人))。

[0150] 人FcRn高亲和力结合多肽在体内与人FcRn的结合和其血清半衰期, 可以例如在表达人FcRn的转基因小鼠或转染的人细胞系中或在灵长类动物中测定, 其中施用具有变体Fc区的该多肽。WO 2000/42072 (Presta) 描述了对于FcR具有改善或减少的结合的抗体变体。还参见例如, Shields等人, *J. Biol. Chem.*, 9 (2):6591-6604 (2001)。

[0151] “人效应细胞”是表达一种或多种FcR且执行效应子功能的白细胞。在特定实施方案中, 细胞表达至少Fc  $\gamma$  RIII且执行一种或多种ADCC效应子功能。介导ADCC的人白细胞的例子包括外周血单核细胞 (PBMC)、天然杀伤 (NK) 细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞。效应细胞可以从天然来源例如从血液中分离。

[0152] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”指细胞毒性形式, 其中在特定细胞毒性细胞 (例如, NK细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞) 上存在的Fc受体 (FcR) 上结合的分泌Ig使得这些细胞毒性效应细胞能够与携带抗原的靶细胞特异性结合, 且随后用细胞毒素杀死靶细胞。介导ADCC的主要细胞, NK细胞, 仅表达Fc  $\gamma$  RIII, 而单核细胞表达Fc  $\gamma$  RI、Fc  $\gamma$  RII和Fc  $\gamma$  RIII。在造血细胞上的FcR表达在Ravetch和Kinet, *Annu. Rev. Immunol.*, 9:457-492 (1991) 的第464页表3中总结。为了评估目的分子的ADCC活性, 可以执行体外ADCC测定试验, 例如U.S. 5,500,362或5,821,337或U.S. 6,737,056 (Presta) 中所述的那些。用于此类测定的有用的效果细胞包括PBMC和NK细胞。可替代或另外地, 目的分子的ADCC活性可以在体内例如在动物模型中评估, 例如公开于Clynes等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 95:652-656 (1998) 中的。

[0153] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”指在补体的存在下靶细胞的裂解。经典补体途径的活化通过补体系统的第一组分 (C1q) 与抗体 (合适亚类) 的结合起始, 其中所述抗体与其关联抗原结合。为了评估补体活化, 可以执行例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods*, 202:163 (1996) 中描述的CDC测定。具有改变的Fc区氨基酸序列 (具有变体Fc区的多肽) 和增加或降低的C1q结合能力的多肽变体例如在U.S. 6,194,551和WO 1999/51642中描述。还参见例如, Idusogie等人, *J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000)。

[0154] “结合亲和力”一般指分子 (例如抗体) 的单个结合位点与其结合配偶体 (例如抗原) 之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明, 如本文使用的, “结合亲和力”指反映结合对的成员 (例如, 抗体和抗原) 之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对于

其配偶体Y的亲和力一般可以通过解离常数( $K_d$ )表示。亲和力可以通过本领域已知的常见方法进行测量,包括本文描述的那些。低亲和力抗体一般缓慢结合抗原且倾向于容易解离,而高亲和力抗体一般更快速结合抗原且趋于保持结合更长时间。测量结合亲和力的多种方法是本领域已知的。

[0155] 如本文使用的,术语“基本上相似的”或“基本上相同的”指2个数值(例如一个与本发明的抗体相关,而另一个与参考/比较抗体相关)之间足够高程度的相似性,由此本领域技术人员将认为这2个值之间的差异就由所述值(例如 $K_d$ 值)量度的生物学特征而言几乎无或完全无生物学和/或统计学显著性。作为参考/比较值的函数,所述2个值之间的差异例如小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%和/或小于约10%。

[0156] 如本文使用的,短语“实质上减少的”或“实质上不同的”指2个数值(一般地一个与一种分子相关,而另一个与参考/比较分子相关)之间足够高程度的差异,从而使得本领域技术人员认为就由所述值(例如 $K_d$ 值)度量的生物学特征而言这2个值之间的差异具有统计显著性。作为参考/比较分子的值的函数,所述2个值之间的差异例如大于约10%、大于约20%、大于约30%、大于约40%和/或大于约50%。

[0157] “小分子”或“有机小分子”在本文中定义为具有低于约500道尔顿的分子量的有机分子。

[0158] 当在本文中使用时,单词“标记”指可检测化合物或组合物。标记一般与试剂例如核酸探针或抗体直接或间接缀合或融合,并且促进与之缀合或融合的试剂的检测。标记可以自身是可检测的(例如,放射性同位素标记或荧光标记),或在酶促标记的情况下,可以催化底物化合物或组合物发生化学改变,导致可检测的产物。

[0159] “分离的”生物分子例如核酸、多肽或抗体是已鉴定且与其天然环境中的至少一种组分分离和/或回收的生物分子。

[0160] 在本文中提及“约”值或参数包括(且描述)涉及该值或参数本身的实施方案。例如,述及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0161] 术语“药物制剂”指无菌的制剂,其形式允许药物的生物学活性是有效的,并且不含有对于制剂将施用于的受试者而言具有无法接受的毒性的额外组分。

[0162] “无菌”制剂是消毒的或不含所有活微生物及其孢子。

[0163] “包装说明书”用于指通行包括在治疗产品或药物的商业包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、施用、禁忌、待与包装产品组合的其他治疗产品、和/或与此治疗产品或药物的使用相关的注意事项,等信息。

[0164] “试剂盒”是包含至少一种试剂,例如用于治疗RA或关节损伤的药物、或用于特异性检测本发明的生物标记基因或蛋白质的探针,的任何制造品(例如包装或容器)。在特定实施方案中,该制品作为用于执行本发明方法的单位被推广、分发或销售。

[0165] “靶受众”是,如通过上市或宣传,特别是对于特定用途、治疗或适应症,特定药物所要推广至或旨在推广至的人群或机构,例如个体患者,患者群体,报纸、医学文献和杂志的读者,电视或因特网观众,收音机或因特网的听众,医生,药物公司等。

[0166] 术语“血清样品”指得自个体的任何血清样品。用于从哺乳动物获得血清的方法是本领域众所周知的。

[0167] 当涉及受试者或患者对于先前已经施用于其的药物(一种或多种)的反应时,表述

“不应答/响应”描述该受试者或患者,在该药物(一种或多种)施用后,未曾显示出对于进行治疗的病症而言任何的或足够的治疗迹象,或他们显示出了对于该药物(一种或多种)在临幊上无法接受的高度毒性,或他们未维持在第一次施用该药物(一种或多种)后的治疗迹象,其中单词治疗在此处如本文定义的使用。短语“不应答/响应”包括描述对于先前施用的药物(一种或多种)具有抵抗性和/或顽固的那些受试者,并且包括下述情况:其中受试者或患者在接受药物施用时已进展,和其中受试者或患者在完成方案后12个月内(例如6个月内)已进展,其中所述方案涉及他或她不再响应的药物(一种或多种)。对于一种或多种药物的不应答性因此包括在先前或当前的治疗后继续具有活动性疾病的受试者。例如,在用患者不响应的药物(一种或多种)治疗约1-3个月后,患者可以具有活动性疾病活动性。此应答性可以由在所讨论的病症的治疗领域的临幊医生进行评估。

[0168] 对于不响应药物(一种或多种),在用一种或多种药物进行的先前或目前治疗中经历“临幊上无法接受的高水平的毒性”的受试者经历与之相关的一种或多种不良副作用或不利事件,所述副作用或不利事件被有经验的临幊医生视为严重的、例如严重感染,充血性心力衰竭,脱髓鞘(导致多发性硬化),显著超敏反应,神经病理学事件,高度自身免疫性,癌症例如子宫内膜癌、非何杰金氏淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌或黑素瘤,肺结核(TB)等。

[0169] “减少不良副作用的危险”意指,与所观察到的由用先前施用的药物治疗相同患者或其他患者导致的危险相比,由本文拮抗剂治疗导致的副作用的危险被降低至较低程度。此类副作用包括上文就毒性阐述的那些,并且优选感染、癌症、心力衰竭或脱髓鞘。

[0170] 与对RA患者或关节损伤患者的增加的临幊益处相关的生物标记的“量”或“水平”是在生物样品中可检测的水平。这些可以通过本领域技术人员已知以及本文公开的方法进行测量。评估的生物标记的表达水平或量可以用于确定对于治疗的应答。

[0171] 术语“表达的水平”或“表达水平”一般而言可互换使用,并且一般指生物样品中多核苷酸或氨基酸产物或蛋白质的量。“表达”一般指基因编码的信息被转换成细胞中存在和运作的结构的过程。因此,如本文使用的,基因的“表达”可以指转录成多核苷酸、翻译成蛋白质、或甚至蛋白质的翻译后修饰。转录的多核苷酸、翻译的蛋白质或翻译后修饰的蛋白质的片段也应视为表达的,无论它们是源于通过可变剪接生成的转录物或降解的转录物,还是源于蛋白质的翻译后加工例如蛋白酶水解。“表达的基因”包括转录成多核苷酸mRNA并且随后翻译成蛋白质的那些,以及转录成RNA但不翻译成蛋白质的那些(例如转移和核糖体RNA)。

[0172] 类风湿性关节炎

[0173] 自身免疫疾病仍是人类临幊上重要的疾病。如名字暗示的,自身免疫疾病通过身体的自身免疫系统起作用。虽然病理学机制在不同类型的自身免疫疾病中不同,但一个一般性的机制涉及针对特定内源性蛋白质的抗体的生成(本文称为自身反应性抗体或自身抗体)。医生和科学家已鉴定超过70种临幊上不同的自身免疫疾病,包括RA、多发性硬化(MS)、脉管炎、免疫介导的糖尿病和狼疮例如全身性红斑狼疮(SLE)。虽然许多自身免疫疾病是罕见的-影响少于200,000个体-共同地,这些疾病影响数百万美国人,估计5%群体,其中女性不成比例地受大多数疾病影响。这些疾病的慢性性质导致巨大的社会和财政负担。

[0174] 炎性关节炎是在多种自身免疫病症包括RA、银屑病性关节炎(PsA)、SLE、

**Sjögren** 氏综合征和多肌炎中的一个显著临床表现。大多数这些患者在体格检查时发现关节畸形,但一般仅RA和PsA患者在成像研究上表现骨侵蚀。

[0175] RA是慢性炎性疾病,其影响北欧和北美约0.5-1%成人群体,以及在全世界其他部分中略微较低的比例。Alamanos和Drosos, *Autoimmun. Rev.*, 4:130-136 (2005)。它是以受累关节的滑膜中的慢性炎症为特征的全身性炎性疾病,由于慢性疼痛和疲劳,这最终导致日常功能的丧失。大多数患者还经历受累关节中软骨和骨的进行性恶化,这可以最终导致永久性残疾。RA的长期预后不良,其中约50%患者自诊断起10年内出现显著功能性残疾。Keystone, *Rheumatology*, 44 (Suppl. 2) : ii8-ii12 (2005)。预期寿命减少平均3-10年。Alamanos和Drosos, 同上。具有高滴度类风湿因子(RF)的患者(约80%的患者)具有侵略性更强的疾病(Bukhari等人, *Arthritis Rheum.*, 46:906-912 (2002)),比RF阴性的患者,更差的长期后果和增加的死亡率。Heliavaara等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:811-814 (1995)。

[0176] 慢性炎性骨疾病例如RA的发病机理并未完全阐明。此类疾病伴随在受累关节周围的骨丢失——由增加的破骨细胞重吸收导致。这个过程在很大程度上由促炎细胞因子增加的局部产生介导。Teitelbaum, *Science*, 289:1504-1508 (2000); Goldring和Gravallese, *Arthritis Res.*, 2 (1) :33-37 (2000)。这些细胞因子可以直接地作用于破骨细胞谱系中的细胞,或间接地通过影响成骨细胞/基质细胞中基本破骨细胞分化因子、NF $\kappa$ B配体的受体激活物(RANKL)和/或其可溶性诱饵受体,护骨蛋白(OPG)的产生,而作用于破骨细胞谱系中的细胞。Hossbauer等人, *J. Bone Min. Res.*, 15 (1) :2-12 (2000)。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是炎症的主要介质。它在多种形式的骨丢失的发病机理中的重要性得到几列实验和临床证据的支持。Feldmann等人, *Cell*, 85 (3) :307-310 (1996)。然而, TNF- $\alpha$ 不是破骨细胞发生(Douni等人, *J. Inflamm.*, 47:27-38 (1996))、侵蚀性关节炎(Campbell等人, *J. Clin. Invest.*, 107 (12) :1519-1527 (2001))、或骨质溶解(Childs等人, *J. Bon. Min. Res.*, 16:338-347 (2001))必需的,因为这些可以在不存在TNF- $\alpha$ 的情况下发生。

[0177] 特别地在RA中,免疫应答被认为由滑膜区室中存在的一种或数种抗原起始/延续,其导致急性炎性细胞和淋巴细胞流入关节内。炎症的后续波导致称为血管翳的侵袭性和侵蚀性组织的形成。这含有增生的成纤维细胞样滑膜细胞和巨噬细胞,其产生促炎细胞因子例如TNF- $\alpha$ 和白细胞介素-1(IL-1)。蛋白水解酶的局部释放、多种炎症介质和破骨细胞活化促成许多组织损害。存在关节软骨的丧失和骨侵蚀的形成。周围的腱和滑液囊可以受炎症过程影响。最终,关节结构的完整性被破坏,产生残疾。

[0178] B细胞对于RA的免疫发病机理的精确贡献并未完全表征。然而,存在B细胞参与疾病过程的几种可能机制。Silverman和Carson, *Arthritis Res. Ther.*, 5 Suppl. 4: S1-6 (2003)。

[0179] 历史上,B细胞被认为主要通过充当自身抗体生产性细胞的前体而在RA的疾病过程中起作用。已鉴定了许多自身抗体特异性,包括针对II型胶原和蛋白聚糖的抗体以及RF。大量抗体的生成导致免疫复合物形成和补体级联的活化。这又扩大免疫应答且可以终于局部细胞裂解。增加的RF合成和补体消耗已与疾病活动性关联。RF自身的存在与更严重形式的RA和关节外特征的存在相关。

[0180] 有证据表明B细胞是高度有效的抗原呈递细胞(APC)(Janeway和Katz, *J. Immunol.*, 138:1051 (1998); Rivera等人, *Int. Immunol.*, 13:1583-1593 (2001))。RF阳性B

细胞可以是特别有效的APC,因为它们的表面免疫球蛋白可以容易地允许捕获任何免疫复合物,而不论在其内存在的抗原如何。许多抗原由此可以被加工而呈递给T细胞。此外,近期已提示这还可以允许RF阳性B细胞自延续。Edwards等人, *Immunology*, 97:188-196 (1999)

[0181] 对于T细胞的活化,需要将2种信号递送给细胞;一种经由T细胞受体 (TCR), 其在主要组织相容性复合物 (MHC) 抗原的存在下识别加工的肽,而第二种经由共刺激分子。当活化时,B细胞在其表面上表达共刺激分子,并且因此可以提供第二种信号用于T细胞活化和效应细胞的生成。

[0182] B细胞可以通过产生细胞因子促进其自身功能以及其他细胞的功能。Harris等人, *Nat. Immunol.*, 1:475-482 (2000)。TNF- $\alpha$ 、IL-1、淋巴毒素- $\alpha$ 、IL-6和IL-10是在RA滑膜中B细胞可以产生的一些细胞因子。

[0183] 尽管T细胞活化被视为RA发病机理中的关键组分,但在重症联合免疫缺陷病 (SCID) 小鼠中使用人滑膜外植体的近期工作已证实在关节内的T细胞活化和保留关键性地依赖于B细胞的存在。Takemura等人, *J. Immunol.*, 167:4710-4718 (2001)。B细胞在这点上的确切作用并不明了,因为其他APC看起来对T细胞不具有相同作用。

[0184] 对于关节的结构损害是慢性滑膜炎症的重要后果。60% - 95% 具有RA的患者在疾病发作3-8年内发展至少一种射线影像学侵蚀。Paulus等人, *J. Rheumatol.*, 23:801-805 (1996); Hulsmans等人, *Arthritis Rheum.*, 43:1927-1940 (2000)。在早期RA中,在射线影像学损害得分和功能能力之间的关联很弱,但在疾病8年后,关联系数可以达到高至0.68。Scott等人, *Rheumatology*, 39:122-132 (2000)。在具有至少4年RA的小于60岁的1,007个患者中,Wolfe等人 (*Arthritis Rheum.*, 43Suppl. 9:S403 (2000)) 发现在Larsen射线影像学损害得分的进展速率 (Larsen等人, *Acta Radiol. Diagn.* 18:481-491 (1977))、增加的社会保障残疾状态和减少的家庭收入之间的显著相关性。

[0185] RA的诊断可以依据目前美国风湿病学会 (American College of Rheumatology) (ACR) 标准,并且可以包括在最大限度改善前持续至少1小时的在关节中和周围的晨僵;3个或更多个关节区域的关节炎:医生观察到至少3个关节区域已同时具有软组织肿胀或液体 (非单独的骨生长过度);该14个可能的关节区域 (右和左) 是近端指间 (PIP)、掌指 (MCP)、腕、肘、膝、踝和跖趾 (MTP) 关节;手关节的关节炎:上面肿胀的至少一个关节区域在腕、MCP 或PIP关节中;对称性关节炎:在身体两侧上 (PIP、MCP或MTP关节的双侧累及是可接受的,无需绝对对称) 的相同关节区域的同时累及 (如在上面的3个或更多个关节区域的关节炎中);类风湿结节:医生观察到在骨隆起部或伸侧面上方或在近关节区中的皮下结节;血清类风湿因子:通过任何方法证实的异常量的血清类风湿因子,少于正常对照患者的5%的量是阳性的;射线影像学变化:在后前位手和腕X射线上的类风湿性关节炎典型的射线影像学变化,这必须包括定位于累及关节或邻近累及关节最显著的侵蚀或明确的骨质脱钙 (单独的骨关节炎变化不合格)。如果患者满足至少4个上述标准,那么一般做出RA的诊断。

[0186] 射线影像学损害的防止或延迟是RA治疗的目标之一。Edmonds等人, *Arthritis Rheum.*, 36:336-340 (1993)。6或12个月持续时间的对照临床试验已证明射线影像学损害得分的进展在安慰剂组中比在接受下述药物的组中更快速:氨甲蝶呤 (MTX) (Sharp等人, *Arthritis Rheum.*, 43:495-505 (2000))、来氟米特 (Sharp等人, 同上)、柳氮磺胺吡啶 (SSZ) (Sharp等人, 同上)、泼尼松龙 (Kirwan等人, *N. Engl. J. Med.*, 333:142-146 (1995)) ;

Wassenburg等人,Arthritis Rheum,42:Suppl 9:S243 (1999) )、白细胞介素-1受体拮抗剂 (Bresnihan等人,Arthritis Rheum,41:2196-2204 (1998) )、或英夫利昔单抗/MTX组合。Lipsky等人,N.Eng.J.Med.,343:1594-1604 (2000) 。临床试验也已证明在用依那西普治疗后的射线影像学进展不如用MTX治疗后的快速。Bathon等人,N.Engl.J.Med.,343:1586-1593 (2000) 。其他研究已评估用下述药物治疗的患者中的射线影像学进展:皮质类固醇 (Joint Committee of the Medical Research Council和Nuffield Foundation,Ann Rheum.Dis.,19:331-337 (1960) ;Van Everdingen等人,Ann.Intern.Med.,136:1-12 (2002) ),环孢菌素A (Pasero等人,J.Rheumatol.,24:2113-2118 (1997) ;Forre,Arthritis Rheum.,37:1506-1512 (1994) ),MTX与硫唑嘌呤比较 (Jeurissen等人,Ann.Intern.Med.,114:999-1004 (1991) ),MTX与金诺芬 (auranofin) 比较 (Weinblatt等人,Arthritis Rheum.,36:613-619 (1993) ),MTX (元分析) (Alarcon等人,J.Rheumatol.,19:1868-1873 (1992) ),羟氯喹 (HCQ) 与SSZ比较 (Van der Heijde等人,Lancet,1:1036-1038) ,SSZ (Hannonen等人,Arthritis Rheum.,36:1501-1509 (1993) ),泼尼松龙、MTX和SSZ的COBRA (Combinatietherapei Bij Reumatoide Artritis) 组合 (Boers等人,Lancet,350:309-318 (1997) ;Landewe等人,Arthritis Rheum.,46:347-356 (2002) ),MTX、SSZ和HCQ的组合 (O'Dell等人,N.Engl.J.Med.,334:1287-1291 (1996) ;Mottonen等人,Lancet,353:1568-1573 (1999) ),环磷酰胺、硫唑嘌呤和HCQ的组合 (Csuka等人,JAMA,255:2115-2119 (1986) ),和阿达木单抗与MTX的组合。Keystone等人,Arthritis Rheum.,46Suppl.9:S205 (2002) 。

[0187] FDA目前已批准标注声明 (labeling claims) :特定药剂例如来氟米特、依那西普和英夫利昔单抗减慢射线影像学关节损害的进展。这些声明基于在随机分配的治疗组和对照组之间观察到的进展速率的统计学显著差异。然而,在治疗和对照组内的个体中进展速率相当大程度地重叠。因此,尽管在治疗组之间的显著差异,但这些数据不能用于评估待开始治疗的患者将出现就射线影像学损害进展而言的有利后果的可能性。多种方法已被建议用于将来自个体患者的配对射线照片分类为未进展的,例如在2个时间点上损害得分均为0,损害得分无增加,无具有侵蚀的新关节,和得分变化不超过最小可检测差异 (即,相同射线照片的重复读数之间的差异的95%置信区间。Lassere等人,J.Rheumatol.,26:731-739 (1999) )。

[0188] 由于几个原因,在临床试验开始和6或12个月临床试验结束时获取的配对射线照片之间确定在该间隔期中个体患者是否已经存在增加的结构损害,是困难的。射线影像学损害的速率在RA患者群体内是不均一的;少数患者可以具有快速进展的损害,但许多可以具有很少的进展或无进展,特别是如果时间间隔相对短时。用于评分射线影像学损害的方法,例如,Sharp (Sharp等人,Arthritis Rheum.,14:706-720 (1971) ;Sharp等人,Arthritis Rheum.,28:1326-1335 (1985) ),Larsen (Larsen等人,Acta Radiol.Diagn.,18:481-491 (1977) ),和这些方法的变型 (Van der Heijde,J.Rheumatol.,27:261-263 (2000) ),取决于阅读者关于真实的判断和解释。决定的因素是:软骨下皮质骨板的明显不连续是否是真实的,或关节相对侧上皮质之间的距离减少是否是真实的,或是由于关节位置相对于胶片和射线束的轻微变化、或射线影像学曝光的变化、或某些其他技术因素引起。

[0189] 因此,记录的得分是真正损害的近似值,并且对于许多受试者,在相同射线影像的重复评分之间的最小可检测差异大于在基线和最终射线影像之间的间隔期中已发生的实

际变化。如果阅读者对于胶片的时间顺序不知情,那么这些不能避免的评分错误可以是任一方向的,当得分减少时导致明显“愈合”,或当阅读错误增加胶片之间的差异时导致明显快速进展。当研究涉及足够大的患者群体,其中所述患者已随机分配接受有效治疗或安慰剂,则正和负读数误差可以彼此抵消,可以检测到在处理组之间小但真正的差异。

[0190] 用于定量RA疾病活动性的临床测量的不精确性已造成相似问题。来自临床试验的某些后果测量值之间的统计学显著差异对于评估开始该治疗的个体的改善可能性是没有用的。Paulus等人,Arthritis Rheum.,33:477-484 (1990)。伴随美国风湿病学会(ACR)20%综合改善标准(ACR20)的建立,个体改善的认定成为实际可行的,在该标准中,如果在触痛和肿胀关节计数中存在20%改善和在5个另外的量度(疼痛、身体功能、患者的综合健康评估、医生的综合健康评估和急性期反应物水平)的至少3个中存在20%改善,那么将患者归为改善的。Felson等人,Arthritis Rheum.,38:727-735 (1995)。所有这些测量的最小可检测差异都具有大值,但通过要求相同过程(疾病活动性)的7个方面中的5个的同时改善,7个测量误差的随机性被约束,由此可以较为容易地将真实改善归于个体。

[0191] 在RA中,关节损害是一个显著特征。在疾病后果的描述中,关节破坏的射线学参数被看作是一个关键的后果量度。在近期OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) 协商会议中,放射学被选择作为后果测量核心组的部分用于纵向观察性研究。Wolfe等人,Arthritis Rheum.,41Supp 9:S204 (1998) 摘要。放射学也是WHO/ILAR (World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology) 要求的用于长期临床试验的核心测量组的部分。Tugwell和Boers, J.Rheumatol.,20:528-530 (1993)。

[0192] 已在短期和长期研究中获得有关RA的放射学损害后果的可用数据。在具有近期发作的疾病的RA患者的短期研究中,每6个月获得的射线影像显示了,在最初快速进展后,手和足的放射学损害进展速率在2-3年后降低。Van der Heijde等人,Arthritis Rheum.,35: 26-34 (1992); Fex等人,Br.J.Rheumatol.,35:1106-1055 (1996)。在较不频繁获取射线影像的长期研究中,发现了恒定进展速率,其中损害不停的恶化长达25年的疾病持续时间。Wolfe和Sharp,Arthritis Rheum.,41:1571-1582 (1998); Graudal等人,Arthritis Rheum.,41:1470-1480 (1998); Plant等人,J.Rheumatol.,25:417-426 (1998); Kaarela和Kautiainen,J.Rheumatol.,24:1285-1287 (1997)。射线影像学进展模式中的这些差异是否是由于评分技术中的差异引起,仍不明了。

[0193] 使用的这些评分系统在待评分的关节数目上、在侵蚀(ERO) 和关节间隙变窄(JSON) 的独立评分的存在上、在每关节的最大得分上、以及在放射学异常的权重上是不同的。迄今,在优选的评分法上未达成一致。在早期关节炎患者的一个队列研究中前3年随访过程中,发现了JSON和ERO对测量到的手和足放射学损害进展的贡献是不同。Van der Heijde等人,Arthritis Rheum.,35:26-34 (1992)。此外,发现独立地评分ERO和JSON的方法例如Sharp 和Kellgren评分法,比使用总体测量的方法例如Larsen评分法,对早期RA中的变化更灵敏。Plant等人,J.Rheumatol.,21:1808-1813 (1994); Cuchacovich等人,Arthritis Rheum., 35:736-739 (1992)。Sharp评分是非常费力的方法。Van der Heijde, Baillieres Clin.Rheumatol.,10:435-533 (1996)。在晚期或破坏性RA中,发现Sharp和Larsen法提供相似信息。然而,这些不同评分法对疾病晚期中的变化的灵敏度仍未进行研究,并且对于独立

地测量ERO和JSN的评分方法是否可以提供有用信息,是可争议的。Pincus等人, *J. Rheumatol.*, 24:2106-2122 (1997)。还参见Drossaers-Bakker等人, *Arthritis Rheum.*, 43:1465-1472 (2000), 其比较了这3个放射性评分系统在RA的长期评估中的使用。

[0194] Paulus等人, *Arthritis Rheum.*, 50:1083-1096 (2004) 将参与临床试验的RA个体中的射线影像学关节损害分类为进展性或非进展性的,并且得出结论:使用如下综合定义,可以将观测的队列中的RA关节损害分类为进展性或非进展性的,所述定义包括许多不精确的相关但不同的结构性关节损害测量。看起来,在RA患者的每日临床管理中,在将结构变化视为真实的并且使用其作为治疗决定的基础前,在一对射线影像之间应存在至少5个Sharp射线影像学损害得分单位的间隔变化。

[0195] 一些RA治疗剂

[0196] RA的初始治疗一般涉及一种或多种下述药物的施用:非类固醇抗炎药(NSAID)例如乙酰水杨酸(例如,阿司匹林)、布洛芬(美林)、萘普生(消痛灵)、吲哚美辛(消炎痛)、萘丁美酮(瑞力芬)、托美丁(痛灭定);糖皮质激素(经由关节注射);和低剂量泼尼松龙。参见"Guidelines for the management of rheumatoid arthritis," *Arthritis & Rheumatism* 46 (2):328-346 (2002年2月)。具有新近诊断的RA的大多数患者在诊断3个月内开始用缓解病情抗风湿药物(DMARD)治疗。在RA中通常使用的DMARD是羟氯喹啉、柳氮磺胺吡啶、氨甲蝶呤((+)口服和皮下氨甲蝶呤)、来氟米特、硫唑嘌呤、D-青霉胺、金(经口)、金(肌内)、米诺环素、环孢菌素、葡萄球菌蛋白A免疫吸附。在一些情况下,患者用免疫调节剂例如硫唑嘌呤或环磷酰胺进行治疗。另外的RA治疗剂包括抗细胞因子剂(例如,抗肿瘤坏死因子α、抗白细胞介素-1受体(例如,阿那白滞素)、抗白细胞介素10、抗白细胞介素6受体、抗白细胞介素6、抗干扰素α、抗B淋巴细胞刺激物)、共刺激抑制剂(例如,抗CD154、CTLA4-Ig(例如,abatacept))。

[0197] 在一些情况下,TNFα抑制剂已用于RA的治疗。示例性TNFα抑制剂包括依那西普(以商品名**ENBREL®**销售)、英夫利昔单抗(以商品名**REMICADE®**销售)、阿达木单抗(以商品名**HUMIRA®**销售)、戈利木单抗(以商品名**SIMPONI™**销售)、和赛妥珠单抗(以商品名**CIMZIA®**销售)。

[0198] 依那西普(在商品名称**ENBREL®**下销售)是在美国批准用于治疗活动性RA的注射药物。依那西普与TNFα结合且作用于去除来自关节和血液的大多数TNFα,从而阻止TNFα促进类风湿性关节炎的炎症和其他症状。依那西普是由与人IgG1的Fc部分连接的人75kD(p75)肿瘤坏死因子受体(TNFR)的细胞外配体结合部分组成的“免疫粘附素”融合蛋白。药物已与不良副作用相关,包括严重感染和败血症,和神经系统病症例如多发性硬化(MS)。参见例如,[www.remicade-infliximab.com/pages/enbrel\\_embrel.html](http://www.remicade-infliximab.com/pages/enbrel_embrel.html)。

[0199] 在商品名称**REMICADE®**下销售的英夫利昔单抗是治疗RA和Crohn氏病的免疫抑制性处方药物。英夫利昔单抗是嵌合单克隆抗体,其与TNFα结合且通过靶向且结合导致炎症的TNFα而减少身体中的炎症。英夫利昔单抗已与某些致命反应联系,例如心力衰竭和感染包括结核以及导致MS的脱髓鞘。参见例如,[www.remicade-infliximab.com](http://www.remicade-infliximab.com)。

[0200] 在2002年,Abbott Laboratories得到FDA获准上市阿达木单抗(在商品名称**HUMIRA®**下销售),先前称为D2E7。阿达木单抗是与TNFα结合的人单克隆抗体,并且

批准用于在具有中等到重度活动性RA的成人中减少体征和症状和抑制结构损害的进展,其中所述患者对于一种或多种常规缓解病情的DMARD已经表现无足够的应答。

[0201] 在2009年4月,Centocor Ortho Biotech Inc.接受FDA批准上市戈利木单抗(在商品名称SIMPONI™下销售)用于具有中等到重度RA、银屑病性关节炎和强直性脊柱炎的患者。戈利木单抗是对于人TNF $\alpha$ 特异性的人IgG1 $\kappa$ 单克隆抗体,由患者每月皮下自施用一次。戈利木单抗与可溶性和跨膜生物活性形式的TNF $\alpha$ 结合。类似于抑制TNF $\alpha$ 的其他治疗剂,戈利木单抗已与特定不利事件例如感染危险,包括严重和威胁生命的真菌感染,相关。

[0202] 在2009年5月,赛妥珠单抗(在商品名称CIMZIA®下销售)由FDA批准用于治疗具有RA的患者。它由健康护理专业人士通过皮下注射在导入期中每2周一次和随后在维持期中每4周一次施用。赛妥珠单抗是重组、人源化抗体Fab'片段,对于人TNF $\alpha$ 具有特异性,与约40kDa聚乙二醇(PEG2MAL40K)缀合。赛妥珠单抗也已与特定安全危险例如增加的严重感染危险相关,类似于其他TNF $\alpha$ 抑制剂。

[0203] 在一些情况下,利妥昔单抗(在商品名称RITUXAN ®下销售)已用作RA的疗法。利妥昔单抗是针对CD20抗原的遗传改造的嵌合鼠/人单克隆抗体。利妥昔单抗是在1998年4月7日(Anderson等人)授权的美国专利号5,736,137中称为“C2B8”的抗体。

[0204] 另一种抗CD20抗体是ocrelizumab。Ocrelizumab是抗CD20抗体2H7的人源化变体。此人源化2H7变体例如在国际公开号WO 2004/056312(国际申请号PCT/US2003/040426)中描述。

[0205] 具有B细胞拮抗剂活性的RA治疗剂可以例如通过就特定生物学性质筛选化合物而进行鉴定。例如,可以采用如Sundberg等人,Cancer Research 66,1775-1782(2006)中所述的筛选方法,其中,就B细胞增殖的抑制,筛选通过靶向c-myc蛋白质用于快速和特异性降解的化合物。关于BAFF、APRIL、以及涉及B细胞存活和筛选的教导,还参见Mackay等人,Annual Review of Immunology,21:231-264(2003),关于B细胞增殖和APRIL,还参见Thangarajh等人,Scandinavian J. Immunol.,65(1):92(2007)。此外,Sakurai等人,European J. Immunol.,37(1):110(2007)公开了TACI减弱由BAFF-R和CD40共刺激的抗体产生。进一步地,Acosta-Rodriguez等人,European J. Immunol.,37(4):990(2007)公开了BAFF和LPS协作以诱导B细胞变得对CD95/Fas-介导的细胞死亡敏感。进一步筛选方法可以在下述文献中发现:Martin和Chan,“B Cell Immunobiology in Disease:Evolving Concepts from the Clinic Annual Review of Immunology,”24:467-496(2006),Pillai等人,“Marginal Zone B Cells”Annual Review of Immunology,23:161-196(2005),以及Hardy和Hayakawa,“B Cell Development Pathways,”Annual Review of Immunology,19:595-621(2001)。根据这些及其他参考文献,技术人员可以筛选合适的拮抗剂。微阵列(Hagmann,Science,290:82-83(2000)),以及RNA干扰(RNAi)(Ngo等人,Nature,441:106-110(2006))可以用于这个目的。

[0206] 在本发明的范围内包括的B细胞拮抗剂包括抗体、合成或天然序列肽、免疫粘附素和小分子拮抗剂,其与B细胞表面标记或B细胞特异性存活或增殖因子结合,任选与其它分子缀合或融合。在特定实施方案中,拮抗剂包含抗体或免疫粘附素。它包括BLyS拮抗剂,例如免疫粘附素,包括但不限于,抗CD23(例如,lumiliximab)、抗CD20、抗CD22或抗BR3抗体、APRIL拮抗剂和/或BLyS免疫粘附素。在特定实施方案中,BLyS免疫粘附素选自:包含BR3的

细胞外结构域的BR3免疫粘附素、包含TACI的细胞外结构域的TACI免疫粘附素、和包含BCMA的细胞外结构域的BCMA免疫粘附素。BR3免疫粘附素的特定实施方案包括如W0 2005/00351、美国专利公开号2005/0095243、美国专利公开号2005/0163775和W0 2006/068867中所述的hBR3-Fc。在特定实施方案中, BLyS拮抗剂是抗BLyS抗体, 其中抗BLyS抗体在包含残基162-275的BLyS区域内结合BLyS, 或抗BR3抗体, 其中抗BR3抗体在包含人BR3的残基23-38的区域中结合BR3。在特定实施方案中, 免疫粘附素选自TACI-Ig (atacicept) 和BR3-Ig。在特定实施方案中, B细胞拮抗剂是针对CD20、CD22、BAFF或APRIL的。在特定此类实施方案中, 拮抗剂是抗体或TACI-Ig。

[0207] CD22抗原或CD22也称为BL-CAM或Lyb8, 是具有约130 (还原的) - 140kD (非还原的) 分子量的1型整合膜糖蛋白。它在B淋巴细胞的细胞质和细胞膜中表达。CD22抗原在与CD19抗原大约相同的阶段在B细胞淋巴细胞分化的早期出现。与一些其他B细胞标记不同, CD22膜表达局限于在成熟B细胞 (CD22+) 和浆细胞 (CD22-) 之间包含的晚期分化阶段。CD22抗原例如在Wilson等人, *J. Exp. Med.*, 173:137 (1991) 和Wilson等人, *J. Immunol.*, 150:5013 (1993) 中描述。

[0208] 一些示例性抗CD22抗体包括EP 1,476,120 (Tedder和Tuscano) 、EP 1,485,130 (Tedder) 和EP 1,504,035 (Popplewell等人) 中描述的那些, 以及美国专利公开号2004/0258682 (Leung等人) 、美国专利号5,484,892 (Dana-Farber) 、美国专利号6,183,744 (Immunomedics、依帕珠单抗 (epratuzumab) ) 和美国专利号7,074,403 (Goldenberg和Hansen) 中描述的那些。

[0209] BLyS (也称为BAFF、TALL-1、THANK、TNFSF13B或zTNF4) 是TNF1配体超家族成员, 其对于B细胞存活和成熟是必需的。在转基因小鼠中的BAFF超表达导致B细胞过度增生和严重自身免疫疾病的发生 (Mackay等人, *J. Exp. Med.*, 190:1697-1710 (1999) ; Gross等人, *Nature*, 404:995-999 (2000) ; Khare等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97:3370-3375 (2000) )。BAFF水平在多种自身免疫病症的人患者中是升高的, 例如SLE、RA和**Sjögren** 氏综合征 (Cheema等人, *Arthritis Rheum.*, 44:1313-1319 (2001) ; Groom等人, *J. Clin. Invest.*, 109:59-68 (2002) ; Zhang等人, *J. Immunol.*, 166:6-10 (2001) )。此外, BAFF水平与疾病严重性关联, 暗示BAFF可以在这些病的发病机理中起直接作用。BAFF通过与TNF受体超家族的3个成员TACI、BCMA和BR3 (也称为BAFF-R) 结合而作用于B细胞 (Gross等人, 同上; Thompson等人, *Science*, 293:2108-2111 (2001) ; Yan等人, *Curr. Biol.* 11:1547-1552 (2001) ; Yan等人, *Nat. Immunol.*, 1:37-41 (2000) ; Schiemann等人, *Science*, 293:2111-2114 (2001) )。

[0210] 在这3个中, 仅BR3对于BAFF具有特异性; 另外2个也结合相关TNF家族成员, 增殖诱导配体 (APRIL) 。BAFF和受体敲除或突变小鼠的表型比较表明, 通过BR3的信号传导介导BAFF的B细胞存活功能 (Thompson等人, 同上; Yan等人, 同上, 2001; Schiemann等人, 同上)。不同地, TACI看起来充当抑制性受体 (Yan, *Nat. Immunol.*, 2:638-643 (2001) ), 而BCMA的作用并不明了 (Schiemann等人, 同上)。US 2007/0071760公开了使用TACI-Ig融合分子以足以抑制BLyS和APRIL的增殖诱导功能的量治疗B细胞恶性肿瘤。

[0211] BR3是在B细胞的表面上表达的184残基III型跨膜蛋白质 (Thompson等人, 同上; Yan, *Nat. Immunol.*, 同上)。细胞内区域与已知结构域或蛋白质-蛋白质相互作用基序没有序

列相似性。然而,BAFF诱导的通过BR3的信号传导导致转录因子NF-B2/p100至p52的加工(Claudio等人,Nat. Immunol.,3:958-965 (2002);Kayagaki等人,Immunity,10:515-524 (2002))。BR3的细胞外结构域(ECD)也是趋异的。TNFR家族成员通常特征在于在其细胞外区域中多个富含半胱氨酸的结构域(CRD)的存在;每个CRD一般由约40个残基组成,通过6个半胱氨酸在3个二硫键中稳定。这个家族的常规成员通过2个CRD与配体表面上的2个不同片相互作用而与配体接触(Bodmer等人,Trends Biochem. Sci.,27:19-26 (2002))。然而,BR3ECD仅含有4个半胱氨酸残基,最多能够形成一个部分CRD,从而产生此小受体如何赋予高亲和力配体结合的问题。

[0212] 已显示BR3的BAFF结合结构域位于26残基核心区内(Kayagaki等人,同上)。当构造在 $\beta$ -发夹肽(bhpBR3)内时,6个BR3残基足以赋予BAFF结合且阻断BR3介导的信号传导。其他人已报道了旨在与BAFF相互作用的多肽(例如,WO 2002/24909、WO 2003/035846、WO 2002/16312和WO 2002/02641)。

[0213] 功能丧失和射线影像学变化在疾病过程早期出现。这些变化可以使用一些DMARD得到延迟或阻止。尽管几个DMARD最初是临幊上有效和充分耐受的,但这些药物中的许多随着时间过去变得较不有效或显示出增加的毒性。基于其功效和可耐受性,MTX已成为测定其他治疗的标准疗法。Bathon等人,N. Eng. J. Med.,343:1586-1593 (2000);Albert等人,J. Rheumatol.,27:644-652 (2000)。

[0214] 近期研究已检查了在如下患者中的射线影像学进展:具有晚期RA且已服用过来氟米特、MTX或安慰剂的患者(Strand等人,Arch. Intern. Med.,159:2542-2550 (1999)),以及在部分应答MTX后已服用过英夫利昔单抗加上MTX或安慰剂加上MTX的患者.Lipsky等人,N. Eng. J. Med.,343:1594-1602 (2000);Maini等人,Lancet,354:1932-1939 (1999)。在ENBREL<sup>TM</sup> ERA(早期RA)试验的第一年中,依那西普显示在改善疾病的体征和症状以及抑制射线影像学进展中比MTX显著更有效.Bathon等人,N. Eng. J. Med.,343:1586-1593 (2000)。Genovese等人,Arthritis Rheum. 46:1443-1450 (2002)报道来自该研究的第二年的结果,得出结论:在具有早期侵袭性RA的患者中经过2年,作为单一疗法的依那西普是安全的,且在减少疾病活动性、停止结构损害,和减少残疾方面优于MTX。还研究了在中等至重度RA患者中与MTX组合的ocrelizumab(靶向CD20+B细胞的人源化抗体)的安全性和临床活性(Ph I/II ACTION研究)。Genovese等人,Arthritis Rheum.,54 (9):S66-S67 (2006年9月)。

[0215] 进一步地,手和足的射线影像学进展的减少在接受与MTX组合的英夫利昔单抗后的早期RA患者中观察到。Van der Heijde等人,Annals Rheumatic Diseases,64:417 (2005)。具有早期RA的患者在用英夫利昔单抗治疗后达到在身体功能上临幊上有意义和持久的改善。Smolen等人,Annals Rheumatic Diseases,64:418-419 (2005)。

[0216] Van der Heijde等人,Annals Rheumatic Diseases,64:319 (2005)报道了从命名为ASSERT的随机化、安慰剂对照试验得到的、在具有强直性脊柱炎(AS)的患者中英夫利昔单抗治疗对骨矿物质密度的影响 ASSERT试验显示英夫利昔单抗改善具有AS的患者的疲劳和疼痛。Van der Heijde等人,Annals Rheumatic Diseases,64:318-319 (2005)。van der Heijde等人,Arthritis Rheum.,5:582-591 (2005)描述了根据ASSERT在治疗的AS患者中英夫利昔单抗的功效和安全性。作者得出结论:英夫利昔单抗在24周研究期中在AS患者的大队列中是充分耐受和有效的。此外,在一个具有AS的279个患者的随机化、安慰剂对照试验

中,通过磁共振成像评估了英夫利昔单抗治疗对脊柱炎症的作用。Van der Heijde等人,Annals Rheumatic Diseases,64:317 (2005)。van der Heijde等人,Arthritis Rheum.52:1979-1985 (2005)解决了在测量治疗对AS患者的脊柱射线影像学进展的影响时应使用的方式。

[0217] Antoni等人,Annals Rheumatic Diseases 64:107 (2005)报道了1年后英夫利昔单抗多国PsA对照试验(IMPACT)的射线影像学分析结果。Smolen等人,Arthritis Rheum.52:1020-1030 (2005)报道了,在不具有临床改善的RA患者中用英夫利昔单抗加上MTX治疗的射线影像学益处的证据,以及对来自该抗TNF试验的数据在有伴随治疗研究的RA中的详细子分析(subanalysis)。射线影像学进展(通过修饰的Sharp/van der Heijde得分的平均变化来量度)在接受MTX加上安慰剂的患者中比在接受英夫利昔单抗加上MTX的患者中大得多。作者得出结论:即使在没有临床改善的患者中,用英夫利昔单抗加上MTX的治疗也提供了就该破坏性过程而言显著的益处,说明在此类患者中,疾病的这2个测量是分开的。在基线射线影像学损害和用英夫利昔单抗治疗RA患者后身体功能的改善之间的相关性由Breedveld等人,Annals Rheumatic Diseases,64:52-55 (2005)描述。使用Sharp得分的van der Heijde修饰,评估了结构损害。作者得出结论:在基线时更大的关节损害与在基线时更弱的身体功能相关以及与在治疗后身体功能的更少改善相关,强调早期干预对于减慢关节破坏的进展的重要性。

[0218] 类风湿性关节炎分子生物标记

[0219] 许多研究者已进行了对分离自RA患者的滑膜组织的微阵列基因表达谱研究。公开的研究包括van der Pouw Kraan TC等人,使用cDNA微阵列技术在类风湿性滑膜中发现独特基因表达谱:多个组织破坏和修复途径的存在证据(Discovery of distinctive gene expression profiles in rheumatoid synovium using cDNA microarray technology: evidence for the existence of multiple pathways of tissue destruction and repair),Genes Immun Apr;4 (3) :187-96 (2003);van der Pouw Kraan TC,等人,类风湿性关节炎是一种异质性疾病:在类风湿性组织间STAT-1途径活化的差异证据(Rheumatoid arthritis is a heterogeneous disease:evidence for differences in the activation of the STAT-1pathway between rheumatoid tissues),Arthritis Rheum Aug;48 (8) :2132-45 (2003);Finis K等人,以基因组宽度的互补DNA微阵列和组织阵列技术分析色素性绒毛结节性滑膜炎揭示潜在新治疗方法(Analysis of pigmented villonodular synovitis with genome-wide complementary DNA microarray and tissue array technology reveals insight into potential novel therapeutic approaches),Arthritis Rheum Mar;54 (3) :1009-19 (2006);Lindberg J,等人,英夫利昔单抗对类风湿性关节炎患者滑膜组织中mRNA表达谱的影响(Effect of infliximab on mRNA expression profiles in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients),Arthritis Res Ther.8 (6) :R179 (2006);van der Pouw Kraan TC等人,类风湿性关节炎患者对抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 治疗的应答性与治疗前组织炎性水平相关(Responsiveness to anti-tumour necrosis factor alpha therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients),Ann Rheum Dis.Apr;67 (4) :563-6 (2008);Huber R等人,在类风湿性关节炎滑膜中鉴定组

内、个体间、和基因特异的mRNA表达谱差异 (Identification of intra-group, inter-individual, and gene-specific variances in mRNA expression profiles in the rheumatoid arthritis synovial membrane), *Arthritis Res Ther* 10 (4) :R98 (2008) ; Badot V等人, 在滑膜中基因表达谱分析鉴定类风湿性关节炎中阿达木单抗治疗应答性缺乏的预测性标签 (Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis), *Arthritis Res Ther*.11 (2) :R57 (2009) , Epub 2009年四月23。

[0220] 一般技术

[0221] 除非另有说明,本发明的实践将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,其在本领域技术人员的能力内。此类技术在文献中充分解释,例如“Molecular Cloning: A Laboratory Manual”,第二版 (Sambrook等人, 1989) ; “Oligonucleotide Synthesis” (M.J.Gait, 编辑, 1984) ; “Animal Cell Culture” (R.I.Freshney, 编辑, 1987) ; “Methods in Enzymology” (Academic Press, Inc.) ; “Current Protocols in Molecular Biology” (F.M.Ausubel等人, 编辑, 1987, 和定期更新) ; “PCR: The Polymerase Chain Reaction”, (Mullis等人, 编辑, 1994) 。

[0222] 在本发明中采用的引物、寡核苷酸和多核苷酸可以使用本领域已知的标准技术生成。

[0223] 本文提供了与RA和RA的特定亚型相关的基因表达标签。这些标签构成RA和/或RA亚型的生物标记,和/或对RA的发生、持续和/或进展造成易患性或贡献。相应地,本文公开的本发明在多种情形中是有用的,例如在与RA诊断和治疗有关的方法和组合物中是有用的。

[0224] 基因表达水平的检测

[0225] 根据本文描述的任何方法,核酸可以是由基因组DNA转录的RNA或由RNA生成的cDNA。核酸可以源自脊椎动物例如哺乳动物。核酸被说成“源自”特定来源,如果它直接得自那个来源或如果它是在那个来源中发现的核酸的拷贝。

[0226] 核酸包括核酸的拷贝,例如由扩增得到的拷贝。扩增在特定情况下可以是期望的,例如以便获得所需量的材料用于检测变异。随后可以对扩增子实施变异检测方法,例如下文描述的那些,以测定特定基因的表达。

[0227] 微阵列是一种多重技术,典型地使用排成阵列的数千个核酸探针的系列,在高严格条件下与例如cDNA或cRNA样品杂交。探针-靶杂交一般通过检测荧光团、银或化学发光标记的靶来检测和定量,从而测定靶中核酸序列的相对丰度。在典型的微阵列中,探针通过与化学基质(经由环氧基-硅烷、氨基-硅烷、赖氨酸、聚丙烯酰胺或其他)的共价键与固体表面附着。固体表面是例如玻璃、硅片或微型珠。多种微阵列是商购可得的,包括例如由Affymetrix, Inc. 和 Illumina, Inc. 制造的那些。

[0228] 生物样品可以使用本领域技术人员已知的一些方法获得。生物样品可以得自脊椎动物,并且特别是哺乳动物。在一些情况下,生物样品是滑膜组织、血清或外周血单核细胞 (PBMC)。通过筛选此类身体样品,可以对于疾病例如RA实现简单的早期诊断。此外,就靶核酸(或编码的多肽)的表达水平中的变异,测试此类身体样品,也可以更容易地监控治疗的进展。

[0229] 在确定受试者或组织或细胞样品包含本文公开的基因表达标签后,有效量的合适RA治疗剂可以考虑施用于受试者以治疗受试者中的RA。本文描述的对哺乳动物中多种病理学状况的临床诊断可以通过熟练从业者实施。临床诊断技术是本领域可获得的,例如允许诊断或检测哺乳动物中的RA的技术。

[0230] RA治疗剂可以依照已知方法施用,例如以推注或经一段时间的连续输注而静脉内施用、通过肌内、腹膜内、intracerebrospinal、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、经口、局部或吸入途径。任选地,施用可以使用各种商购可得的装置,通过微型泵输注执行。

#### [0231] 试剂盒

[0232] 为了在本文描述或提议的应用中的使用,还提供了试剂盒或产品。此类试剂盒可以包含区室化的载体工具,以在封闭界限中容纳一个或多个容器工具例如小瓶、管等,每一个容器工具各自包含待在方法中使用的分开元件之一。例如,容器工具之一可以包含探针,其为或可以是可检测标记的。此类探针可以是对于包含作为基因表达标签的一种或多种基因的多核苷酸具有特异性的多核苷酸。当试剂盒利用核酸杂交以检测靶核酸时,试剂盒还可以具有含有用于扩增靶核酸序列的核苷酸(一种或多种)的容器和/或包含与报道分子例如酶学、荧光或放射性同位素标记结合的报道工具的容器,所述报道工具例如生物素结合蛋白质,例如抗生物素蛋白或链霉亲和素。

[0233] 试剂盒一般将包含上文描述的容器和包含从商业和用户观点上期望的材料的一个或多个其他容器,包括缓冲液、稀释剂、滤器、针、注射器,和具有使用说明的包装说明书。使用标签可以存在于容器上,以指示组合物用于特定治疗或非治疗应用,并且还可以提供关于体内或体外使用的指导,例如上文描述的那些。试剂盒中的其他任选组分包括一种或多种缓冲液(例如,封闭缓冲液、洗涤缓冲液、底物缓冲液等)、其他试剂例如以酶学标记物化学改变的底物(例如,色素原)、表位修复(epitope retrieval)溶液、对照样品(阳性和/或阴性对照)、对照载玻片(一个或多个)等。

#### [0234] 市场营销方法

[0235] 本发明还涵盖用于市场营销RA治疗剂或其药学可接受组合物的方法,其包括对靶受众推广、提供指导和/或详细说明在如下RA患者或患者群体中治疗剂或其药物组合物用于治疗的应用,其中从所述患者已获得样品,证实如本文公开的遗传变异的存在。

[0236] 市场营销一般是通过非人媒介的有偿通讯,其中发起人是确定的且信息是受控制的。用于本文目的的营销包括宣传、公关、产品陈列、赞助、包销和促销。这个术语还包括在任何印刷通讯介质中出现的资助信息性公告,该公告设计为吸引大量受众以朝购买、支持或称赞本发明的有利模式方向说服、告知、推动、鼓动或以其他方式影响行为。

[0237] 本文诊断方法的营销可以通过任何方式完成。用于递送这些信息的营销媒介的例子包括电视、收音机、电影、杂志、报纸、因特网和广告牌,包括广告,其是在播放媒体中出现的信息。

[0238] 使用的营销类型将取决于许多因素,例如待达到的靶受众的性质,例如医院、保险公司、诊所、医生、护士和患者,以及成本考虑和控制药物和诊断产品上市的有关司法和条例。基于由互动服务和/或其他数据例如用户人口统计数据和地理位置定义的用途特征,可以是个性化的或定制的。

## 实施例

[0239] 下述是本发明的方法和组合物的实施例。应当理解,考虑到上文提供的一般描述,可以实施多种其他实施方案。

[0240] **实施例1**

[0241] **方法和受试者**

[0242] **受试者和滑膜活检组织**

[0243] 涉及从人受试者获得样本的所有程序依据University of Michigan Institutional Review Board批准的方案执行。人滑膜组织通过在诊断有RA的患者中通过滑膜切除术自受累关节获得,所述诊断基于美国风湿病学会对RA提出的7个标准中的至少4个的存在(Arnett, F.C., 等人, *Arthritis Rheum.*, 31:315-324 (1988))。将切出的组织在液氮中立即速冻且贮存于-80°C。对于匹配的组织学切片,将样品短暂置于-20°C,冷冻切片且立即放回-80°C。将冷冻样品在Qiagen牌RLT中匀浆,并且根据制造商推荐的方案(Qiagen, Valencia, CA.)分离RNA。

[0244] **方法**

[0245] **微阵列杂交**

[0246] 用于制备cRNA和用于阵列杂交的方法由Affymetrix, Inc. (Santa Clara, CA) 提供。简言之,使用cDNA合成试剂盒, SuperScript Choice (Invitrogen, Carlsbad, CA) 和T7-(dT)<sub>24</sub>寡聚物引物 (Biosearch Technologies, Inc., Novato, CA), 将3μg总RNA转换成双链cDNA。使用亲和树脂Sample Cleanup Module Kit (Affymetrix, Inc.) 纯化双链cDNA, 并且随后乙醇沉淀。在体外转录试剂(Enzo Diagnostics, Inc., Farmingdale, NY) 中通过使用T7RNA聚合酶和生物素标记的核苷酸,由cDNA生成标记的cRNA。使用Affymetrix Sample Cleanup Module Kit纯化标记的cRNA。通过测量在260nm的吸光度且使用在260nm的10D对应于40μg/ml RNA的换算,确定标记的cRNA的量。通过在94°C在40mM Tris-乙酸盐pH 8.1、100mM乙酸钾和30mM乙酸镁中温育30分钟,使15微克标记的cRNA片段化。随后使样品与**GeneChip®** Human Genome U133Plus 2.0 Arrays (Affymetrix, Inc.) 在45°C在设为60rpm的rotisserie炉中杂交19小时。将阵列洗涤且在Affymetrix Fluidics站中染色,并且在**GeneChip®**扫描仪3000上扫描。使用Affymetrix **GeneChip®** 操作系统和分析软件,执行数据分析。

[0247] **组织病理学和免疫组织化学**

[0248] 对在丙酮中固定的人滑膜组织的5-μm厚冰冻切片,进行染色。用苏木精与伊红染色了一些切片用于组织学评估。其他切片在10%血清中封闭30分钟,并且染色以检测表达下述谱系标记的细胞(CD20- 小鼠抗人克隆L26, 5μg/ml, Dako; CD3- 兔抗人抗体SP7, 1:200稀释度, NeoMarkers; 和CD68- 小鼠抗人克隆KP-1, 2.5μg/ml, Dako)。所有免疫组织化学染色用物种特异性、生物素化的二级抗体和3,3'-二氨基联苯胺(DAB)进行检测。

[0249] **统计分析**

[0250] 用在统计学编程环境中可获得的开源工具,R(在URL:cran(dot)r-project(dot)org可获得)和商购可得的Spotfire Decision Site(TIBCO Software Inc, Palo Alto, CA),执行微阵列数据的统计分析。通过多尺度自展重采样(multiscale bootstrap

resampling) 进行分子亚型的鉴定, 其中使用开源R包, Pvclust (Shimodaira, H和Suzuki, R., Bioinformatics, 22 (12), 2006)。使用由Spotfire提供的方差分析, 执行差异表达的基因的热图显现和鉴定。使用CoPub, 根据开发商的推荐方案 (Frijters, R. 等人, Nucleic Acids Res. 36:W406-W410 (网络服务商发布doi:10.1093/nar/gkn215) (2008)) ; 在URL: services (dot) nbic (dot) nl (slash) cgi-bin (slash) copub (slash) microarray\_analysis (dot) p1可获得), 鉴定在每个亚型内显著过度出现的途径。简言之, 将在每个亚型内特异性上调的Affymetrix探针组标识符 (~1000个顶部排序的探针组) 上载到网络服务器。选择**GeneChip® Human Genome U133A Plus 2.0Array** (Affymetrix, Inc.) 作为背景数据集, 搜索类别局限于生物过程, 并且所有计算设置保留其缺省值。将所得到的数据保存至个人计算机且格式化用于在Spotfire中的比较性热图显现。

[0251] 分类词的鉴定: 分子表型训练和测试

[0252] 使用由20,776个探针组成的过滤后表达数据集和类别标签, 我们试图构建一系列两类别和多类别的分类模型, 其可以 (i) 将每个推定患者亚类从另外的3个亚型中区分出来, 或 (ii) 实现所有4个亚类的彼此互相区分。我们在本文中将这些分类模型称为“分类词”。在可从相同患者获得多个样品的情况下, 随机选择来自该患者的一个样品, 进入模型。使用CMA包 (Slawski等人, BMC Bioinformatics 9:439 (2008)), 执行变量(探针)选择和模型训练。在两类别模型的情况下, 根据每个探针的两样本t统计量或其robust Wilcoxon统计量的绝对值, 排序每个探针与给定类别标签的相关性, 由此进行变量选择。对于多类别模型, 通过在所有四个推定类别上探针的单向F-统计量或其robust Kruskall-Wallis检验统计量, 对探针进行排序。经过N=48轮的留一交叉验证 (LOOCV), 或当该类别的大小被认为足够大时, 即对于F2、L和M两类别模型, 经过100轮重复的5折交叉验证, 记录检验统计量的值。对于每个模型和选择的检验统计量, 在每轮交叉验证时, 保留具有最大、最显著的检验统计量值的头20个探针。产生基于探针特异性投票的变量重要性度量, 其中计算一个探针在多少轮(或分数)的交叉验证中出现在头20个最强相关探针的列表中。

[0253] 实施CMA包中的线性判别分析 (LDA), 使用这特定的48个患者样品获得的估计类别标签, 可以与聚类结果的原始估计标签比较。作为一个明智的检查, 使用序列改变的类别标签, 重复变量选择和LDA步骤, 导致增加的错分类率。

[0254] 在双色微阵列平台上可公开获得的独立测试数据 (Lindberg等人, PLoS One 5 (6) :e11310 (2010)) 被用于评估由训练数据构建的模型的稳健性。对于每个RA患者二-二向模型, 和对于多类别模型, 使用R中的MASS包 (Venables, W.N. & Ripley, B.D. (2002) *Modern Applied Statistics with S*. 第4版 Springer, New York. ISBN 0-387-95457-0), 在该训练数据上, 将曾经出现在一个给定的交叉验证轮的头20个探针列表中的独特探针的集合(经过选择的参数或稳健性检验统计量而聚集), 应用于LDA模型。使用LOOCV, 通过将在训练数据上构建的LDA模型应用于该新的测试集数据, 获得了新的预测类别标签。2个数据集之间的探针通过其独特Entrez基因标识编号联系。在任一数据集中的多个探针被对应到一个给定Entrez基因编号的情况下, 选择独特探针以代表给定基因。在原始Affymetrix训练数据中, 选择了经过LOOCV轮具有最高变量重要性得分的探针。在ties的情况下, 随机选择一个探针。还随机选择了在测试数据中的独特代表性探针。在测试数据集中的漏失数据使用该探针的中值表达值输入。在执行LDA前, 集中 (center) 并且缩放 (scale) 训练和测试数据, 以

将其置于更相等的立足点 (footing) 上。关于4个分子表型各自的分类词在下文提供。

[0255] 分子表型 (亚型) 的鉴定

[0256] 在从RA患者分离的滑膜组织上,进行了基因表达微阵列实验,例如以评估基因表达模式,作为基础以促进在RA发病机理和进展中重要的分子途径的理解,以及鉴定潜在治疗靶和用于诊断和预后目的的生物标记。使用全基因组表达阵列, **GeneChip® Human Genome U133Plus 2.0Array (Affymetrix, Inc.)**, 对从50个RA患者中切出的81个滑膜组织样品执行基因表达微阵列实验。使用制造商提供的软件MAS5,对表达数据进行归一化、相对于500标化、转换以及z评分。如果探针具有至少100的最低表达,并且相对于探针在所有样品中的平均表达水平,在至少5个样品中差异1.5个标准差,那么将该探针包括在分析中。这个评估获得了20,776个探针,这些探针被10,000次重复地随机重置抽样 (sampling with replacement),并聚类(使用相关性作为距离的度量和平均连接用于凝聚)。图1中显示了所得到的树状图,该图描述样品聚类和所得到的自展分枝支持值。

[0257] 我们分析了来自微阵列实验的热图 (图2),并且基于在不同RA分子亚型之间差异表达的基因的相对表达水平,鉴定了RA的4个分子亚型。我们将样品分配到由自展树状图推出的4个不同组 (图2)。通过对数转换的表达数据的方差分析,鉴定了在每个组内差异表达的基因。对统计上显著的探针 (具有 $p < 1.0E-6$ 的5501个探针) 执行分层聚类。表达数据是就可视化进行标准化的z得分。

[0258] 如图2中所示,最大的样品分组 (45%) 定义了本文描述为富淋巴样 (L) 的分子亚型 (图2,在该图顶部的树状图顶部标记为“L”的分支,在热图中显示了相应框,87%自展支持)。这些样品共有广泛的淋巴样浸润和滤泡样淋巴样细胞聚集 (每个 $p < 0.01$ )。这组样品的基因表达标签揭示了B细胞、浆细胞、T细胞和巨噬细胞特有的模式,并且牵涉特定途径,包括B和T细胞活化、同种型转换、Ig分泌和细胞因子产生。表5提供了与L亚型相关的探针组 (和相关基因) 列表。这些使用下述标准由微阵列数据鉴定: (1) 在L亚型内的倍数变化 $\geq 1.5$ ; (2) t检验 $p$ 值 $\leq 0.0001$ ; 和 (3) 注释为属于至少一个下述蛋白质分子类别: 分泌的、质膜、激酶、G偶联蛋白受体、磷酸酶、核受体、离子通道、E3-连接酶、脱泛素酶。

[0259] 下表1显示来自表5的这些探针集 (和相关基因) 中一些的亚集,其已鉴定为L亚型的治疗靶和生物标记。表1中鉴定的基因编码共有表面表达和分泌性质的蛋白质。在一些情况下,可以由例如单克隆抗体靶向具有这些性质的蛋白质,并且在此种情况下这些蛋白质被视为治疗靶。在一些情况下,可以测量分泌蛋白质和自细胞膜断裂的产物,并且在该种情况下这些蛋白质和产物被视为生物标记。

[0260] 表1.一些L亚型治疗靶和生物标记。

探针 ID	NETAFFX: 基因名称	NETAFFX: 基因符号	Unison: Protcomp	倍数变化	p-值
[0261]	210356_x_at	跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1	MS4A1	质膜	5.182001696 1.07E-13
	217418_x_at	跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1	MS4A1	质膜	5.708081511 6.62E-13
	228592_at	跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1	MS4A1	质膜	8.475244795 1.06E-12
	228599_at	跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1	MS4A1	质膜	4.628458246 4.08E-13
	221331_x_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	质膜	2.342826855 7.67E-11
	231794_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	质膜	1.785965453 7.40E-08
	234362_s_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	质膜	1.971205062 2.69E-12
	236341_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	质膜	2.398839174 6.75E-09
	213539_at	CD3D 抗原, $\delta$ 多肽 (TiT3 复合物)	CD3D	质膜	2.45243047 1.43E-08
	205456_at	CD3E 抗原, $\epsilon$ 多肽 (TiT3 复合物)	CD3E	质膜	1.915380475 2.79E-10
	206804_at	CD3G 抗原, $\gamma$ 多肽 (TiT3 复合物)	CD3G	质膜	3.056708104 6.56E-06
	210031_at	CD3Z 抗原, $\zeta$ 多肽 (TiT3 复合物)	CD3Z	质膜	2.14803062 1.60E-11
	206914_at	I 类 MHC-限制性 T 细胞相关分子	CRTAM	质膜	1.697660887 9.47E-10
	205291_at	白细胞介素 2 受体, $\beta$   白细胞介素 2 受体, $\beta$	IL2RB	质膜	1.700032107 1.14E-10
	204116_at	白细胞介素 2 受体, $\gamma$ (重症联合免疫缺陷)	IL2RG	质膜	2.261825374 4.95E-11
	206398_s_at	CD19 抗原	CD19	质膜	2.872617474 3.29E-16
	217001_x_at	主要组织相容性复合物, II 类, DO $\alpha$	HLA-DOA	质膜	1.589617654 1.39E-08

226878_at	主要组织相容性复合物, II 类, DO $\alpha$	HLA-DOA	质膜	1.561941309	3.01E-06
205671_s_at	主要组织相容性复合物, II 类, DO $\beta$	HLA-DOB	质膜	4.102368289	4.62E-17
205049_s_at	CD79A 抗原 (免疫球蛋白相关的 $\alpha$ )   CD79A 抗原 (免疫球蛋白相关的 $\alpha$ )	CD79A	质膜	6.214381039	7.29E-15
1555779_a_at	CD79A 抗原 (免疫球蛋白相关的 $\alpha$ )	CD79A	质膜	3.486445366	1.47E-17
205297_s_at	CD79B 抗原 (免疫球蛋白相关的 $\beta$ )	CD79B	质膜	2.131525118	6.42E-15
224404_s_at	免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2   免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2	IRTA2	质膜	7.598702121	6.29E-20
224405_at	免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2   免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2	IRTA2	质膜	4.857349464	1.42E-19
224406_s_at	免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2   免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2	IRTA2	质膜	3.753764961	2.57E-20
231647_s_at	免疫球蛋白超家族受体易位相关的 2	IRTA2	质膜	11.05597709	9.47E-21
205692_s_at	CD38 抗原 (p45)	CD38	质膜	3.802517688	9.27E-20
236191_at	CD38 抗原 (p45)	CD38	质膜	2.235267342	6.23E-08
1552584_at	白细胞介素 12 受体, $\beta$ 1	IL12RB1	质膜	1.551031389	2.43E-05
206999_at	白细胞介素 12 受体, $\beta$ 2	IL12RB2	质膜	1.75915602	1.04E-05
219971_at	白细胞介素 21 受体	IL21R	质膜	2.933140561	1.33E-09
221658_s_at	白细胞介素 21 受体	IL21R	质膜	1.915118011	7.74E-08
205242_at	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 13 (B-细胞化学吸引剂)	CXCL13	细胞外的 (分泌的)	5.900697331	4.68E-05
207339_s_at	淋巴毒素 $\beta$ (TNF 超)	LTB	质膜	2.807618909	1.70E-09

[0262]

	家族, 成员 3)				
204949_at	细胞间粘附分子 3	ICAM3	质膜	2.650287454	3.47E-17
206295_at	白细胞介素 18 (干扰素- $\gamma$ -诱导因子)	IL18	细胞外的 (分泌的)	1.607893049	2.43E-07
211633_x_at	免疫球蛋白重链恒定 $\gamma$ 1 (G1m 标记)   免疫球蛋白重链恒定 $\gamma$ 1 (G1m 标记)	IGHG1	细胞外的 (分泌的)	9.72344799	1.95E-13
209374_s_at	免疫球蛋白重链恒定 $\mu$	IGHM	细胞外的 (分泌的)	3.479239038	2.11E-12
221286_s_at	促凋亡胱天蛋白酶衔接蛋白	PACAP	细胞外的 (分泌的)	22.71584082	1.30E-15
223565_at	促凋亡胱天蛋白酶衔接蛋白	PACAP	细胞外的 (分泌的)	14.28785156	4.53E-18

[0263] [0264] 使用上述分子表型训练和测试统计方法, 鉴定了L表型分类词, 如下表10中所示。

[0265] 表10.L表型(亚型)分类词基因和探针

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号
234366_x_at	28396&3493&3500 (Entrez 基因标识符)	NA
217235_x_at	28396&3493&3500 (Entrez 基因标识符)	NA
236401_at	170575&26157 (Entrez 基因标识符)	NA
200670_at	Xbox 结合蛋白 1	XBPI
1554050_at	鞘磷脂磷酸二酯酶酸样 3B	SMPDL3B
1556180_at	假定蛋白质 LOC255458	LOC255458
217480_x_at	类似于 Ig $\kappa$ 链	LOC339562
204269_at	pim2 癌基因	PIM2
232167_at	溶质载体家族 2 葡萄糖易化转运蛋白成员 11	SLC2A11
226811_at	具有序列相似性的家族 46 成员 C	FAM46C
238560_at	核结构域 10 蛋白质	NDP52

1555779_a_at	CD79A 抗原免疫球蛋白相关的 $\alpha$	CD79A
218237_s_at	溶质载体家族 38 成员 1	SLC38A1
226773_at	MRNA 克隆 ICRFp507I1077	NA
215946_x_at	免疫球蛋白 $\lambda$ 样多肽 1& 类似于 bK246H31 免疫球蛋白 $\lambda$ 样多肽 1 前 B 细胞特异的	IGLL1 & LOC91316
204613_at	磷脂酶 C $\gamma$ 2 磷脂酰肌醇特异的	PLCG2
217369_at	类似于免疫球蛋白 M 链	LOC440361
216542_x_at	假定蛋白质 MGC27165	MGC27165
216207_x_at	免疫球蛋白 $\kappa$ 可变 1D13	IGKV1D13
201998_at	ST6 $\beta$ 半乳糖酰胺 $\alpha$ 26 唾液酸转移酶 1	ST6GAL1
217168_s_at	同型半胱氨酸诱导型内质网胁迫诱导型泛素样结构域成员 1	HERPUD1
212204_at	DKFZP564G2022 蛋白质	DKFZP564G2022
64064_at	GTP 酶 IMAP 家族成员 5	GIMAP5
229721_x_at	Der1 样结构域家族成员 3	DERL3
219435_at	假定蛋白质 FLJ22170	FLJ22170
203335_at	植烷酰基 CoA 羟化酶 Refsum 病	PHYH
231611_at	NA	NA
214268_s_at	肌管素(myotubularin)相关蛋白质 4	MTMR4
208093_s_at	nudE 核分布基因 E 同源物样 1 构巢曲菌& nudE 核分布基因 E 同源物样 1 构巢曲菌	NDEL1
226075_at	含 SPRY 结构域 SOCS 盒蛋白质 SSB1	SSB1
213118_at	NA	NA
218318_s_at	nemo 样激酶	NLK
227326_at	跨膜锚定蛋白质 1	TMAP1
223917_s_at	溶质载体家族 39 锌转运蛋白成员 3	SLC39A3
208056_s_at	核心结合因子 runt 结构域 $\alpha$ 亚基 2; 易位至 3	CBFA2T3
231016_s_at	NA	NA

[0267]

[0268]

202916_s_at	序列相似性家族 20 成员 B	FAM20B
217390_x_at	NA	NA
219118_at	FK506 结合蛋白 11 19 kDa	FKBP11
229686_at	嘌呤能受体 P2Y G 蛋白偶联的 8	P2RY8
212311_at	KIAA0746 蛋白质	KIAA0746
212699_at	分泌性载体膜蛋白质 5	SCAMP5
219631_at	低密度脂蛋白相关蛋白质 12	LRP12
202089_s_at	溶质载体家族 39 锌转运蛋白成员 6	SLC39A6
1555981_at	假定蛋白质 DKFZp762C2414	DKFZp762C2414
220647_s_at	E2IG2 蛋白质	E2IG2
237383_at	NA	NA
230337_at	son of sevenless 同源物 1 果蝇	SOS1
1559820_at	APG10 自噬 10 样 酿酒酵母	APG10L

[0269] 图2中所示的另一个样品分组(21%)定义了本文描述为富含髓样(M)的分子亚型(图2,在该图顶部的树状图顶部标记为“M”的分支,热图中显示了相应框,67%分支支持)。这组样品的基因表达标签揭示了单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞特有的模式,并且牵涉特定途径,包括巨噬细胞活化、吞噬作用、呼吸爆发、T细胞活化和细胞因子产生。此外,这个亚型与关节血管供应反相关( $p<0.05$ )。表6提供了与M亚型相关的探针组(和相关基因)列表。这些使用下述标准由微阵列数据鉴定:(1)在M亚型内的倍数变化 $\geq 1.5$ ;(2)t检验p值 $\leq 0.0001$ ;和(3)注释为属于至少一个下述的蛋白质分子类别:分泌的、质膜、激酶、G偶联蛋白受体、磷酸酶、核受体、离子通道、E3-连接酶、脱泛素酶。

[0270] 下表2显示来自表6的这些探针集(和相关基因)中一些的亚集,其已鉴定为M亚型的治疗靶和生物标记。表2中鉴定的基因编码共有表面表达和分泌性质的蛋白质。在一些情况下,可以由例如单克隆抗体靶向具有这些性质的蛋白质,并且在该情况下这些蛋白质被视为治疗靶。在一些情况下,可以测量分泌蛋白质和自细胞膜断裂的产物,并且在该情况下将其视为生物标记。

[0271] 表2.一些M亚型治疗靶和生物标记。

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX: 基因符号	Unison: Protcom p	倍数 变化	p 值
219890_at	C型凝集素结构域家族5,成员 A	CLEC5A	细胞外的 (分泌的)	7.362977	2.42E-07
221698_s_at	C型凝集素结构域家族7,成员 A   C型凝集素结构域家族7,成员 A	CLEC7A	质膜	2.051059	5.18E-09
1555214_a_at	C型凝集素结构域家族7,成员 A	CLEC7A	质膜	2.246684	0.000198
1554406_a_at	C型凝集素结构域家族7,成员 A	CLEC7A	质膜	1.581093	1.30E-07
1555756_a_at	C型凝集素结构域家族7,成员 A	CLEC7A	质膜	1.893079	1.41E-06
201951_at	活化白细胞细胞粘附分子	ALCAM	质膜	2.174859	7.52E-10
210233_at	白细胞介素 1 受体辅助蛋白	IL1RAP	质膜	2.13583	8.45E-10
201587_s_at	白细胞介素-1 受体-相关激酶 1	IRAK1	细胞核	1.523179	3.11E-09
210842_at	神经毡蛋白 2	NRP2	质膜	3.63583	1.52E-05
232701_at	神经毡蛋白 2	NRP2	质膜	1.892335	2.23E-05
219434_at	在髓样细胞 1 上表达的触发受体	TREM1	细胞外的 (分泌的)	2.054149	2.84E-08
210512_s_at	血管内皮生长因子	VEGF	细胞外的 (分泌的)	2.563299	4.62E-11
210513_s_at	血管内皮生长因子	VEGF	细胞外的 (分泌的)	1.635665	1.97E-09
211527_x_at	血管内皮生长因子	VEGF	细胞外的 (分泌的)	3.030532	2.35E-13
212171_x_at	血管内皮生长因子	VEGF	细胞外的 (分泌的)	2.323697	2.23E-14
205179_s_at	解联蛋白和金属蛋白酶	ADAM8	质膜	2.429618	3.40E-06

	结构域 8   解联蛋白和金属蛋白酶结构域 8				
205180_s_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域 8   解联蛋白和金属蛋白酶结构域 8	ADAM8	质膜	2.620813	1.03E-07
213274_s_at	组织蛋白酶 B	CTSB	溶酶体	1.656338	2.02E-09
207850_at	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 3	CXCL3	细胞外的 (分泌的)	2.692214	2.61E-07
202637_s_at	细胞间粘附分子 1 (CD54)，人鼻病毒受体	ICAM1	质膜	2.12742	8.01E-14
202638_s_at	细胞间粘附分子 1 (CD54)，人鼻病毒受体	ICAM1	质膜	2.297289	1.58E-17
215485_s_at	细胞间粘附分子 1 (CD54)，人鼻病毒受体	ICAM1	质膜	2.070317	1.48E-12
222868_s_at	白细胞介素 18 结合蛋白	IL18BP	细胞外的 (分泌的)	1.523947	5.91E-06
205067_at	白细胞介素 1, $\beta$	IL1B	细胞外的 (分泌的)	1.680015	0.000269
39402_at	白细胞介素 1, $\beta$	IL1B	细胞外的 (分泌的)	2.550957	2.81E-06
202859_x_at	白细胞介素 8	IL8	细胞外的 (分泌的)	3.188671	1.62E-05
211506_s_at	白细胞介素 8	IL8	细胞外的 (分泌的)	4.223337	1.08E-06
204580_at	基质金属蛋白酶 12 (巨噬细胞弹性蛋白酶)	MMP12	细胞外的 (分泌的)	8.298394	5.23E-07
200660_at	S100 钙结合蛋白 A11 (calgizzarin)	S100A11	NO_LOC ALIZATION	1.574125	3.46E-11

[0273]

[0274] 使用上述分子表型训练和测试统计方法, 鉴定了M表型分类词, 如下表11中所示。

[0275] 表11.M表型(亚型)分类词基因和探针

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号
224374_s_at	弹性蛋白微原纤维界面 2& 弹性蛋白微原纤维界面 2	EMILIN2
203175_at	ras 同源物基因家族成员 G rho G	RHOG
212715_s_at	黄素蛋白氧化还原酶 MICAL3	MICAL3
202944_at	N 乙酰氨基半乳糖苷酶 $\alpha$	NAGA
212268_at	丝氨酸或半胱氨酸蛋白酶抑制剂进化枝 B 卵白蛋白成员 1	SERPINB1
202638_s_at	细胞间粘附分子 1 CD54 人鼻病毒受体	ICAM1
200808_s_at	斑联蛋白	ZYX
226587_at	泛素蛋白连接酶 E3A 人乳头状瘤病毒 E6 相关蛋白质天使人综合征	UBE3A
214785_at	液泡蛋白分选 13A 酵母	VPS13A
218627_at	假定蛋白质 FLJ11259	FLJ11259
216598_s_at	趋化因子 CC 基序配体 2	CCL2
1557915_s_at	谷胱甘肽 S 转移酶 $\omega$ 1	GSTO1
207697_x_at	具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 2	LILRB2
214752_x_at	细丝蛋白 A $\alpha$ 肌动蛋白结合蛋白 280	FLNA
210225_x_at	具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 3 & 具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 3	LILRB3
204088_at	嘌呤能受体 P2X 配体门控离子通道 4	P2RX4
211133_x_at	具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 3	LILRB3
227026_at	M 期磷蛋白 mpp8	HSMPP8
208018_s_at	造血细胞激酶	HCK
208691_at	NA	NA
207850_at	趋化因子 CXC 基序配体 3	CXCL3
210784_x_at	具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 3	LILRB3
209344_at	原肌球蛋白 4	TPM4
201950_x_at	加帽蛋白 肌动蛋白丝 肌 Z 线 $\beta$	CAPZB
201118_at	磷酸葡萄糖酸脱氢酶 & 磷酸葡萄糖酸脱氢酶	PGD
227961_at	组织蛋白酶 B	CTSB
212041_at	ATP 酶 H <sup>+</sup> 转运 溶酶体的 38kDa V0 亚基 d 同种型 1	ATP6V0D1
202856_s_at	溶质载体家族 16 一元羧酸转运蛋白成员 3	SLC16A3
210042_s_at	组织蛋白酶 Z	CTSZ
220088_at	补体组分 5 受体 1 C5a 配体	C5R1

[0276]

219053_s_at	假设蛋白质 FLJ20847	FLJ20847
214683_s_at	CDC 样激酶 1	CLK1
212171_x_at	血管内皮生长因子	VEGF
223019_at	染色体 9 开放读码框 88	C9orf88
212481_s_at	原肌球蛋白 4	TPM4
202206_at	ADP 核糖基化因子样 7	ARL7
226389_s_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 GEF 1	RAPGEF1
207332_s_at	转铁蛋白受体 p90 CD71	TFRC
202637_s_at	细胞间粘附分子 1 CD54 人鼻病毒受体	ICAM1
201972_at	ATP 酶 H <sup>+</sup> 转运 溶酶体的 70kDa V1 亚基 A	ATP6V1A
215706_x_at	斑联蛋白	ZYX
222877_at	神经毡蛋白 2	NRP2
205098_at	趋化因子 CC 基序受体 1	CCR1
202679_at	NiemannPick 病 C1 型	NPC1
241684_at	转录的基因座 弱类似于 NP_0603121 假定蛋白质 FLJ20489 [智人]	NA
216035_x_at	转录因子 7 样 2 T 细胞特异性 HMG 盒	TCF7L2
242824_at	KIAA0485 蛋白质	KIAA0485
202207_at	ADP 核糖基化因子样 7	ARL7
204137_at	在肾中上调的跨膜 7 超家族成员 1	TM7SF1
205479_s_at	纤溶酶原激活物脲激酶	PLAU
202087_s_at	组织蛋白酶 L	CTSL
218665_at	卷曲蛋白同源物 4 果蝇	FZD4
226354_at	内酰胺酶 β	LACTB
212675_s_at	KIAA0582	KIAA0582
213457_at	恶性纤维组织细胞瘤扩增序列 1	MFHAS1
211135_x_at	具有 TM 和 ITIM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 B 成员 3	LILRB3
213313_at	RAB GTP 酶活化蛋白质 1	RABGAP1
215485_s_at	细胞间粘附分子 1 CD54 人鼻病毒受体	ICAM1
205775_at	序列相似性家族 50 成员 B	FAM50B
210512_s_at	血管内皮生长因子	VEGF
202484_s_at	甲基 CpG 结合结构域蛋白质 2	MBD2
1560060_s_at	液泡蛋白分选 37C 酵母	VPS37C
211160_x_at	辅肌动蛋白 α 1	ACTN1
230528_s_at	假定蛋白质 MGC2752	MGC2752
210845_s_at	纤溶酶原激活物尿激酶受体	PLAUR
213571_s_at	真核翻译起始因子 4E 成员 2	EIF4E2

[0277]

[0278] 如图2中所示, 鉴定了2个非炎性分子亚型。第一个样品分组(22%) 定义了本文描述为富成纤维细胞2型(F2)的分子亚型(图2, 在该图顶部的树状图顶部标记为“F2”的分支, 和在热图内显示的相应框, 94%分支支持)。这组样品的基因表达标签揭示了成纤维细胞和成骨细胞特征性的模式, 并且牵涉特定途径, 包括骨形成、生长和分化、wnt信号传导和肿瘤

发生。F2基因表达标签与淋巴细胞和CD15+细胞浸润反相关(每个p<0.01)。第二个非炎性分组(11%)定义了本文描述为富成纤维细胞1型(F1)的分子亚型(图2,在该图顶部的树状图顶部标记为“F1”的分支,和在热图内显示的相应框,88%分支支持)。这组样品的基因表达标签揭示了成纤维细胞、破骨细胞和成骨细胞特征性的模式,并且牵涉特定途径,包括骨破坏和血管发生。此外,与其他亚型比较,F1亚型与更高程度的滑膜衬里过度增生相关。表7和8提供了与F2和F1亚型相关的探针组(和相关基因)列表。这些使用下述标准由微阵列数据鉴定:(1)在L亚型内的倍数变化 $\geq 1.5$ ;(2)t检验p值 $\leq 0.0001$ ;和(3)注释为属于至少一个下述的蛋白质分子类别:分泌的、质膜、激酶、G偶联蛋白受体、磷酸酶、核受体、离子通道、E3-连接酶、脱泛素酶。

[0279] 下表3显示来自表7的这些探针集(和相关基因)中一些的亚集,其已鉴定为F2亚型的治疗靶和生物标记。下表4显示来自表8的这些探针集(和相关基因)中一些的亚集,其已鉴定为F1亚型的治疗靶和生物标记。表3和4中鉴定的基因编码共有表面表达和分泌性质的蛋白质。在一些情况下,可以由例如单克隆抗体靶向具有这些性质的蛋白质,并且在该情况下其被视为治疗靶。在一些情况下,可以测量分泌蛋白质和自细胞膜断裂的产物,并且在该情况下将其视为生物标记。

[0280] 表3.一些F2亚型治疗靶和生物标记。

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX: 基因符号	Unison: Protcomp	倍数 变化	p 值
227401_at	白细胞介素 17D	IL17D	细胞外的 (分泌的)	2.453105	2.26E-12
228977_at	白细胞介素 17D	IL17D	NA	1.999348	1.75E-11
221926_s_at	白细胞介素 17 受体 C	IL17RC	NO_定位	2.406789	8.12E-09
201147_s_at	金属蛋白酶组织抑制剂 3 (Sorsby 眼底营养不良, 假 炎性)	TIMP3	细胞外的 (分泌的)	1.872803	9.91E-13
201148_s_at	金属蛋白酶组织抑制剂 3(Sorsby 眼底营养不良, 假炎性)	TIMP3	细胞外的 (分泌的)	1.915979	4.22E-12
201149_s_at	金属蛋白酶组织抑制剂 3(Sorsby 眼底营养不良, 假炎性)	TIMP3	细胞外的 (分泌的)	2.064168	1.45E-11
240135_x_at	金属蛋白酶组织抑制剂 3(Sorsby 眼底营养不良, 假炎性)	TIMP3	细胞外的 (分泌的)	2.474079	4.55E-07
204932_at	肿瘤坏死因子受体超家 族, 成员 11b(护骨蛋白)	TNFRSF11 B	细胞外的 (分泌的)	3.094446	1.47E-07
204933_s_at	肿瘤坏死因子受体超家 族, 成员 11b(护骨蛋白)	TNFRSF11 B	细胞外的 (分泌的)	3.791135	8.36E-08
231762_at	成纤维细胞生长因子 10	FGF10	细胞外的 (分泌的)	2.530553	4.25E-06
206987_x_at	成纤维细胞生长因子 18	FGF18	细胞外的 (分泌的)	2.36539	1.98E-05
211029_x_at	成纤维细胞生长因子 18   成纤维细胞生长因子 18	FGF18	细胞外的 (分泌的)	2.332917	2.81E-05
211485_s_at	成纤维细胞生长因子 18	FGF18	细胞外的 (分泌的)	2.955372	1.03E-05
231382_at	成纤维细胞生长因子 18	FGF18	细胞外的 (分泌的)	2.766924	1.55E-07
204421_s_at	成纤维细胞生长因子 2(碱 性)	FGF2	NO_定位	1.56491	3.28E-07
204422_s_at	成纤维细胞生长因子 2(碱 性)	FGF2	NO_定位	2.144299	1.38E-07
205606_at	低密度脂蛋白受体相关蛋 白 6	LRP6	质膜	1.935109	4.17E-05

[0281]

209909_s_at	转化生长因子, $\beta$ 2	TGFB2	细胞外的 (分泌的)	2.066203	4.94E-15	
220407_s_at	转化生长因子, $\beta$ 2	TGFB2	细胞外的 (分泌的)	1.711286	8.48E-10	
228121_at	转化生长因子, $\beta$ 2	TGFB2	细胞外的 (分泌的)	1.699841	3.07E-13	
206737_at	无翅型 MMTV 整合位点 家族,成员 11	WNT11	细胞外的 (分泌的)	3.235511	3.83E-07	
[0282]	206176_at	骨形态发生蛋白 6	BMP6	细胞外的 (分泌的)	1.617235	2.14E-06
	207326_at	$\beta$ 动物纤维素	BTC	质膜	4.484959	6.59E-11
	241412_at	$\beta$ 动物纤维素	BTC	质膜	5.748075	1.57E-12
	219764_at	卷曲蛋白同源物 10(果蝇)	FZD10	质膜	1.886755	9.08E-10
	203705_s_at	卷曲蛋白同源物 7(果蝇)	FZD7	质膜	1.977168	1.12E-13
	203706_s_at	卷曲蛋白同源物 7(果蝇)	FZD7	质膜	2.148229	7.07E-15
	224325_at	卷曲蛋白同源物 8(果蝇)  卷曲蛋白同源物 8(果蝇)	FZD8	质膜	2.039929	2.47E-13
	227405_s_at	卷曲蛋白同源物 8(果蝇)	FZD8	质膜	2.033817	1.11E-13

[0283] 表4. 特定F1亚型治疗靶和生物标记。

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX: 基因符号	Unison: Protcomp	倍数变化	p 值
236179_at	钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白(成骨细胞)	CDH11	质膜	2.478118072	1.48E-13
239286_at	钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白(成骨细胞)	CDH11	质膜	2.003613835	1.78E-09
241780_at	钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白(成骨细胞)	CDH11	质膜	1.991499524	5.56E-06
207173_x_at	钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白(成骨细胞)	CDH11	质膜	1.848606565	1.15E-11
207172_s_at	钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白(成骨细胞)	CDH11	质膜	1.803978278	1.00E-10
222899_at	整联蛋白, $\alpha$ 11	ITGA11	质膜	2.22681306	1.32E-08
205131_x_at	C 型凝集素结构域家族 11,成员 A	CLEC11A	细胞质的	2.751077434	1.15E-12
211709_s_at	C 型凝集素结构域家族 11,成员 A   C 型凝集素结 构域家族 11,成员 A	CLEC11A	细胞质的	2.09446091	3.80E-11

[0285]

210783_x_at	C型凝集素结构域家族11,成员A	CLEC11A	细胞质的	2.078646468	3.56E-06
203876_s_at	基质金属蛋白酶11(溶基质蛋白酶3)	MMP11	质膜	2.200173425	8.85E-06
235908_at	基质金属蛋白酶11(溶基质蛋白酶3)	MMP11	质膜	1.952831042	1.58E-10
205959_at	基质金属蛋白酶13(胶原酶3) 基质金属蛋白酶13(胶原酶3)	MMP13	细胞外的(分泌的)	8.887243061	2.09E-09
207012_at	基质金属蛋白酶16(膜插入的)	MMP16	质膜	1.749078693	2.81E-08
224207_x_at	基质金属蛋白酶28	MMP28	细胞外的(分泌的)	2.533723399	3.21E-09
222937_s_at	基质金属蛋白酶28	MMP28	细胞外的(分泌的)	1.616679576	9.53E-07
213790_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域12(解联蛋白酶α)	ADAM12	质膜	6.765178528	3.70E-12
226777_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域12(解联蛋白酶α)	ADAM12	质膜	5.054380937	1.32E-12
202952_s_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域12(解联蛋白酶α)	ADAM12	质膜	4.582308224	1.37E-11
241026_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域12(解联蛋白酶α)	ADAM12	质膜	3.111313526	1.10E-05
215613_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域12(解联蛋白酶α)	ADAM12	质膜	2.348274812	3.16E-07
208227_x_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域22	ADAM22	质膜	3.465935261	1.11E-09
202450_s_at	组织蛋白酶K(致密性成骨不全症)	CTSK	溶酶体	1.746776635	4.32E-14
211148_s_at	促血管生成素2	ANGPT2	细胞外的(分泌的)	1.961743434	3.09E-10
205572_at	促血管生成素2	ANGPT2	细胞外的(分泌的)	1.858241241	5.95E-08
236034_at	促血管生成素2	ANGPT2	细胞外的(分泌的)	1.74308462	8.68E-08
223121_s_at	分泌性卷曲蛋白相关蛋白2	SFRP2	细胞外的(分泌的)	3.420031277	5.12E-07
223122_s_at	分泌性卷曲蛋白相关蛋白2	SFRP2	细胞外的	2.45294325	4.10E-07

[0286]	白质 2		(分泌的)		
	204051_s_at 分泌性卷曲蛋白相关蛋白 4	SFRP4	细胞外的 (分泌的)	2.115342409	8.29E-05
	204468_s_at 具有免疫球蛋白样和 EGF 样结构域的酪氨酸激酶 1	TIE1	质膜	2.020004455	2.91E-07
	202112_at von Willebrand 因子	VWF	细胞外的 (分泌的)	1.858748797	1.03E-08

[0287] 使用上述分子表型训练和测试统计方法, 鉴定了F2表型分类词, 如下表12中所示。

[0288] 表12.F2表型(亚型)分类词基因和探针

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX: 基因符号
201802_at	溶质载体家族 29 核苷转运蛋白成员 1	SLC29A1
227405_s_at	卷曲蛋白同源物 8 果蝇	
204237_at	含 PTB 结构域的 GULP 吞噬衔接蛋白 1	
205158_at	核糖核酸酶 RNA 酶 A 家族 4	
227526_at	全长插入片段 cDNA 克隆 ZD42A08	
204235_s_at	含 PTB 结构域的 GULP 吞噬衔接蛋白 1	
203554_x_at	垂体肿瘤转化 1	
201801_s_at	溶质载体家族 29 核苷转运蛋白成员 1	
206002_at	G 蛋白偶联受体 64	
212914_at	chromobox 同源物 7	
228084_at	智人的胎儿脑的全长 cDNA 克隆 CS0DF027YF17	
222043_at	簇集蛋白 补体融解抑制剂 SP4040 硫酸糖蛋白 2 睾酮抑制前列腺信使 2 载脂蛋白 J	
229310_at	含 kelch 重复和 BTB POZ 结构域 9	
225728_at	输入蛋白 9	IPO9
226247_at	含普列克底物蛋白同源结构域家族 A 磷酸肌醇结合特异	PLEKHA1

	性成员 1	
205794_s_at	神经肿瘤腹侧抗原 1	NOVA1
213497_at	含锚蛋白重复和 BTB POZ 结构域 2	ABTB2
207551_s_at	雄性特异致死性 3 样 1 果蝇	MSL3L1
227554_at	假设的 LOC402560	NA
223315_at	netrin 4	NTN4
208868_s_at	GABAA 受体相关蛋白样 1	GABARAPL1
210046_s_at	异柠檬酸脱氢酶 2 NADP+线粒体的	IDH2
219295_s_at	前胶原 C 内肽酶增强子 2	PCOLCE2
221796_at	神经营养性酪氨酸激酶受体 2 型	NTRK2
208869_s_at	GABAA 受体相关蛋白样 1	GABARAPL1
225950_at	中等类似于 NP_0553011 神经丝蛋白 AD7cNTP [智人]的 转录的基因座	NA
204288_s_at	ArgAbl 相互作用蛋白质 ArgBP2	ARGBP2
223842_s_at	清道夫受体 A 类成员 3	SCARA3
203306_s_at	溶质载体家族 35 CMP 唾液酸转运蛋白成员 A1	SLC35A1
208792_s_at	簇集蛋白补体融解抑制剂 SP4040 硫酸糖蛋白 2 鞘酮抑制 前列腺信使 2 载脂蛋白 J	CLU
203744_at	高迁移率组盒 3	HMGB3
1555778_a_at	periostin 成骨细胞特异性因子	POSTN
227308_x_at	潜伏性转化生长因子 β 结合蛋白 3	LTBP3
229969_at	弱类似于 NP_0790122 含 gasdermin 结构域 1 [智人]的转 录的基因座	NA
224989_at	假设蛋白质 LOC201895	LOC201895
222423_at	Nedd4 家族相互作用蛋白质 1	NDFIP1
227052_at	假设蛋白质 LOC201895	LOC201895
230351_at	假定蛋白质 LOC283481	LOC283481

[0291]	219230_at	假定蛋白质 FLJ10970	FLJ10970
	226197_at	转录的基因座 强类似于 XP_4960551 类似于 p40 [智人]	NA
	212599_at	孤独症易感候选基因 2	AUTS2
	203805_s_at	范可尼贫血互补群 A & 范可尼贫血互补群 A	FANCA
	202429_s_at	蛋白磷酸酶 3 以前的 2B 催化亚基 $\alpha$ 同种型 钙依赖磷酸酶 A $\alpha$	PPP3CA
	218471_s_at	BardetBiedl 综合征 1	BBS1
	227290_at	CDNA FLJ13598 fis 克隆 PLACE1009921	NA
	1552790_a_at	假定蛋白质 FLJ32803	FLJ32803
	212616_at	克罗莫域解旋酶 DNA 结合蛋白 9	CHD9

[0292] 使用上述分子表型训练和测试统计方法, 鉴定了F1表型分类词, 如下表13中所示。

[0293] 表13.F1表型(亚型)分类词基因和探针

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号
213059_at	cAMP 应答元件结合蛋白 3 样 1	CREB3L1
204385_at	犬尿氨酸酶 L 犬尿氨酸水解酶	KYNU
207172_s_at	钙粘着蛋白 11 类型 2 OB 钙粘着蛋白 成骨细胞	CDH11
212771_at	染色体 10 开放读码框 38	C10orf38
218454_at	假定蛋白质 FLJ22662	FLJ22662
203010_at	信号转导和转录激活物 5A	STAT5A
210992_x_at	IgG Fc 片段低亲和力受体 IIc, CD32	FCGR2C
203903_s_at	hephaestin	HEPH
227307_at	类似于 uroplakin 1 的 tetraspanin	LOC90139
201307_at	septin 11	SEPT11
202902_s_at	组织蛋白酶 S	CTSS
202897_at	蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体型底物 1	PTPNS1
226098_at	KIAA1374 蛋白质	KIAA1374
206116_s_at	原肌球蛋白 1 $\alpha$	TPM1
204787_at	含 Vset 和免疫球蛋白域 4	VSIG4
230264_s_at	衔接蛋白相关蛋白质复合物 1 $\sigma$ 2 亚基	AP1S2
227618_at	FLJ44635 蛋白质	FLJ44635

[0295]	206571_s_at	促分裂原活化蛋白质激酶激酶激酶激酶 4	MAP4K4
	217984_at	核糖核酸酶 T2	RNASET2
	212276_at	Lipin 1	LPIN1
	203417_at	微原纤维相关蛋白质 2	MFAP2
	223614_at	NA	NA
	211981_at	胶原蛋白 IV 型 $\alpha$ 1	COL4A1
	226828_s_at	YRPW 基序样的发状分裂相关增强子	HEYL
	209081_s_at	胶原蛋白 XVIII 型 $\alpha$ 1	COL18A1
	228396_at	NA	NA
	224759_s_at	假定蛋白质 MGC17943	MGC17943
	212951_at	G 蛋白偶联受体 116	GPR116
	222664_at	含钾通道四聚化结构域 15	KCTD15
	221942_s_at	鸟苷酸环化酶 1 可溶性 $\alpha$ 3	GUCY1A3
	205819_at	具有胶原结构的巨噬细胞受体& 具有胶原结构的巨噬细胞受体	MARCO
	204677_at	钙粘着蛋白 5 型 2 VE 钙粘着蛋白 血管上皮	CDH5
	228339_at	转录的基因座强类似于 XP_5308421 LOC462106 [黑猩猩]	NA
	227235_at	智人克隆 IMAGE:5302158 mRNA	NA
	219489_s_at	nucleoredoxin	NXN
	203299_s_at	衔接蛋白相关蛋白复合物 1 $\sigma$ 2 亚基	AP1S2
	203300_x_at	衔接蛋白相关蛋白复合物 1 $\sigma$ 2 亚基	AP1S2
	224749_at	染色体 16 开放读码框 9	C16orf9
	210663_s_at	犬尿氨酸酶 L 犬尿氨酸水解酶	KYNU
	227333_at	假设蛋白质 MGC48972	MGC48972
	209696_at	果糖 16 二磷酸酶 1	FBP1
	212985_at	智人 Cot 25 标化的成神经细胞瘤的全长 cDNA 克隆 CS0DC015YK09	NA
	226575_at	锌指蛋白 462	ZNF462
	229121_at	CDNA FLJ44441 fis 克隆 UTERU2020242	NA
	214770_at	巨噬细胞清道夫受体 1	MSR1
	201401_s_at	肾上腺素能 $\beta$ 受体激酶 1	ADRBK1
	227627_at	血清糖皮质激素调节的激酶样	SGKL
	218041_x_at	溶质载体家族 38 成员 2	SLC38A2
	217846_at	谷氨酰胺酰 tRNA 合成酶	QARS
	203507_at	CD68 抗原	CD68
	203505_at	ATP 结合盒亚家族 A ABC1 成员 1	ABCA1
	202418_at	Yip1 相互作用因子同源物酿酒酵母	YIF1

221685_s_at	假定蛋白质 FLJ20364	FLJ20364
230422_at	甲酰肽受体样 2	FPRL2
226084_at	微管相关蛋白 1B	MAP1B
203923_s_at	细胞色素 b245 β 多肽慢性肉芽肿病	CYBB
211208_s_at	钙/钙调素依赖性丝氨酸蛋白激酶 MAGUK 家族	CASK
219694_at	假定蛋白质 FLJ11127	FLJ11127
217388_s_at	犬尿氨酸酶 L 犬尿氨酸水解酶	KYNU
1555778_a_at	periostin 成骨细胞特异性因子	POSTN
1554285_at	甲型肝炎病毒细胞受体 2	HAVCR2
204834_at	纤维蛋白原样 2	FGL2
203148_s_at	含三联基序 14	TRIM14
207857_at	具有 TM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 A 成员 2 & 具有 TM 结构域的白细胞免疫球蛋白样受体亚家族 A 成员 2	LILRA2
238668_at	转录的基因座	NA
232617_at	组织蛋白酶 S	CTSS
217983_s_at	核糖核酸酶 T2	RNASET2
1555349_a_at	整联蛋白 β 2 抗原 CD18 p95 淋巴细胞功能相关抗原 1; 巨噬细胞抗原 1 mac1 β 亚基	ITGB2
211395_x_at	IgG 的 Fc 片段的低亲和力受体 IIc , CD32	FCGR2C
204006_s_at	IgG Fc 片段低亲和力 IIIa 受体 CD16a& IgG Fc 片段低亲和力 IIIb 受体 CD16b	FCGR3A & FCGR3B
210629_x_at	白细胞特异性转录物 1	LST1
218961_s_at	多核苷酸激酶 3 磷酸酶	PNKP
203922_s_at	细胞色素 b245 β 多肽慢性肉芽肿病	CYBB
202803_s_at	整联蛋白 β 2 抗原 CD18 p95 淋巴细胞功能相关抗原 1; 巨噬细胞抗原 1 mac1 β 亚基	ITGB2
209083_at	Coronin 肌动蛋白结合蛋白 1A	CORO1A

[0296]

[0297] 为了进一步表征分子亚型中的每一个和发现在每个分子亚型的基因表达标签与 RA 的临床和组织学特征之间的相关性,对于每个分子亚型的样品,进行了有关该亚型中主要表达的一种或多种特定基因的表达的分析。一些样品还就与全身性测量的炎症、红细胞沉降率 (ESR) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平的相关性进行了评价。此外,还评估了与射线影像学进展的相关性。此外,对样品实施组织学和免疫组织化学分析。

[0298] 图3显示在L亚型样品上的这些研究的结果。图3A显示与其他亚型 (NL) 的样品比较,转录因子XBP1在L亚型样品 (L) 中是上调的。因此,XBP1的表达是L亚型特异性代标记物 (surrogate marker)。此外,图3B显示与缺乏淋巴样细胞聚集的样品 (-) 比较,含有淋巴样细胞聚集的滑膜样品 (+) 中XBP1表达是显著上调的。图3A和3B中的箱须图以空心圆圈表示每个样品。箱代表第25至第75百分位数,并且含有中值 (箱中的水平线)。须自箱延伸,代表不超过四分间距上和下1.5倍的值。图3还显示XBP1表达与ESR (图3C) 或CRP水平 (图3D) 无关。图3E-H显示L亚型的代表性样品的组织学和免疫组织化学染色结果。图3E显示用苏木精与伊红的染色;图3F显示对T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;图3G显示对活化白细胞标

记CD68的免疫组织化学染色;图3H显示对B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0299] 图4显示M亚型样品的表征。图4A显示与其他亚型(F1、F2和L)的样品比较,基因ICAM1在M亚型样品(M)中是上调的。在图4A中,箱须图以空心圆圈代表每个样品。箱代表第25至第75百分位数,并且含有中值(箱中的水平线)。须自箱延伸,代表不超过四分间距上和下1.5倍的值。因此,ICAM1的表达是M亚型特异性代标记物。图4B是与M亚型样品中的TNF基因表达比较,IL1 $\beta$ 基因表达的曲线图。该曲线图显示在M亚型的滑膜样品中的IL1 $\beta$ 基因表达和TNF基因表达是关联的。此关联在其他3个分子亚型中未观察到(数据未显示)。图4C-F显示M亚型的代表性样品的组织学和免疫组织化学染色结果。图4C显示用苏木精与伊红的染色;图4D显示对T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;图4E显示对活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;图4F显示对B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0300] 图5显示F2亚型样品的表征。图5A显示与其他亚型(F1、L和M)的样品比较,基因IL17D在F2亚型样品(F2)中是上调的。在图5A中,箱须图以空心圆圈代表每个样品。箱代表第25至第75百分位数,并且含有中值(箱中的水平线)。须自箱延伸,代表不超过四分间距上和下1.5倍的值。相应地,IL17D的表达是F2亚型特异性代标记物。图5B-E显示F2亚型的代表性样品的组织学和免疫组织化学染色结果。图5B显示用苏木精与伊红的染色;图5C显示对T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;图5D显示对活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;图5E显示对B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0301] 图6显示F1亚型样品的表征。图6A显示与其他亚型(F2、L和M)的样品比较,基因ITGA11在F1亚型样品(F1)中是上调的。在图6A中,箱须图以空心圆圈代表每个样品。箱代表第25至第75百分位数,并且含有中值(箱中的水平线)。须自箱延伸,代表不超过四分间距上和下1.5倍的值。因此,ITGA11的表达是F1亚型特异性代标记物。图6B-E显示F1亚型的代表性样品的组织学和免疫组织化学染色结果。图6B显示用苏木精与伊红的染色;图6C显示对T细胞标记CD3的免疫组织化学染色;图6D显示对活化白细胞标记CD68的免疫组织化学染色;图6E显示对B细胞标记CD20的免疫组织化学染色。

[0302] 对于每个亚型,我们确定了得自特定关节的样品数目。这个数据呈现于下表9中。

[0303] 表9.关节在分子亚型中的分布。

[0304]

关节	分子亚型			
	F1	F2	L	M
肘	0	0	0	1
足	0	1	0	0
手	0	2	4	10
髋	2	1	2	0
膝	1	4	5	1
腕	1	1	1	0

[0305] 如上所示,我们观察到L亚型中的滤泡样淋巴样细胞聚集。除L亚型外,我们还分析了来自其他3个亚型之每一个的样品的组织切片,并且定量了在每个亚型内显示淋巴样细胞聚集(或聚集物)的样品的百分率。结果显示于图7中。如图7中所示,约60%的L亚型样品

具有淋巴样细胞聚集,而小得多百分率(<10%)的F2和M亚型样品具有淋巴样细胞聚集。甚至更小百分率的F1亚型样品(2%-3%)具有淋巴样细胞聚集。这些结果指出L亚型基因表达标签与在关节内的有组织的淋巴样结构的存在相关。

[0306] 还评估了每个亚型与全身性炎症测量、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)水平的相关性,以及每个亚型与射线影像学进展的相关性。根据本领域技术人员众所周知的标准程序执行ESR、CRP和射线影像学评估。这些相关性在图8A-C中图示。如图8A-C中所示,无一亚型与ESR、CRP和/或射线影像学进展明确相关。如上所讨论的,ESR、CRP水平和射线影像学进展已用作RA的诊断标记,各自具有一定的局限性。还参见Pinals, R.S., 等人, *Arthritis Rheum* 24:1308 (1981) 和Felson, D.T., 等人, *Arthritis Rheum* 38:727-35 (1995)。因此,本文描述的基因表达标签提供了例如,但不限于,新的诊断组合物,其可以使用如本文描述的方法进行应用并且可以补充或规避先前诊断标记或方法的局限。

[0307] 为了鉴定在每个分子亚型中牵涉的生物学途径,执行对于每个亚型特异的基因标签的统计分析(途径分析)。这个分析的结果在图9中所示的热图中描述。每个分子亚型在热图的顶部列出,并且生物学途径沿着热图的右侧提供。根据在该图的底部显示的比例,热图加上阴影以代表每个亚型内统计学富集途径的p值的-log。使用可公开获得的网络服务器CoPub,根据开发商推荐的方案(Frijters, R. 等人, *Nucleic Acids Res.* 36:W406-W410 (网络服务商发布doi:10.1093/nar/gkn215) (2008));在URL:services(dot)nbic(dot)nl (slash)cgi bin(slash)copub(slash)microarray\_analysis(dot)p1可获得,鉴定了统计学富集途径。简言之,将在每个亚型内特异性上调的Affymetrix探针组标识符(~1000个顶部排序的探针组)上载到网络服务器。选择**GeneChip® Human Genome U133A Plus 2.0Array** (Affymetrix, Inc.) 作为背景数据集,搜索类别局限于生物过程,并且所有计算设置留在其缺省值上。将所得到的数据保存至个人计算机且格式化用于比较性可视化。如图9中所示,在L亚型中显示最高统计富集的生物学途径包括例如B和T细胞活化和细胞因子产生;在M亚型中显示最高统计富集的生物学途径包括例如巨噬细胞活化、吞噬作用、呼吸爆发和细胞因子产生;在F2亚型中显示最高统计富集的生物学途径包括例如骨形成、生长和分化、wnt信号传导和细胞周期;在F2亚型中显示最高统计富集的生物学途径包括例如成骨细胞分化、骨重建和血管发生。

[0308] 实施例2

[0309] 为了进一步表征实施例1中鉴定的4个分子表型(亚型),使用实时定量聚合酶链反应(qPCR),就特异性,测试代表每个表型的特异性细胞性(cellularity)和生物学过程的选择基因。作为非RA对照,我们使用了得自骨关节炎患者(OA)的一组滑膜样品和得自患有关节创伤而不是RA的患者的一组滑膜样品(正常[Nrm1])。实时qPCR如下执行。

[0310] 使用iScript™ cDNA合成试剂盒和方案(Biorad, Hercules, CA)执行cDNA合成。将200ng总RNA加入20μl cDNA反应混合物中,所述反应混合物含有4μl 5x iScript™反应混合物、1μl iScript™逆转录酶和无核酸酶水。将逆转录反应混合物在25°C温育5分钟、42°C 30分钟和85°C 5分钟。

[0311] 使用**TaqMan® PreAmp Master Mix** (Applied Biosystems, Foster City, CA) 执行cDNA样品的基因特异性预扩增。将总共77个20X **TaqMan® Gene Expression** 测定试

验(所有测定试验均含有FAM<sup>TM</sup>染料标记的MGB探针,Applied Biosystems,Foster City,CA)的1μl合并,并且用1X TE缓冲液稀释,以每测定试验0.2X的终浓度。每个样品,混合1.25μl cDNA、1.25μl合并的测定混合物和2.5μl 2X **TaqMan®** PreAmp Master Mix (Applied Biosystems)。预扩增反应在**GeneAmp®** PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA) 中完成,其中使用方案95°C10分钟,以及95°C15秒和60°C4分钟的14个循环。在热循环后,将预扩增的样品用1X TE缓冲液稀释5倍。

[0312] 使用BioMark<sup>TM</sup> 48.48Dynamic Arrays (Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA),执行关于45种基因和3种持家基因 (HPRT1、GAPDH和B-肌动蛋白) 的微阵列数据的半定量实时RT-PCR验证。制备含有2.5μl预扩增cDNA、2.5μl **TaqMan®** Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, CA) 和0.25μl DA Sample Loading Reagent (Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA) 的样品混合物,和含有2.5μl 20x **TaqMan®** Gene Expression Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA) 和2.5μl DA Assay Loading agent (Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA) 的测定混合物。在IFC控制器 (Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA) 中用对照线流体准备48.48Dynamic Array后,将5μl样品混合物加载到每个样品入口内,并且将5μl测定混合物加载到芯片的检测器入口内。将所有样品一式两份地上样。随后将芯片置于IFC控制器内用于样品和测定混合的加载和混合,并且随后转移至BioMark<sup>TM</sup> Real-Time PCR System。循环程序由在95°C10分钟随后为95°C15秒和60°C1分钟的40个循环组成。

[0313] 使用Fluidigm基因表达数据分析软件 (版本2.1.1,Fluidigm Corporation, South San Francisco, CA) 分析数据,以获得CT值。根据式:2<sup>-(平均CT基因A-平均CT HPRT1)</sup>计算相对丰度。HPRT1是最稳定的持家基因。结果显示于图10A-D中。

[0314] 在图10A-D各自中,每个样品中的每种基因的箱图通过分子亚型F1、F2、L和M分组显示。包括5个健康对照 (Nrml) 和41个非发炎的骨关节炎 (OA) 样品用于参照。在每个图内的框代表第25至第75百分位数,水平线代表中值,须代表95%置信区间的估计值,并且每个点各对应于每个观察。

[0315] 关于F1表型的结果显示于图10A中。Periostin (POSTN) 作为F1特异性转录物被验证 (图10A)。其他人已证实,POSTN在施加了恒定机械胁迫的富含胶原的纤维结缔组织中占优势地表达 (Oku等人,Int J Hematol. 88 (1) :57-63 (2008))。POSTN表达被TGFB诱导且已被证实是骨髓纤维化的组分。另外验证的F1特异性转录物包括ADAM12、CTHRC1和ENPEP (图10A)。

[0316] 如图10B中所示,F2特异性转录物BTC、CLU、CRLF1和TIMP3在鉴定为F2的患者样品中都是上调的,然而,在F2组织中这些转录物的水平与OA组织中发现的水平并无显著差异。

[0317] 如图10C中所示,B细胞转录物CD19、TNFRSF7、IgJ和IRTA2显示出了对L亚型的特异性。在L组织中这些转录物每一个的表达都显著高于正常和OA组织中的。

[0318] 如图10D中所示,CCL2、CXCL3和VEGFA都对于M亚型特异,而巨噬细胞活化标记CD68在除了F1之外的所有表型中显示相似水平,F1具有与正常对照相似的低水平。还值得注意的是VEGFA的水平,其在RA和OA样品中独特于M亚型,但与正常样品并无不同。

[0319] 这些发现提供表型特异性差异基因表达的平台不依赖性验证。重要的是,本文测

试的所有分析物均编码细胞表面和/或可溶性蛋白质，并且因此可以充当可以全身性或在滑液中测量的表型特异性生物标记。此外，因为这些分析物可通过qPCR容易地检测，所以可行的是，可以使用最低限度侵入性活组织检查技术，直接进行滑膜组织评估。

[0320] 实施例3

[0321] 如上所述，L亚型与滑膜组织的组织学切片中的有组织的淋巴样结构的存在相关。这些淋巴样细胞聚集物也被证实含有大量B细胞（参见例如，图3H）。此外，基于类似生发中心的聚集物形态，淋巴样聚集物可能含有抗体分泌性浆细胞。此外，如上所述，L亚型与B细胞、浆细胞和其他细胞特征性的基因表达相关。如表1中所示，这些基因包括IRTA2 (FcRH5) 和CXCL13。CXCL13是可以全身性检测的可溶趋化因子，全长FcRH5是B细胞限制性膜结合蛋白质。然而，由于初级mRNA的可变剪接，它也作为截短的可溶蛋白质表达 (Hatzivassiliou, G., 等人, *Immunity* 14:277-289, doi:S1074-7613(01)00109-1[pii] (2001); Ise, T., 等人, *Leukemia* 21:169-174, doi:2404445[pii]10.1038/sj.leu.2404445 (2007))。因此，我们提出假说，sFcRH5和CXCL13在RA患者的血清中可以是可测量的，并且如果如此，那么可以证明作为L亚型的血清生物标记是有用的。此外，因为许多治疗剂靶向B细胞，包括抗CD20治疗抗体例如利妥昔单抗，我们试图确定血清sFcRH5和/或CXCL13是否可以用作生物标记用于预测对于此类治疗剂的患者应答性。

[0322] 我们因此进行了下述实验，以确认血清sFcRH5和CXCL13水平是否可以用作RA的L亚型的生物标记和/或预测对于抗B细胞治疗剂的患者应答性。作为示例性抗B细胞治疗剂，我们选择了利妥昔单抗。如下文进一步描述的，收集且分析来自称为REFLEX (在RA中利妥昔单抗的长期功效的随机化评估) 的双盲、安慰剂对照的III期随机化对照试验中的339个RA患者的血清。REFLEX试验由Genentech, Inc., Biogen-Idec, Inc. 和Roche进行，其头条临床发现已经由Cohen, S.B., 等人, *Arthritis Rheum* 54:2793-2806 (2006) 公开。

[0323] 首先，我们测定了在基线 (在用利妥昔单抗给药前1天) 时在患者血清中的sFcRH5水平，并且将其与健康对照样品中的水平比较。为了测定sFcRH5，我们使用了抗FcRH5单克隆抗体，6H1, (ATCC编号PTA-7211)，其识别FcRH5分子的细胞外结构域。这种抗体还在国际专利申请号PCT/US2010/029516中描述。ELISA孔 (384/板) 用在0.05M碳酸盐/碳酸氢盐缓冲液 (pH 9.6) 中0.5 $\mu$ g/mL的ms6H1mAb在2-8°C过夜包被。在包被溶液去除后，通过与封闭溶液 (PBS/0.5% BSA/0.05% Tween20/15ppm Proclin, 50 $\mu$ l/孔) 温育至少1小时，封闭非特异性结合位点。在用100 $\mu$ l洗涤缓冲液 (PBS/0.05% Tween) 洗涤板后，加入 (25 $\mu$ l/孔) 在测定缓冲液 (PBS/0.5% BSA/0.05% Tween-20/15ppm Proclin 300/0.25% CHAPS/0.35M NaCl/5mM EDTA, pH 7.4, 5% 胎牛血清) 中稀释的标准 (20-0.156ng/ml) 或样品，并且在RT温育2小时，随后移动至2-8°C用于过夜温育。在过夜温育后，允许板在室温 (RT) 振荡1小时。随后洗涤板且加入 (25 $\mu$ l/孔) 来自R&D Systems的70ng/mL生物素化pAb，并且温育另外1小时。在洗涤后，将1:10,000稀释的链霉亲和素-辣根过氧化物酶 (Amdex) 加入板中，并且温育30分钟。在另一次洗涤后，加入 (25 $\mu$ l/孔) 四甲基联苯胺底物 (Moss TMB)，允许颜色显现15分钟，并且通过加入1M磷酸 (25 $\mu$ l/孔) 停止反应。使用微板阅读器 (Thermo Labsystems, 芬兰)，板在450nm的波长读数，其中参考在630nm。由标准曲线的4参数拟合外推在样品中可溶性FcRH5的浓度。

[0324] 如图11A中所示，与健康对照比较，sFcRH5的血清水平在某些RA患者中明确上升。

因此,这些结果支持了假说——sFcRH5血清水平可以用作RA,包括RA的L亚型,的血清生物标记。

[0325] 此外,我们使用来自R&D Systems (目录号DCX130) 的人CXCL13/BLC/BCA-1Quantikine ELISA Kit,测定了相同患者样品和健康对照中CXCL13的血清水平。数据显示于图11B中。类似于sFcRH5的结果,图11B显示与健康对照比较,CXCL13的血清水平在某些RA患者中升高。因此,这些结果支持了CXCL13血清水平可以用作RA,包括RA的L亚型,的血清生物标记的假设。

[0326] 接下来,我们进行了sFcRH5和CXCL13数据的阈值灵敏度分析,以鉴定在REFLEX试验内对于利妥昔单抗得到更大临床益处(通过24周时的ACR50应答来定义)的患者亚群。阈值灵敏度分析如下进行。目的是鉴定候选生物标记亚组,所述亚组占REFLEX试验患者的至少20%,并就在利妥昔单抗的第一疗程后在第24周时安慰剂校正的ACR50应答(利妥昔单抗加上氨甲蝶呤组的ACR50减去安慰剂加上氨甲蝶呤组的ACR50),实现了富集。为了鉴定具有增加的临床益处的亚组,使用基线临床特征和在血清样品可得的患者中测量的血清学生物标记,分层来自REFLEX的该研究群体。具有匹配的生物标记血清样品的患者亚组的基线特征与临床试验中的总体患者组是相当的。为了调查每个连续生物标记(其中一系列离散值是可以的)和在第24周时结果量度ACR50,制作了呈现亚组功效差异对一系列潜在阈值(以5百分位数递增的生物标记第20至第80百分位数)的图,以控制偏倚。随后鉴定给出最大功效差异( $\Delta$ 高- $\Delta$ 低)的阈值。对于这个阈值,排列检验(permuation test)用于解决统计显著性。对于每次排列,对生物标记值进行排列,固定治疗分派(treatment assignment)和结果量度。对于排列的数据集计算最大功效差异,与由原始数据观察到的最大功效差异比较。排列的p值基于2000次排列。计算最大功效差异的95%置信区间。

[0327] 图12显示具有大于126.7ng/ml的sFcRH5水平的患者亚组、和具有大于116.6pg/ml的CXCL13水平的患者亚组,与具有较低水平的这些生物标记的患者比较,显示出了显著更高的ACR50应答率。图12中的条纹柱是利妥昔单抗治疗的患者。图12还显示这些生物标记定义的亚组的安慰剂应答率(空心柱)不具有相似方式的行为表现。图12的右侧显示最佳亚组功效差异(95%CI);即在生物标记高和生物标记低的亚组之间安慰剂校正的功效差异。因为CXCL13和sFcRH5的生物标记水平与利妥昔单抗治疗的患者而不是安慰剂治疗的患者中改善的ACR50率相关,所以这些结果说明CXCL13和sFcRH5血清水平可以预测对利妥昔单抗增强的应答性,而非例如简单预后疾病严重性和/或进展。

[0328] 我们接下来评估了,在REFLEX试验(上文描述的)或称为SERENE的第二个试验中的患者血清中,推定的淋巴样标签血清标记类风湿因子(RF),一种典型的RA自身抗体,的水平与sFcRH5的组合。SERENE(评估在MTX不足够应答者中利妥昔单抗的功效的研究)也是一项关键的利妥昔单抗安慰剂对照的临床试验,但在DMARD-IR RA患者中,其头条临床发现已经由Emery等人,Ann Rheum Dis.69 (9):1629-35 (2010)公开。在这些试验中,sFcRH5如上所述测定。RF使用商购可得的ELISA试剂盒进行测定,所述试剂盒测量RF的IgM、IgG和IgA同种型(目录#303-305,TheraTest Labs,Lombard,Ill.)。

[0329] 图13显示在REFLEX试验(图13A) 和SERENE(图13B) 试验中,在淋巴样生物标记定义的患者子集中安慰剂对照的24周ACR50应答率的评估结果。显示了在每个研究中的所有患者以及通过sFcRH5水平和/或RF血清阳性定义的患者子集的ACR50应答率。如通过每个研究

的阈值灵敏度分析确定的, sFcRH5高相对于sFcRH5低子集的浓度截断值是对于REFLEX 126.7ng/ml和对于SERENE 165ng/ml。阈值灵敏度分析如上所述进行。对于每个子集, 用利妥昔单抗或安慰剂治疗的患者的数目, 以及随后满足ACR50应答标准的患者的数目, 显示于图13A-B中。对于每个子集, 指出安慰剂对照的ACR50应答率( $\Delta$  ACR50)。如图13A和13B中可以看出的, 与未选择的试验群体比较, 具有升高sFcRH5以及还有RF血清阳性的患者子集具有增强的安慰剂对照的ACR50应答率。相比之下, 由低sFcRH5水平和/或RF血清阴性状态定义的患者子集具有减少的安慰剂对照的ACR50应答率。

[0330] 此外, 在REFLEX研究中, 我们检查了在基线时可溶性FcRH5和RF生物标记与CXCL13血清水平的组合, 其中CXCL13血清水平使用阈值灵敏度方法(参见上文)已确定了最佳截断点(116.6pg/ml)。RF、sFcRH5和CXCL13如上所述测定。图14显示具有所有3种生物标记的低基线水平的患者对于利妥昔单抗治疗没有ACR50应答, 而具有高水平的所有3种生物标记的患者对于利妥昔单抗治疗具有富集应答。这些数据说明B细胞途径的活性, 淋巴样子集的标志, 影响对于B细胞耗竭治疗的后续临床应答。

[0331] 总之, 这些数据支持, 具有特征在于其组织中的淋巴样浸润的RA、且具有特异和显著表达在L亚型基因表达标签中的生物标记(即sFcRH5、CXCL13和RF)的升高血清水平的患者, 具有针对B细胞耗竭治疗剂例如利妥昔单抗的更强临床应答。

表 5. 与 RA 的 L 亚型相关的基因表达

[0332]

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号	倍数变化	p 值
221286_s_at	促凋亡 caspase 衔接蛋白	PACAP	22.72	1E-15
223565_at	促凋亡 caspase 衔接蛋白	PACAP	14.29	5E-18
204698_at	干扰素刺激基因 20kDa	ISG20	9.35	2E-09
1552623_at	含造血 SH2 结构域	HSH2D	9.32	1E-13
205267_at	"POU 结构域, 2 类, 相关因子 1"	POU2AF1	8.99	6E-21
228592_at	"跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1"	MS4A1	8.48	1E-12
206641_at	"肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 17"	TNFRSF17	6.79	4E-22
221602_s_at	Fas 诱导的凋亡的调节剂 Fas 诱导凋亡调节剂	TOSO	6.43	5E-11
215946_x_at	"免疫球蛋白样多肽 1   类似于 bK246H3.1 (免疫球蛋白样多肽 1, 前 B 细胞特异 )"	IGLL1   LOC91316	6.37	2E-18
204269_at	pim-2 激素基因	PIM2	6.27	1E-18
235401_s_at	在 B 细胞中表达的 Fc 受体同源物	FREB	6.21	2E-14
230673_at	多囊肾和肝疾病 1 (常染色体隐性) 样 1	PKHD1L1	6.16	2E-12
219463_at	染色体 20 开放读码框 103	C20orf103	6.14	3E-11
219159_s_at	SLAM 家族成员 7	SLAMF7	6.07	2E-18
217231_s_at	微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶 1	MAST1	5.85	3E-12
217418_x_at	"跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1"	MS4A1	5.71	7E-13
229971_at	G 蛋白偶联受体 114	GPR114	5.38	4E-19
230075_at	"RAB39B, RAS 基因家族成员"	RAB39B	5.34	9E-15
1552999_a_at	WAP 四-二硫化物核心结构域 10B	WFDC10B	5.28	7E-12
210356_x_at	"跨膜 4-结构域, 亚家族 A, 成员 1"	MS4A1	5.18	1E-13
205544_s_at	补体组分 (3d/EB 病毒) 受体 2	CR2	5.12	3E-09

[0333]

2222838_at	SLAM 家族成员 7	SLAMF7	4.99	3E-20
234306_s_at	SLAM 家族成员 7	SLAMF7	4.80	9E-15
238695_s_at	"RAB39B, RAS 激基因家族成员"	RAB39B	4.78	3E-13
235400_at	在 B 细胞中表达的 Fc 受体同源物	FREB	4.65	4E-12
228599_at	"跨膜 4 结构域, 亚家族 A, 成员 1"	MS4A1	4.63	4E-13
210370_s_at	淋巴细胞抗原 9	LY9	4.51	1E-15
206866_at	"钙粘着蛋白 4, 1 型, R-钙粘着蛋白 (视网膜)"	CDH4	4.50	4E-09
232112_at	Ral GEF 及 PH 结构域和 SH3 结合基序 2	RALGPS2	4.43	4E-14
220338_at	Ral GEF 及 PH 结构域和 SH3 结合基序 2	RALGPS2	4.40	7E-17
237759_at	CD48 抗原 (B 细胞膜蛋白质)	CD48	4.30	2E-13
241844_x_at	假定蛋白质 FLJ23235	FLJ23235	4.29	7E-15
201689_s_at	肿瘤蛋白质 D52	TPD52	4.27	2E-16
236280_at	转录的基因座	NA	4.26	2E-17
226147_s_at	多聚免疫球蛋白受体	PIGR	4.21	2E-06
1553039_a_at	含锚蛋白重序列和 SOCS 盒 10	ASB10	4.19	2E-12
201688_s_at	肿瘤蛋白质 D52	TPD52	4.16	9E-15
206296_x_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 1	MAP4K1	4.12	4E-08
212311_at	KIAA0746 蛋白质	KIAA0746	4.10	8E-22
229152_at	染色体 4 开放读码框 7	C4orf7	4.08	6E-06
1555613_a_at	$\zeta$ 链 (TCR) 相关蛋白激酶 70kDa	ZAP70	4.06	1E-12
215967_s_at	淋巴细胞抗原 9	LY9	4.06	8E-11
215779_s_at	"组蛋白 1, H2bg"	HIST1H2BG	4.06	6E-11
219888_at	精子相关抗原 4	SPAG4	3.90	6E-17
204960_at	"蛋白酪氨酸磷酸酶, 受体型, C 相关蛋白质"	PTPRCAP	3.87	2E-14
205753_at	"C 反应蛋白, pentraxin 相关"	CRP	3.86	1E-16

[0334]

223750_s_at	toll样受体 10	TLR10	3.86	2E-08
211517_s_at	"白细胞介素 5受体, $\alpha$ "	IL5RA	3.82	5E-10
235863_at	小鼠骨骼肌肌质网蛋白 JP-45 的同源物	FLJ32416	3.75	4E-09
214469_at	"组蛋白 1, H2ac"	HIST1H2AE	3.64	2E-08
227189_at	copine V	CPNE5	3.62	3E-21
229721_x_at	"Derl1样结构域家族, 成员 3"	DERL3	3.61	1E-19
201691_s_at	肿瘤蛋白质 D52	TPD52	3.56	8E-14
220059_at	BCR 下游信号传导 1	BRDG1	3.54	3E-14
211789_s_at	Mlx 相互作用物	MONDOA	3.50	4E-08
201690_s_at	肿瘤蛋白质 D52	TPD52	3.49	5E-18
210279_at	G 蛋白偶联受体 18	GPR18	3.49	2E-12
206686_at	"丙酮酸脱氢酶, 同工酶 1"	PDK1	3.42	5E-13
207245_at	"UDP 糖基转移酶 2 家族, 多肽 B17"	UGT2B17	3.41	4E-06
1557719_at	"磷脂酰肌醇-3-磷酸/磷脂酰肌醇 5-激酶, III型"	PIP5K3	3.35	1E-22
220035_at	核孔蛋白 210kDa	NUP210	3.34	4E-13
221601_s_at	Fas 诱导的凋亡的调节剂   Fas 诱导凋亡的调节剂	TOSO	3.32	7E-11
214615_at	"嘌呤能受体 P2Y, G 蛋白偶联的, 10"	P2RY10	3.27	1E-14
225792_at	Hook 同源物 1 (果蝇)	HOOK1	3.24	4E-16
234383_x_at	NA	NA	3.23	2E-12
205903_s_at	"中/小电导钙激活钾通道, 亚家族 N, 成员 3"	KCNN3	3.22	2E-08
240070_at	假设蛋白质 FLJ39873	FLJ39873	3.21	9E-13
1555342_a_at	unc-5 同源物 C (秀丽隐杆线虫 (C. elegans) )	UNC5C	3.20	8E-15
206121_at	腺苷单磷酸脱氨酶 1 (同种型 M)	AMPD1	3.20	1E-12
229629_at	转录的基因座	NA	3.17	4E-12
223246_s_at	精子细胞核周 RNA 结合蛋白	STRBP	3.15	2E-11

[0335]

242458_at	Ral GEF 及 PH 结构域和 SH3 结合基序 2	RALGPS2	3.14	5E-13
240098_at	RAP1 相互作用因子同源物 ( 酵母 )	RIF1	3.12	5E-10
210448_s_at	"嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道, 5"	P2RX5	3.06	9E-12
204891_s_at	淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶	LCK	3.03	2E-09
240265_at	TRAF3-相互作用 Jun N 末端激酶 ( JNK ) -活化调节物	T3JAM	3.01	9E-10
228705_at	Calpain 12	CAPN12	2.99	2E-09
215243_s_at	"间隙连接蛋白, $\beta$ 3, 31kDa ( 连接蛋白 31 ) "	GJB3	2.99	1E-13
207237_at	"钾电压门控通道, shaker 相关亚家族, 成员 3"	KCNA3	2.98	8E-11
228897_at	"Derl1 样结构域家族, 成员 3"	DERL3	2.95	2E-16
213888_s_at	TRAF3-相互作用 Jun N 末端激酶 ( JNK ) -活化调节物	T3JAM	2.90	1E-13
243969_at	"溶质载体家族 24 ( 钠/钾/钙交换因子 ), 成员 4"	SLC24A4	2.90	3E-10
209602_s_at	GATA 结合蛋白 3	GATA3	2.89	9E-08
206398_s_at	CD19 抗原	CD19	2.87	3E-16
220169_at	假定蛋白质 FLJ23235	FLJ23235	2.86	9E-14
237251_at	假定蛋白质 FLJ32884	FLJ32884	2.85	2E-08
223751_x_at	toll 样受体 10	TLR10	2.83	1E-14
235165_at	par-6 分配缺陷 6 同源物 $\beta$ ( 秀丽隐杆线虫 )	PARD6B	2.83	8E-08
2227134_at	突触结合蛋白样 1	SYTL1	2.82	2E-20
208553_at	"组蛋白 1, H1e"	HIST1H1E	2.82	9E-05
206780_at	"谷氨酰脱羧酶 2 ( 胰岛和脑, 65kDa ) "	GAD2	2.82	2E-05
206048_at	锌指蛋白质 339	ZNF339	2.82	1E-08
200670_at	X-box 结合蛋白 1	XBP1	2.81	7E-22
220507_s_at	"脲基丙酸酶, $\beta$ "	UPBP1	2.81	5E-13
231124_x_at	淋巴细胞抗原 9	LY9	2.81	6E-13
209829_at	染色体 6 开放读码框 32	C6orf32	2.80	1E-08

[0336]

224102_at	"嘌呤能受体 P2Y, G 蛋白偶联的, 12"	P2RY12	2.80	2E-05
222067_x_at	"组蛋白 1, H2bd"	HIST1H2BD	2.78	8E-15
233500_x_at	"C型凝集素超家族 2, 成员 D"	CLEC2D	2.77	5E-08
1561820_at	"钠通道, 电压门控, VIII型, $\alpha$ "	SCN8A	2.76	6E-15
241914_s_at	假定蛋白质 LOC123876   生物异源物质/中链脂肪酸:CoA 连接酶	LOC123876   HXMA	2.76	5E-13
219014_at	胎盘特异性 8	PLAC8	2.76	2E-11
228167_at	kelch 样 6 (果蝇)	KLHL6	2.75	2E-19
206896_s_at	"鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白), $\gamma 7$ "	GNG7	2.74	4E-16
216277_at	BUB1 不受苯并咪唑抑制的出芽 1 同源物 (酵母)	BUB1	2.74	1E-12
228258_at	FLJ00332 蛋白质	FLJ00332	2.72	2E-11
1553237_x_at	"原钙粘蛋白 $\alpha$ 亚家族 C, 1"	PCDHAC1	2.72	4E-10
	"杀伤细胞凝集素样受体亚家族 B, 成员 1   杀伤细胞凝集素样受体亚家族 B, 成员 1"	KLRB1	2.71	4E-12
214470_at	睾丸特异性蛋白酶 50	TSP50	2.71	1E-07
220126_at	选择素 L (淋巴细胞粘附分子 1)	SELL	2.70	1E-09
204563_at	"CDNA FLJ34490 fis, 克隆 HLUNG2004707"	NA	2.67	4E-13
1560219_at	含杆状病毒 IAP 重复 3	BIRC3	2.67	1E-10
210538_s_at	假定蛋白质 FLJ22761	FLJ22761	2.66	2E-10
237323_at	细胞间粘附分子 3	ICAM3	2.65	3E-17
204949_at	KIAA0746 蛋白质	KIAA0746	2.65	3E-18
212314_at	假定蛋白质 MGC13168   假定蛋白质 MGC13168	MGC13168	2.65	1E-10
224520_s_at	假定蛋白质 LOC92558	LOC92558	2.65	1E-09
228320_x_at	B 淋巴样酪氨酸激酶	BLK	2.64	2E-08
206255_at	染色体 6 开放读码框 190	C6orf190	2.64	2E-09
1558972_s_at				

[0337]

1555086_at	信号转导和转录激活物 5B	STAT5B	2.63	9E-08
237159_x_at	"转录的基因座, 弱类似于 XP_517655.1 类似于 KIAA0825 蛋白质[黑猩猩]"	NA	2.62	2E-08
206337_at	趋化因子 (C-C 基序) 受体 7   趋化因子 (C-C 基序) 受体 7	CCR7	2.62	5E-11
1552596_at	生长停滞特异 2 样 2	GAS2L2	2.61	2E-12
230011_at	类似于小鼠减数分裂缺陷 1 基因	MGC40042	2.60	9E-17
226452_at	"丙酮酸脱氢酶激酶, 同工酶 1"	PDK1	2.59	7E-16
229686_at	"嘌呤能受体 P2Y, G 蛋白偶联的, 8"	P2RY8	2.59	6E-19
214540_at	"组蛋白 1, H2bo"	HIST1H2B0	2.58	4E-09
205890_s_at	泛素 D	UBD	2.58	2E-07
223299_at	SEC11 样 3 (酿酒酵母)	SEC11L3	2.58	3E-16
23908_at	转录的基因座	NA	2.58	2E-10
1552940_at	推定膜蛋白质 HE9	HE9	2.58	2E-06
230863_at	低密度脂蛋白相关蛋白质 2	LRP2	2.58	2E-06
1563290_at	"动力蛋白, 轴丝, 重链多肽 3"	DNAH3	2.57	7E-11
213915_at	天然杀伤细胞组 7 序列	NKG7	2.55	7E-09
208515_at	"组蛋白 1, H2bm"	HIST1H2BM	2.55	3E-10
209813_x_at	T 细胞受体 γ 可变 9   T 细胞受体 γ 可变 9   TCR γ 可变读码框蛋白质   TCR γ 可变读码框蛋白质	TRGV9   TARP	2.55	2E-12
219551_at	ELI 相关因子 2	EAF2	2.54	2E-18
216901_s_at	"锌指蛋白质, 亚家族 1A, 1 (Ikaros) "	ZNFN1A1	2.54	3E-07
1554069_at	EPH 受体 A8	EPHA8	2.53	7E-07
237230_at	糖蛋白激素 α 2	GPHA2	2.53	1E-05
1558971_at	染色体 6 开放读码框 190	C6orf190	2.52	3E-12

[0338]

232352_at	"ISL2 转录因子, LIM/同源域, ( islet-2 )"	ISL2	2.52	9E-07
214032_at	ζ-链 ( TCR ) 相关蛋白激酶 70kDa	ZAP70	2.51	2E-09
1565836_at	NA	NA	2.48	1E-10
231746_at	Mix1 同源异形盒样 1 ( 非洲爪蟾 ( Xenopus laevis ) )	MIXL1	2.48	2E-11
241860_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 17b ( 凋亡诱导的 )	STK17B	2.48	4E-11
221271_at	白细胞介素 21	IL21	2.47	2E-07
244780_at	鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 2	SGPP2	2.46	1E-06
231021_at	"溶质载体家族 6 ( 神经递质转运蛋白 ) , 成员 19"	SLC6A19	2.46	2E-08
1554240_a_at	"整联蛋白, αL ( 抗原 CD11A ( p180 ) , 淋巴细胞功能相关抗原 1; α多肽 )"	ITGAL	2.45	4E-12
1555687_a_at	"C型凝集素结构域家族 4, 成员 C"	CLEC4C	2.44	4E-09
217073_x_at	载脂蛋白 A-1	APOA1	2.43	7E-05
243797_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 17b ( 凋亡诱导的 )	STK17B	2.42	2E-11
215960_at	"溶质载体家族 5 ( 低亲和力葡萄糖协同转运蛋白 ) , 成员 4"	SLC5A4	2.42	2E-07
204536_s_at	NA	NA	2.42	2E-07
1553279_at	嗜乳脂蛋白样 9	BTNL9	2.41	2E-05
1553856_s_at	"嘌呤能受体 P2Y, G 蛋白偶联的, 10"	P2RY10	2.40	6E-14
236341_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	2.40	7E-09
211181_x_at	Runt 相关 转录因子 1 ( 急性髓性白血病 1; aml1 癌基因 )	RUNX1	2.39	3E-08
213534_s_at	含 PAS 结构域丝氨酸/苏氨酸激酶	PASK	2.39	2E-11
208546_x_at	"组蛋白 1, H2bh"	HIST1H2BH	2.38	6E-07
222897_s_at	锌指蛋白质 64 同源物 ( 小鼠 )	ZFP64	2.38	3E-09
235372_at	在 B 细胞中表达的 Fc 受体同源物	FREB	2.37	9E-16

[0339]

224538_s_at	par-6 分配缺陷 6 同源物 γ ( 秀丽隐杆线虫 )   par-6 分配缺陷 6 同源物 γ ( 秀丽隐杆线虫 )	PARD6G	2.37	6E-12
205804_s_at	TRAF3-相互作用 Jun N 末端激酶 ( JNK ) - 活化调节物	T3JAM	2.37	1E-09
229360_at	Hairy-wing 阻遏因子同源物 2 ( 果蝇 )	SUHW2	2.36	3E-11
1554343_a_at	BCR 下游信号传导 1	BRDG1	2.36	1E-10
1552386_at	假定蛋白质 FLJ33641	FLJ33641	2.36	6E-10
237162_at	锚蛋白重复序列结构域 15	ANKRD15	2.35	1E-05
1552839_at	染色体 14 开放读码框 54	C14orf54	2.35	5E-07
221331_x_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	2.34	8E-11
233252_s_at	精子细胞核周 RNA 结合蛋白	STRBP	2.34	3E-18
210769_at	环核苷酸门控通道 $\beta$ 1	CNGB1	2.33	2E-07
204470_at	"趋化因子 ( C-X-C 基序 ) 配体 1 ( 黑素瘤生长刺激活性, $\alpha$ )"	CXCL1	2.33	2E-06
204475_at	基质金属蛋白酶 1 ( 间质胶原酶 )	MMP1	2.33	8E-06
205884_at	"整联蛋白, $\alpha$ 4 ( 抗原 CD49D, VLA-4 受体的 $\alpha$ 4 亚基 )"	ITGA4	2.31	9E-11
223953_s_at	含锌指和 BTB 结构域 37	ZBTB37	2.30	3E-05
207635_s_at	"电压门控钾通道, 亚家族 H ( eag 有关 ), 成员 1"	KCNH1	2.30	1E-06
1553890_s_at	假定蛋白质 BC018697	LOC126147	2.30	6E-12
211469_s_at	趋化因子 ( C-X-C 基序 ) 受体 6	CXCR6	2.29	6E-09
220286_at	假定蛋白质 FLJ20313	FLJ20313	2.29	2E-05
204890_s_at	淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶	LCK	2.29	2E-09
228298_at	假定蛋白质 MGC16044	MGC16044	2.29	2E-17
216920_s_at	T 细胞受体 $\gamma$ 可变 9   TCR $\gamma$ 可变读码框蛋白质	TRGV9   TARP	2.29	1E-16
214595_at	"电压门控钾通道, 亚家族 G, 成员 1"	KCNG1	2.28	5E-07

[0340]

228236_at	染色体 20 开放读码框 54	C20orf54	2.28	3E-07
221690_s_at	"NACHT, 含富亮氨酸重复和 PYD 2"	NALP2	2.28	1E-12
208523_x_at	"组蛋白 1, H2bi"	HIST1H2B1	2.27	1E-05
221442_at	黑皮质素 3 受体	MC3R	2.26	4E-13
233504_at	染色体 9 开放读码框 84	C9orf84	2.26	4E-05
1553675_at	驱动蛋白样 8	KNSL8	2.26	3E-07
205309_at	"鞘磷脂磷酸二酯酶, 酸样 3B"	SMPDL3B	2.25	1E-10
211339_s_at	IL2-诱导性 T 细胞激酶	ITK	2.25	1E-08
206367_at	肾素	REN	2.25	2E-07
244033_at	NA	NA	2.25	3E-18
232635_at	染色体 14 开放读码框 145	C14orf145	2.24	1E-14
227353_at	疣状表皮发育不良 2	EVER2	2.24	3E-12
1552806_a_at	唾液酸结合 Ig 样凝集素 10	SIGLEC10	2.23	1E-06
33304_at	干扰素刺激基因 20kDa	ISG20	2.23	7E-14
206369_s_at	"磷酸肌醇-3-激酶, 催化性, γ 多肽"	PIK3CG	2.22	3E-06
238629_x_at	NA	NA	2.22	4E-06
205254_x_at	"转录因子 7 (T 细胞特异性, HMG-盒) "	TCF7	2.22	4E-10
1553804_a_at	假定蛋白质 FLJ25414	FLJ25414	2.21	4E-11
204118_at	CD48 抗原 (B 细胞膜蛋白质)   CD48 抗原 (B 细胞膜蛋白质)	CD48	2.20	3E-15
211885_x_at	"岩藻糖基转移酶 6 (α (1,3) 岩藻糖基转移酶) "	FUT6	2.20	3E-07
1569980_x_at	GLI-Kruppel 家族成员 HKR1	HKR1	2.20	3E-05
1552682_a_at	AF15q14 蛋白质	AF15Q14	2.20	2E-07
215806_x_at	T 细胞受体 γ 可变 9   TCR γ 可变读码框蛋白质	TRGV9   TARP	2.20	8E-15
223903_at	toll 样受体 9	TLR9	2.20	5E-16

[0341]

206785_s_at	"杀伤细胞凝集素样受体亚家族 C, 成员 1   杀伤细胞凝集素样受体亚家族 C, 成员 2"	KLRC1   KLRC2	2.20	4E-11
217552_x_at	"补体组分 (3b/4b) 受体 1, 包括 Knops 血型系统"	CRI	2.20	1E-07
216945_x_at	含 PAS 结构域丝氨酸/苏氨酸激酶	PASK	2.19	2E-10
211182_x_at	Runt 相关 转录因子 1 (急性髓性白血病 1; aml1 痢基因)	RUNX1	2.19	2E-07
1556149_at	软腭-心-面综合征中的 armadillo 重复基因缺失	ARVCF	2.19	9E-13
210265_x_at	NA	NA	2.19	1E-05
227182_at	含 sushi 结构域 3	SUSD3	2.18	1E-09
228795_at	"蛋白质激酶 C, $\beta$ 1"	PRKCB1	2.18	4E-08
1570200_at	解旋酶 (DNA) B	HELB	2.17	8E-07
206324_s_at	死亡-相关蛋白质激酶 2	DAPK2	2.17	3E-09
236554_x_at	疣状表皮发育不良 2	EVER2	2.16	3E-13
233094_at	"泛素-缀合酶 E2D 1 (UBC4/5 同源物, 酵母)"	UBE2D1	2.16	5E-07
228865_at	特异雄激素-调节的蛋白质	SARG	2.16	7E-08
225619_at	假定蛋白质 FLJ30046	FLJ30046	2.15	9E-10
210031_at	"CD3Z 抗原, $\zeta$ 多肽 (Tit3 复合物)"	CD3Z	2.15	2E-11
205885_s_at	"整联蛋白, $\alpha$ 4 (抗原 CD49D, VLA-4 受体的 $\alpha$ 4 亚基)"	ITGA4	2.15	1E-09
219852_s_at	假定蛋白质 FLJ13941	FLJ13941	2.15	7E-07
209398_at	"组蛋白 1, H1c"	HIST1H1C	2.15	1E-11
209353_s_at	假定蛋白质 MGC16664	MGC16664	2.14	4E-06
228360_at	假定蛋白质 LOC130576	LOC130576	2.14	8E-09
215925_s_at	CD72 抗原	CD72	2.14	2E-09
207849_at	白细胞介素 2	IL2	2.14	6E-05

[0342]

213475_s_at	"整联蛋白, $\alpha$ L ( 抗原 CD11A ( p180 ) , 淋巴细胞功能相关抗原 1; $\alpha$ 多肽 )"	ITGAL	2.14	6E-10
227641_at	F-盒和富亮氨酸重复蛋白 16	FBXL16	2.14	6E-15
236995_x_at	转录因子 EC	TFEC	2.13	4E-10
1553057_at	"丝氨酸 ( 或半胱氨酸 ) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 B ( 卵白蛋白 ), 成员 12"	SERPINB12	2.13	1E-07
208574_at	SRY ( 性别决定区 Y ) -盒 14	SOX14	2.13	2E-06
214567_s_at	趋化因子 (C 基序) 配体 1   趋化因子 (C 基序) 配体 2	XCL1   XCL2	2.12	7E-06
238531_x_at	NA	NA	2.12	5E-08
231966_at	"蛋白质磷酸酶 1, 调节性 ( 抑制剂 ) 亚基 9A"	PPP1R9A	2.12	1E-05
244578_at	淋巴细胞质蛋白 2 ( 含 SH2 结构域白细胞蛋白 76kDa )	LCP2	2.12	6E-06
244781_x_at	含 IBR 结构域 2	IBRDC2	2.12	6E-06
223709_s_at	"无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 10A"	WNT10A	2.12	7E-14
236655_at	肿瘤蛋白质 D52	TPD52	2.11	4E-11
211232_x_at	胰高血糖素样肽 1 受体	GLP1R	2.11	2E-08
207226_at	"组蛋白 1, H2bn"	HIST1H2BN	2.11	7E-05
204852_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 非受体型 7"	PTPN7	2.11	7E-10
206437_at	"内皮分化, G 蛋白偶联受体 6"	EDG6	2.11	3E-09
1552552_s_at	"C 型凝集素结构域家族 4, 成员 C"	CLEC4C	2.10	2E-11
1560225_at	"智人, 克隆 IMAGE:5244076, mRNA"	NA	2.10	9E-08
231776_at	comesodermin 同源物 ( 非洲爪蟾 )	EOMES	2.09	2E-08
212316_at	核孔蛋白 210kDa	NUP210	2.09	8E-15
206244_at	"补体组分 (3b/4b) 受体 1, 包括 Knops 血型系统"	CRI	2.09	8E-08
209695_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶 IV A 型, 成员 3"	PTP4A3	2.09	2E-08

[0343]

224273_at	染色体 3 开放读码框 20	C3orf20	2.09	1E-11
201287_s_at	多配体蛋白聚糖 1	SDC1	2.08	2E-09
240254_at	TRAF2 和 NCK 相互作用激酶	TNIK	2.08	2E-08
209603_at	GATA 结合蛋白 3	GATA3	2.08	6E-05
222859_s_at	磷酸酪氨酸和 3-磷酸肌醇的双重衔接子	DAPP1	2.07	6E-12
1552807_a_at	唾液酸结合 Ig 样凝集素 10	SIGLEC10	2.06	1E-05
1553132_a_at	含膜靶向 (串联) C2 结构域 1	MTAC2D1	2.06	3E-08
208060_at	配对盒基因 7	PAX7	2.06	7E-07
223732_at	"溶质载体家族 23 (核碱基转运蛋白)，成员 1"	SLC23A1	2.06	2E-06
235229_at	"预测的：智人 类似于嗅感受蛋白 212 (LOC442197)，mRNA"	NA	2.05	4E-05
210313_at	"白细胞免疫球蛋白样受体，亚家族 A (无 TM 结构域)，成员 4"	ILT7	2.05	2E-06
206761_at	CD96 抗原	CD96	2.05	3E-13
241871_at	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV	CAMK4	2.05	5E-08
214157_at	GNAS 复合物基因座	GNAS	2.05	4E-17
41577_at	"蛋白质磷酸酶 1，调节性 (抑制剂) 亚基 16B"	PPP1R16B	2.05	3E-09
236852_at	NA	NA	2.03	7E-06
207651_at	G 蛋白偶联受体 171	GPR171	2.03	4E-06
212315_s_at	核孔蛋白 210kDa	NUP210	2.03	1E-12
219812_at	基质抗原 3	STAG3	2.03	3E-12
207655_s_at	B 细胞连接蛋白	BLNK	2.02	2E-17
206574_s_at	"蛋白质磷酸酶 IV A 型，成员 3"	PTP4A3	2.02	1E-08
206534_at	"谷氨酸受体，离子型，N-甲基 D-天冬氨酸 2A"	GRIN2A	2.02	4E-07
211384_s_at	"钙敏感受体 (低钙尿高钙血症 1, 严重新生儿甲状旁	CASR	2.02	1E-06

[0344]

226659_at	腺功能亢进 )"						
224289_s_at	在 FDCP 中差异表达的基因 6 同源物 ( 小鼠 )	DEF6	2.02	2E-13			
	FKSG83	FKSG83	2.01	5E-05			
208401_s_at	胰高血糖素样肽 1 受体	GLP1R	2.01	5E-05			
208888_s_at	核受体共阻遏物 2	NCOR2	2.01	3E-05			
206897_at	"P 抗原家族, 成员 1 ( 前列腺相关 )"	PAGE1	2.01	2E-08			
206978_at	"P 抗原家族, 成员 1 ( 前列腺相关 )"	CCR2	2.01	3E-10			
205828_at	趋化因子 (C-C 基序 ) 受体 2   趋化因子 (C-C 基序 ) 受体 2	MMP3	2.00	2E-06			
206449_s_at	"基质金属蛋白酶 3 ( 溶基质蛋白酶 1, 明胶酶原 )"	MASP1	2.00	7E-10			
217489_s_at	甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶 1 ( Ra- 反应因子的 C4/C2 活化 组分 )	IL6R	1.99	2E-09			
215509_s_at	白细胞介素 6 受体	BUB1	1.99	7E-06			
220279_at	BUB1 不受苯并咪唑抑制的出芽 1 同源物 ( 酵母 )	TRIM17	1.99	4E-05			
207902_at	含三联基序 17	IL5RA	1.99	2E-09			
242375_x_at	"白细胞介素 5 受体, $\alpha$ "	NA	1.98	7E-06			
1561336_at	NA	DNASE1L3	1.98	2E-07			
1564713_a_at	脱氧核糖核酸酶 1 样 3	FOXN4	1.98	3E-15			
235522_at	Forkhead 框 N4	NA	1.98	9E-12			
202064_s_at	NA	SEL1L	1.98	5E-10			
1560397_s_at	lin-12 样的 sel-1 阻遏物 ( 秀丽隐杆线虫 )	KLHL6	1.97	8E-07			
203399_x_at	kelch 样 6 ( 果蝇 )	PSC3	1.97	8E-05			
234362_s_at	妊娠特异性 $\beta$ -1- 糖蛋白 3	CTLA4	1.97	3E-12			
236454_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	NA	1.97	1E-06			
214446_at	NA	ELI2	1.97	4E-05			

[0345]

207634_at	程序性细胞死亡 1	PDCD1	1.97	2E-07
206828_at	TXK 酪氨酸激酶	TXK	1.97	3E-07
1559051_s_at	染色体 6 开放读码框 150	C6orf150	1.96	5E-11
223536_at	含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域 2	PSD2	1.96	3E-10
229526_at	水通道蛋白 11	AQP11	1.96	1E-05
206366_x_at	趋化因子 (C 基序 ) 配体 2	XCL2	1.96	7E-05
229065_at	"溶质载体家族 35, 成员 F3"	SLC35F3	1.95	3E-07
1553486_a_at	假定蛋白质 FLJ39647	FLJ39647	1.95	8E-05
204769_s_at	"转运蛋白 2, ATP 结合盒, 亚家族 B (MDR/TAP ) "	TAP2	1.95	3E-06
211670_x_at	"滑膜肉瘤, X 断裂点 3   滑膜肉瘤, X 断裂点 3"	SSX3	1.95	2E-05
1553176_at	含 SH2 结构域分子 EAT2	EAT2	1.95	4E-08
206800_at	"5,10-二甲基四氢叶酸还原酶 (NADPH) "	MTHFR	1.95	2E-11
220563_s_at	SH3 和多重锚蛋白重复序列结构域 1	SHANK1	1.94	2E-06
244195_at	Tubby 样蛋白质 4	TULP4	1.94	8E-05
1556653_at	假定蛋白质 FLJ25415	FLJ25415	1.94	9E-07
228427_at	F-盒蛋白质 16	FBXO16	1.94	3E-09
235116_at	TNF 受体相关因子 1	TRAF1	1.93	1E-10
226226_at	跨膜蛋白质 45B	TMEM45B	1.93	6E-06
1559474_at	主动脉优先表达的蛋白质 1	APEG1	1.93	3E-09
1559438_at	染色体 21 开放读码框 58	C21orf58	1.93	8E-06
1568822_at	GTP 结合蛋白 5 (推定的)	GTPBP5	1.93	7E-06
235117_at	类似于 RIKEN cDNA 2510006C20 基因	LOC494143	1.92	3E-13
208490_x_at	"组蛋白 1, H2bf"	HIST1H2BF	1.92	1E-12
1552787_at	解旋酶 (DNA) B	HELB	1.92	1E-11
214481_at	"组蛋白 1, H2am"	HIST1H2AM	1.92	9E-05

[0346]

1554050_at	"鞘磷脂酶酸二酯酶, 酸样 3B"	SMPDL3B	1.92	3E-15
240997_at	假设蛋白质 LOC131873	LOC131873	1.92	1E-07
220132_s_at	"C型凝集素超家族 2, 成员 D"	CLEC2D	1.92	4E-09
241723_at	含 IQ 基序 GTP 酶活化蛋白 2	IQGAP2	1.92	8E-05
215551_at	雌激素受体 1	ESR1	1.92	8E-06
215071_s_at	NA	NA	1.92	2E-08
213820_s_at	含 START 结构域 5	STARD5	1.92	1E-05
218614_at	假定蛋白质 FLJ10652	FLJ10652	1.91	1E-13
219144_at	假定蛋白质 MGCI136	MGC1136	1.91	1E-05
220030_at	丝氨酸/苏氨酸酪氨酸激酶 1	STYK1	1.91	4E-06
243981_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 4	STK4	1.91	8E-10
1557720_s_at	肌球蛋白重链 Myr 8	MYR8	1.91	4E-07
	类似于 RIKEN cDNA A630077B13 基因; RIKEN cDNA			
229391_s_at	2810048G17	LOC441168	1.91	2E-05
227346_at	"锌指蛋白质, 亚家族 1A, 1 (Ikaros)"	ZNFXN1A1	1.90	6E-11
1553641_a_at	"睾丸特异, 13"	TSGA13	1.90	1E-05
226150_at	HTPAP 蛋白质	HTPAP	1.90	3E-15
220144_s_at	锚蛋白重复序列结构域 5	ANKRD5	1.90	1E-06
207770_x_at	线毛膜生长催乳素 2	CSH2	1.90	1E-05
202063_s_at	lin-12 样的 sel-1 阻遏物 (秀丽隐杆线虫)	SEL1L	1.90	5E-15
209083_at	"coronin, 肌动蛋白结合蛋白, 1A"	CORO1A	1.89	1E-07
221023_s_at	"电压门控钾通道, 亚家族 H (cag 有关), 成员 6   电压门控钾通道, 亚家族 H (cag 有关), 成员 6"	KCNH6	1.89	2E-08
234037_s_at	假设蛋白质 FLJ11996	FLJ11996	1.89	2E-06
214617_at	穿孔蛋白 1 (成孔蛋白)   穿孔蛋白 1 (成孔蛋白)	PRF1	1.89	7E-11

[0347]

		质)					
231338_at		睾丸中的核蛋白		NUT	1.89	7E-06	
222782_s_at		GEM 相互作用蛋白质		GMIP	1.89	5E-08	
205038_at		"锌指蛋白质, 亚家族 1A, 1 (Ikaros) "		ZNFXN1A1	1.89	8E-09	
216610_at		"溶质载体家族 6 ( 神经递质转运蛋白, 去甲肾上腺素 ), 成员 2"		SLC6A2	1.89	7E-05	
220428_at		"CD207 抗原, Langerin"		CD207	1.88	7E-11	
1559607_s_at		"鸟苷酸结合蛋白家族, 成员 6"		GBP6	1.88	1E-07	
217594_at		"锌指, 含 CCHC 结构域 11"		ZCCHC11	1.88	1E-11	
1553208_s_at		ADP-核糖基化因子样 10A		ARL10A	1.88	4E-05	
224551_s_at		"血影蛋白, $\beta$ , 非红细胞的 4   血影蛋白, $\beta$ , 非红细胞的 4"		SPTBN4	1.88	1E-05	
202062_s_at		lin-12 样的 sel-1 阻遏物 (秀丽隐杆线虫)		SEL1L	1.87	3E-14	
212699_at		分泌性载体膜蛋白 5		SCAMP5	1.87	5E-19	
208364_at		"多磷酸肌醇-4-磷酸酶, I 型, 107kDa"		INPP4A	1.87	3E-09	
215923_s_at		含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域 4		PSD4	1.87	3E-06	
242601_at		假定蛋白质 LOC253012		LOC253012	1.87	4E-05	
230050_at		含 BTB ( POZ ) 结构域 14A		BTBD14A	1.87	2E-08	
223634_at		"RASD 家族, 成员 2"		RASD2	1.87	6E-09	
215085_x_at		在肺和食管癌中缺失的 1		DLEC1	1.87	1E-15	
242242_at		泛素特异性蛋白酶 6 ( Trc-2 基因 )		USP6	1.87	4E-14	
244029_at		Copine V		CPNE5	1.87	3E-14	
238567_at		鞘氨醇-1-磷酸磷酸酶 2		SGPP2	1.86	4E-06	
208273_at		NA		NA	1.86	4E-06	
208604_s_at		同源异形盒 A3   同源异形盒 A3		HOXA3	1.86	1E-09	

[0348]

219976_at	hook 同源物 1 (果蝇)	HOOK1	1.86	1E-05
203397_s_at	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 3 (GalNAc-T3)	GALNT3	1.86	6E-08
1564237_at	"cDNA FLJ23858 fis, 克隆 LNG07565"	NA	1.86	3E-05
210140_at	半胱氨酸蛋白酶抑制剂 F (leukocystatin)	CST7	1.86	2E-06
1555834_at	泛素羧基端酯酶 L1 (泛素巯基酯酶)	UCHL1	1.86	1E-05
221377_s_at	重组结合蛋白 hairless 目的物 (果蝇) 样	RBPSUHL	1.85	1E-07
208536_s_at	BCL2 样 11 (凋亡促进剂)	BCL2L11	1.85	9E-06
1552701_a_at	仅 CARD 蛋白质	COP1	1.85	1E-10
1553387_at	"共济失调毛细血管扩张症突变的 (包括互补群 A、C 和 D)"	ATM	1.85	8E-10
208488_s_at	"补体组分 (3b/4b) 受体 1, 包括 Knops 血型系统"	CR1	1.85	3E-09
220883_at	NA	NA	1.85	7E-07
1555275_a_at	kelch 样 6 (果蝇)	KLHL6	1.84	9E-12
207681_at	趋化因子 (C-X-C 基序) 受体 3	CXCR3	1.84	3E-11
1553857_at	假定蛋白质 FLJ37794	FLJ37794	1.84	5E-07
207238_s_at	"蛋白质氨酸磷酸酶, 受体型, C"	PTPRC	1.84	1E-07
1554601_at	T 细胞淋巴瘤断裂点相关靶 1	TCBA1	1.84	2E-05
1556849_at	环指蛋白质 38	RNF38	1.84	3E-07
213416_at	NA	NA	1.84	6E-10
1552497_a_at	SLAM 家族成员 6	SLAMF6	1.84	1E-14
1555120_at	CD96 抗原	CD96	1.84	4E-09
236838_at	由 BC019717 支持的假设基因	LOC440360	1.84	3E-07
236337_at	假定蛋白质 LOC221711	LOC221711	1.84	2E-06
220384_at	含硫氧还蛋白结构域 3 (精子)	TXNDC3	1.84	3E-08

[0349]

201004_at	"信号序列受体, $\delta$ (易位子-相关蛋白质 $\delta$ )"	SSR4	1.84	8E-15
239588_s_at	假设蛋白质 FLJ20315	FLJ20315	1.83	2E-08
211532_x_at	"杀伤细胞免疫球蛋白样受体, 2 个结构域, 短的细胞质尾部, 2"	KIR2DS2	1.83	4E-05
210708_x_at	"caspase10, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶"	CASP10	1.83	1E-08
241328_at	"锌指, 基质蛋白 1型"	ZMAT1	1.83	1E-05
228377_at	kelch 样 14 (果蝇)	KLHL14	1.82	1E-08
213920_at	cut 样 2 (果蝇)	CUTL2	1.81	4E-06
214907_at	癌胚抗原有关的细胞粘附分子	R29124_1	1.81	1E-12
1555981_at	假定蛋白质 DKFZp762C2414	DKFZp762C2414	1.81	4E-19
1555662_s_at	D-氨基酸氧化酶激活物	DAOA	1.81	3E-09
241927_x_at	NA	NA	1.81	4E-08
1558698_at	锌指蛋白质 264	ZNF264	1.81	4E-06
203331_s_at	NA	NA	1.81	4E-07
38149_at	NA	NA	1.81	1E-15
221441_at	goosecoid 样	GSCL	1.81	2E-05
215586_at	"蛋白质磷酸酶 3 (以前的 2B) , 催化亚基, $\beta$ 同种型 (钙依赖磷酸酶 A $\beta$ )"	PPP3CB	1.81	1E-07
226099_at	"延伸因子, RNA 聚合酶 II, 2"	ELL2	1.81	1E-08
206566_at	"溶质载体家族 7 (阳离子氨基酸转运蛋白, y <sup>+</sup> 系统) , 成员 1"	SLC7A1	1.80	2E-08
236134_at	WD-重复蛋白质	HAN11	1.80	1E-07
1556655_s_at	"cDNA FLJ38740 fis, 克隆 KIDNE2011782"	NA	1.80	2E-05
242752_at	MRNA (克隆 ICRFp50711077)	NA	1.80	4E-12
211620_x_at	Runt 相关转录因子 1 (急性髓性白血病 1; aml1 癌基	RUNX1	1.80	5E-10

[0350]

因 )   runt 相关转录因子 1 ( 急性髓性白血病 1; aml1 癌基因 )						
244313_at	转录的基因座	NA	1.80	8E-06		
212750_at	"蛋白质磷酸酶 1, 调节性 ( 抑制剂 ) 亚基 16B"	PPP1R16B	1.80	7E-08		
224285_at	G 蛋白偶联受体 174	GPR174	1.80	2E-07		
1554834_a_at	Ras 相关 ( RalGDS/AF-6 ) 结构域家族 5	RASSF5	1.79	1E-07		
231549_at	假定蛋白质 MGCG35194	MGCC35194	1.79	2E-05		
210712_at	乳酸脱氢酶 A 样 6B	LDHAL6B	1.79	1E-06		
219290_x_at	磷酸酪氨酸和 3- 磷酸肌醇的双重衔接子	DAPP1	1.79	3E-10		
215315_at	锌指蛋白质 549	ZNF549	1.79	5E-05		
242517_at	G 蛋白偶联受体 54	GPR54	1.79	8E-13		
224062_x_at	"肽类释放酶 4 ( prostase, 糜质基质、前列腺 ) "	KLK4	1.79	1E-05		
207686_s_at	" caspase 8, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 "	CASP8	1.79	5E-08		
231794_at	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4	CTLA4	1.79	7E-08		
1560686_at	" 整联蛋白, $\alpha$ D "	ITGAD	1.78	5E-11		
1562338_at	膜相关 RING-CH 蛋白质 1	MARCH-I	1.78	2E-05		
227690_at	" $\gamma$ - 氨基丁酸 ( GABA ) A 受体, $\beta$ 3 "	GABRB3	1.78	2E-05		
224360_s_at	神经元中的蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物 1   神经元中的蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物 1	PACSIN1	1.78	2E-05		
213834_at	IQ 基序和 Sec7 结构域 3	IQSEC3	1.78	2E-06		
205699_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶 6	MAP2K6	1.78	5E-08		
221558_s_at	淋巴样增强子结合因子 1	LEF1	1.78	2E-07		
235768_at	含 SH3 结构域环指蛋白 2	SH3RF2	1.77	3E-05		
224367_at	脑表达的 X 连锁 2   脑表达的 X 连锁 2	BEX2	1.77	6E-08		
220369_at	KIAA2010	KIAA2010	1.77	8E-06		

[0351]

224204_x_at	芳基烃受体核易位子样 2	ARNTL2	1.77	9E-07
209911_x_at	"组蛋白 1, H2bd"	HIST1H2BD	1.77	3E-13
211085_s_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 4   丝氨酸/苏氨酸激酶 4	STK4	1.77	3E-12
215332_s_at	"CD8 抗原, β 多肽 1 (p37) "	CD8B1	1.77	7E-05
222927_s_at	"凝集素, 甘露糖结合, 1 样"	LMAN1L	1.77	3E-05
206316_s_at	着丝粒相关 1	KNTC1	1.77	7E-14
1555638_a_at	"SAM 结构域, SH3 结构域和核定位信号, 1"	SAMSN1	1.77	1E-11
232372_at	Tubby 样蛋白质 4	TULP4	1.77	2E-06
211003_x_at	"转谷氨酰胺酶 2 (C 多肽, 蛋白质-谷氨酰胺-γ-谷氨酰 转移酶 )"	TGM2	1.77	1E-06
214217_at	"谷氨酰受体, 代谢型 5"	GRM5	1.77	3E-06
221251_x_at	高迁移率组 AT-hook 1 样 4   高迁移率组 AT-hook 1 样 4	HMGA1L4	1.77	4E-06
222943_at	"葡萄糖苷酶, β, 酸性 3 (细胞质的 )"	GBA3	1.77	2E-09
235104_at	白细胞衍生的精氨酸氨肽酶	LRAP	1.77	1E-05
208261_x_at	"干扰素, α 10"	IFNA10	1.76	1E-06
204205_at	"载脂蛋白 B mRNA 编辑酶, 催化性多肽样 3G"	APOBEC3G	1.76	4E-09
1565483_at	"表皮生长因子受体 (成红细胞白血病病毒 (v-erb-b) 癌基因同源物, 鸽 )"	EGFR	1.76	8E-05
1557924_s_at	"碱性磷酸酶, 肝/骨/肾"	ALPL	1.76	2E-05
206999_at	"白细胞介素 12 受体, β2"	IL12RB2	1.76	1E-05
215573_at	过氧化氢酶	CAT	1.76	5E-08
208537_at	"内皮分化, 胆脂 G 蛋白偶联受体, 5"	EDG5	1.76	4E-08
214539_at	"丝氨酸 (或半胱氨酸) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 B (卵 白蛋白), 成员 10"	SERPINB10	1.76	1E-06
1569909_at	角蛋白 6L	KRT6L	1.75	3E-09

[0352]

206720_at	"甘露糖基 ( $\alpha$ -1,6- ) -糖蛋白 $\beta$ -1,6-N-乙酰-葡萄糖胺转移酶"	MGAT5	1.75	3E-05
241049_at	"谷氨酸受体, 代谢型 7"	GRM7	1.75	6E-09
1553552_at	痕量胺受体 5	TRARS	1.75	4E-07
222774_s_at	神经毡蛋白 ( NRP ) 和 tolloid ( TLL ) 样 2	NETO2	1.75	8E-06
217407_x_at	肽基脯氨酰异构酶 ( 亲环蛋白 ) 样 2	PPL12	1.75	2E-05
204935_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 非受体 2型"	PTPN2	1.75	7E-10
230717_at	脂筏蛋白 12	LCN12	1.75	1E-05
1565935_at	过早终止的 mRNA 衰变因子样	LOC91431	1.75	4E-05
1555048_a_at	染色体 21 开放读码框 29	C21orf29	1.75	7E-05
233362_at	锌指蛋白质 341	ZNF341	1.75	2E-06
227677_at	"Janus 激酶 3 ( 蛋白质酪氨酸激酶, 白细胞 ) "	JAK3	1.74	1E-08
1556282_at	FGFR1 痕基因配偶体 2	FGFR1OP2	1.74	3E-06
206901_at	假定蛋白质 MGC11271	MGC11271	1.74	5E-05
1562590_at	假定蛋白质 FLJ25756	FLJ25756	1.74	6E-06
220330_s_at	"SAM 结构域, SH3 结构域和核定位信号, 1"	SAMSN1	1.74	3E-12
1555277_a_at	"溶质载体家族 4, 碳酸氢钠协同转运蛋白, 成员 5"	SLC4A5	1.74	6E-06
1554300_a_at	假定蛋白质 LOC136306	LOC136306	1.74	5E-05
222257_s_at	血管紧张素 I 转化酶 ( 肽基二肽酶 A ) 2	ACE2	1.74	1E-05
1570516_s_at	"嗅感受蛋白, 家族 51, 亚家族 B, 成员 5"	OR51B5	1.74	5E-07
231332_at	假设蛋白质 LOC196394	LOC196394	1.73	6E-08
208259_x_at	"干扰素, $\alpha$ 7"	IFNA7	1.73	2E-06
211424_x_at	NA	NA	1.73	9E-06
205552_s_at	"2',5'-寡腺苷酸合酶 1, 40/46kDa"	OAS1	1.73	5E-05
204056_s_at	甲羟戊酸激酶 ( 甲羟戊酸尿症 )	MVK	1.73	2E-06

[0353]

232562_at	"cDNA FLJ1154 fs, 克隆 HEMBA1003037"	NA	1.73	3E-05
239419_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, A"	VPS16	1.73	1E-07
1552504_a_at	BR丝氨酸/苏氨酸激酶 1	BRSK1	1.73	4E-10
213472_at	异质性细胞核糖核蛋白 H1 (H)	HNRPH1	1.73	4E-06
207854_at	血型糖蛋白 E	GYPE	1.73	3E-06
224555_x_at	"白细胞介素 1 家族, 成员 7 (ξ)"	IL1F7	1.73	5E-09
215442_s_at	促甲状腺激素受体	TSHR	1.73	8E-05
206429_at	凝血因子 II (凝血酶) 受体样 1	F2RL1	1.73	4E-05
207441_at	领下腺雄激素调节蛋白质 3 同源物 B (小鼠)	SMR3B	1.73	4E-05
239646_at	KIAA1961 蛋白质	RAPGEF6	1.73	7E-07
1552506_at	crumbs 同源物 2 (果蝇)	CRB2	1.73	1E-05
219259_at	"sema 结构域, 免疫球蛋白结构域 (Ig), 跨膜结构域 (TM) 和短的胞质结构域, (semaphorin) 4A"	SEMA4A	1.73	8E-10
232722_at	核糖核酸酶 T2	RNASET2	1.73	4E-08
207957_s_at	"蛋白质激酶 C, β1"	PRKCB1	1.72	2E-05
1569830_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, C"	PTPRC	1.72	9E-06
1554208_at	类似于小鼠减数分裂缺陷 1 基因	MGC40042	1.72	2E-15
238474_at	核孔蛋白 43kDa	NUP43	1.72	3E-07
220315_at	"聚 (ADP-核糖) 聚合酶家族, 成员 11"	PARP11	1.72	9E-07
216407_at	Vac14 同源物 (酿酒酵母)	VAC14	1.72	1E-06
238853_at	神经胶质瘤扩增序列 64	NA	1.72	9E-06
211360_s_at	"肌醇 1,4,5-三磷酸受体, 2 型"	ITPR2	1.71	1E-08
1561578_s_at	类似于线粒体载体三重复 1	NA	1.71	4E-06
238699_s_at	钙/钙调蛋白依赖性丝氨酸蛋白激酶 (MAGUK 家族)	CASK	1.71	3E-06
235650_at	假定蛋白质 FLJ23834	FLJ23834	1.71	9E-09

[0354]

240703_s_at	hect ( 同源于 E6-AP (UBE3A) 纟基端 ) 结构域和 RCC1 ( CHC1 ) 样结构域 ( RLD ) 1	HERC1	1.71	4E-05
221696_s_at	丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶 1   丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激 酶 1	STYK1	1.71	3E-08
1552742_at	"电压门控钾通道, 亚家族 H ( eag 有关 ), 成员 8"	KCNH8	1.71	4E-05
223809_at	G 蛋白信号传导调节剂 18	RGS18	1.71	2E-11
241737_x_at	痘苗病毒有关激酶 1	VRK1	1.71	3E-07
242077_x_at	染色体 6 开放读码框 150	C6orf150	1.71	6E-09
221004_s_at	整合膜蛋白 2C   整合膜蛋白 2C	ITM2C	1.71	3E-06
1552343_s_at	磷酸二酯酶 7A	PDE7A	1.71	6E-07
1552801_at	calpain13	CAPN13	1.70	4E-06
206618_at	白细胞介素 18 受体 1	IL18R1	1.70	1E-04
205291_at	"白细胞介素 2 受体, $\beta$   白细胞介素 2 受体, $\beta$ "	IL2RB	1.70	1E-10
207976_at	kelch 样 18 ( 果蝇 )	KLHL18	1.70	7E-09
1556412_at	KIAA0478 基因产物	KIAA0478	1.70	1E-06
205269_at	淋巴细胞质蛋白 2 ( 含 SH2 结构域白细胞蛋白 76kDa )	LCP2	1.70	1E-09
205016_at	"转化生长因子, $\alpha$ "	TGFA	1.70	8E-09
1560803_at	"动力蛋白, 轴丝, 重链多肽 3"	DNAH3	1.70	1E-05
235061_at	蛋白质磷酸酶 1K ( 含 PP2C 结构域 )	PPM1K	1.70	3E-12
1552857_a_at	5-羟色胺 ( serotonin ) 受体 6	HTR6	1.70	2E-05
1563744_a_at	精神分裂症断裂基因 1	DISC1	1.69	4E-05
241357_at	细胞外信号调节激酶 8	ERK8	1.69	3E-06
237036_at	F-盒蛋白 10	FBXO10	1.69	4E-05
221293_s_at	在 FDCP 中差异表达的基因 6 同源物 ( 小鼠 )	DEF6	1.69	2E-10

[0355]

235169_at	F-盒蛋白质 27	FBXO27	1.69	2E-05
211207_s_at	酰基-CoA 合成酶长链家族成员 6	ACSL6	1.69	8E-06
1559425_at	"蛋白质激酶 C, η"	PRKCH	1.69	8E-07
205668_at	淋巴细胞抗原 75	LY75	1.69	1E-07
1566963_at	NA	NA	1.69	2E-05
208267_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 V, 成员 5"	TRPV5	1.69	2E-08
210670_at	胰腺多肽	PPY	1.69	3E-09
220422_at	泛素 3	UBQLN3	1.69	7E-09
1555671_at	"肌萎缩侧索硬化 2 (青少年) 染色体区, 候选基因 14"	ALS2CR14	1.69	9E-08
244692_at	假定蛋白质 FLJ39501	FLJ39501	1.69	8E-05
1559159_at	KIAA0582	KIAA0582	1.69	5E-10
209006_s_at	NPD014 蛋白质	NPD014	1.68	2E-08
219391_at	"3' (2'), 5'-二磷酸核苷酸酶 1"	BPNT1	1.68	6E-09
215470_at	"CDNA FLJ36630 fis, 克隆 TRACH2018278"	NA	1.68	2E-05
208481_at	含锚蛋白重复序列和 SOCS 盒 4	ASB4	1.68	2E-05
240770_at	假定蛋白质 LOC134285	LOC134285	1.68	5E-05
219285_s_at	ninein (GSK3B 相互作用蛋白质)	NIN	1.68	1E-05
227152_at	假定蛋白质 FLJ20696	FLJ20696	1.68	4E-12
211080_s_at	NIMA (从不在有丝分裂中基因 a) 有关激酶 2   NIMA (从不在有丝分裂中基因 a) 有关激酶 2	NEK2	1.68	2E-06
207735_at	环指蛋白质 125	RNF125	1.68	6E-10
228288_at	NA	NA	1.68	2E-07
223605_at	"溶质载体家族 25 (线粒体载体) , 成员 18"	SLC25A18	1.67	6E-06
230036_at	染色体 7 开放读码框 6	C7orf6	1.67	1E-10
1553177_at	含 SH2 结构域分子 EAT2	EAT2	1.67	9E-09

[0356]

237407_at	HS1 结合蛋白 3	FLJ14249	1.67	5E-05
207509_s_at	白细胞相关 Ig 样受体 2	LAIR2	1.67	7E-05
227811_at	"FGD1 家族, 成员 3"	FGD3	1.67	2E-09
240843_at	"蛋白质磷酸酶, 非受体 2 型"	PTPN2	1.67	6E-06
217495_x_at	"降钙素/降钙素有关多肽, $\alpha$ "	CALCA	1.67	1E-05
241988_x_at	Slingshot 同源物 2 (果蝇)	SSH2	1.67	2E-07
207162_s_at	"钙通道, 电压依赖性, L 型, $\alpha$ 1B 亚基"	CACNA1B	1.67	3E-09
220214_at	锌指蛋白 215	ZNF215	1.67	2E-05
1563590_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, E"	PTPRE	1.67	1E-06
207106_s_at	白细胞酪氨酸激酶	LTK	1.66	1E-07
207114_at	"淋巴细胞抗原 6 复合物, 基因座 G6C"	LY6G6C	1.66	1E-07
219734_at	"SID1 跨膜家族, 成员 1"	SIDT1	1.66	2E-10
205255_x_at	"转录因子 7 (T 细胞特异性, HMG- $\Box$ )"	TCF7	1.66	2E-08
206916_x_at	酪氨酸氨基转移酶	TAT	1.66	8E-06
222746_s_at	含 B- $\Box$ 和 SPRY 结构域	BSPRY	1.66	1E-13
220420_at	"凝集素, 甘露糖结合, 1 样"	LMAN1L	1.66	7E-06
234092_s_at	跨膜 6 超家族成员 2	TM6SF2	1.66	6E-08
222940_at	"磺基转移酶家族 1E, 雌激素优先, 成员 1"	SULT1E1	1.66	7E-05
226906_s_at	Rho GTP 酶活化蛋白 9	ARHGAP9	1.66	2E-09
224290_at	NA	NA	1.66	6E-06
219695_at	"鞘磷脂磷酸二酯酶 3, 中性膜 (中性鞘磷脂酶 II)"	SMPD3	1.66	3E-08
244011_at	蛋白质磷酸酶 1K (含 PP2C 结构域)	PPM1K	1.66	6E-10
227609_at	上皮基质相互作用 1 (乳腺)	EPST11	1.66	9E-07
1552703_s_at	"caspase1, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 (白细胞介素 1, $\beta$ , 转换酶)   仅 CARD 蛋白质"	CASP1   COP1	1.66	4E-12

[0357]

232383_at	转录因子 EC	TFEC	1.66	3E-07
1553823_a_at	受体转运蛋白质 1	RTP1	1.66	3E-05
221340_at	尾型同源异形盒转录因子 4	CDX4	1.65	7E-06
227344_at	"锌指蛋白质, 亚家族 1A, 1 (Ikaros) "	ZNFX1A1	1.65	2E-11
229312_s_at	G 激酶锚定蛋白质 1	GKAP1	1.65	2E-09
203148_s_at	含三联基序 14	TRIM14	1.65	4E-07
227552_at	septin 1	1-Sep	1.65	4E-08
227462_at	白细胞衍生的精氨酸氨肽酶	LRAP	1.65	2E-05
1553666_at	NY-REN-41 抗原	NY-REN-41	1.65	8E-05
239885_at	转录的基因座	NA	1.65	2E-09
235720_at	富半胱氨酸蛋白质 3	CRIP3	1.65	1E-05
208286_x_at	"POU 结构域, 5 型, 转录因子 1"	POU5F1	1.65	1E-07
213109_at	NA	NA	1.65	8E-11
205299_s_at	"嗜乳脂蛋白, 亚家族 2, 成员 A2"	BTN2A2	1.65	5E-10
236002_at	TAO 激酶 3	TAOK3	1.64	8E-09
1565818_s_at	"锌指蛋白质, 亚家族 1A, 1 (Ikaros) "	ZNFX1A1	1.64	1E-05
203110_at	PTK2B 蛋白质酪氨酸激酶 2 $\beta$	PTK2B	1.64	2E-08
207592_s_at	超极化激活环核苷酸门控钾通道 2	HCN2	1.64	3E-06
223746_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 4	STK4	1.64	9E-08
239438_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 6	RAPGEF6	1.64	6E-05
240189_at	转录的基因座	NA	1.64	9E-08
220440_at	"凝集素, 半乳糖苷结合, 可溶的, 13 (半乳糖凝集素 13) "	LGALS13	1.64	2E-05
205538_at	"coronin, 肌动蛋白结合蛋白, 2A"	CORO2A	1.64	1E-08
216997_x_at	"转导蛋白样 split 增强子 4 (E(spl)同源物, 果蝇) "	TLE4	1.64	5E-09

[0358]

236305_at	LOC317671	LOC317671	1.64	3E-09
209685_s_at	"蛋白质激酶 C, $\beta 1$ "	PRKCB1	1.64	5E-06
1564231_at	KIAA1374 蛋白质	KIAA1374	1.64	5E-10
236236_at	"cDNA FLJ30437 fis, 克隆 BRACE2009045"	NA	1.64	8E-05
206974_at	趋化因子 (C-X-C 基序) 受体 6	CXCR6	1.64	4E-07
242175_at	X 射线辐射抗性相关 1	XRR1	1.64	3E-05
207990_x_at	顶体泡蛋白质 1	ACRV1	1.64	8E-11
216377_x_at	"碱性磷酸酶, 胎盘样 2"	ALPPL2	1.63	2E-06
243410_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 非受体 2 型"	PTPN2	1.63	9E-08
214624_at	uroplakin 1A	UPK1A	1.63	1E-07
206248_at	"蛋白质激酶 C, $\epsilon$ "	PRKCE	1.63	4E-07
216112_at	蛋白质激酶 N2	PKN2	1.63	2E-06
	"杀伤细胞免疫球蛋白样受体, 2 个结构域, 短的细胞质尾部, 5"	KIR2DS5	1.63	2E-08
208203_x_at	蛋白质激酶 N2	PKN2	1.63	4E-08
210969_at	前 B 细胞白血病转录因子相互作用蛋白 1	PBXIP1	1.63	1E-07
207838_x_at	在染色体 4 (独特的) 234 表达序列上的 DNA 区段	D4S234E	1.63	8E-10
209569_x_at	ADP-核糖水解酶样 1	ADPRHL1	1.63	4E-06
238054_at	肿瘤蛋白质 p73 样	TP73L	1.63	6E-05
207382_at	"髓样/淋巴样或混合谱系白血病 (trithorax 同源物, 果蝇)"	MLL	1.63	3E-05
216624_s_at	转谷氨酰胺酶 4 (前列腺)	TGM4	1.63	8E-05
217566_s_at	G 蛋白偶联受体 160	GPR160	1.63	8E-09
223423_at	含 ab 水解酶结构域 3	ABHD3	1.63	4E-11
213017_at	染色体 10 开放读码框 99	C10orf99	1.63	7E-05
227736_at				

[0359]

155581_a_at	肿瘤蛋白质 p73 样	TP73L	1.62	6E-05
219411_at	"吞噬和细胞运动性 3 ( ced-12 同源物, 秀丽隐杆线虫 )"	ELMO3	1.62	2E-09
206830_at	"溶质载体家族 4, 碳酸氢钠转运蛋白样, 成员 10"	SLC4A10	1.62	3E-05
211598_x_at	血管活性肠肽受体 2   血管活性肠肽受体 2   类似于血管活性肠肽受体 2   类似于血管	VIPR2   LOC441305	1.62	9E-06
210743_s_at	CDC14 细胞分裂周期 14 同源物 A ( 酿酒酵母 )	CDC14A	1.62	6E-11
232995_at	DNA 损伤诱导蛋白质 1	PDGFD	1.62	2E-05
231230_at	克隆 23786 mRNA 序列	NA	1.62	8E-05
244394_at	B 淋巴样酪氨酸激酶	BLK	1.62	8E-05
211888_x_at	"caspase10, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶"	CASP10	1.62	1E-04
216522_at	"嗅感受蛋白, 家族 2, 亚家族 B, 成员 6"	OR2B6	1.62	2E-08
241913_at	由 AK123781 支持的假设基因	NA	1.62	1E-06
204044_at	奎啉酸磷酸核糖基转移酶 ( 烟酸核苷焦磷酸化酶 ( 羧化 ) )	QPRT	1.62	1E-08
206835_at	statherin	STATH	1.62	5E-05
234775_at	"嗅感受蛋白, 家族 51, 亚家族 B, 成员 5"	OR51B5	1.62	7E-10
211005_at	用于 T 细胞活化的连接蛋白	LAT	1.62	3E-08
204882_at	NA	NA	1.62	1E-07
205639_at	酰基氨基酰基水解酶 ( 嗜中性粒细胞 )	AOAH	1.62	2E-06
1553102_a_at	DKFZP434C171 蛋白质	DKFZP434C171	1.62	1E-12
223607_x_at	"锌指, 含 SWIM 结构域 1"	ZSWIM1	1.62	2E-08
226313_at	染色体 10 开放读码框 35	C10orf35	1.61	3E-09
217711_at	"TEK 酪氨酸激酶, 内皮 ( 静脉畸形, 多发性皮肤和粘膜 )"	TEK	1.61	6E-05

[0360]

225931_s_at	染色体 17 开放读码框 27	C17orf27	1.61	9E-11
204798_at	v-myb 成髓细胞白血病病毒基因同源物 ( 禽 )	MYB	1.61	2E-06
204994_at	粘病毒 ( 流感病毒 ) 抗性 2 ( 小鼠 )	MX2	1.61	7E-06
49049_at	deltex 3 同源物 ( 果蝇 )	DTX3	1.61	1E-06
215170_s_at	KIAA0912 蛋白质	Cep152	1.61	7E-08
216288_at	半胱氨酸白三烯受体 1	CYSLTR1	1.61	4E-06
1552915_at	" 白细胞介素 28A ( 干扰素 , $\lambda$ 2 ) "	IL28A	1.61	4E-09
242976_at	" 智人 , 克隆 IMAGE:5286757 , mRNA"	NA	1.61	2E-05
210629_x_at	白细胞特异性转录物 1	LST1	1.61	4E-08
228551_at	假定蛋白质 MGC24039	MGC24039	1.61	2E-09
205509_at	羧肽酶 B1 ( 组织 )	CPB1	1.61	3E-08
206295_at	白细胞介素 18 ( 干扰素 - $\gamma$ - 诱导因子 )	IL18	1.61	2E-07
1557193_at	" 蛋白质酪氨酸磷酸酶 , 非受体 2 型 "	PTPN2	1.61	1E-09
219045_at	" ras 同源物基因家族 , 成员 F ( 在丝状伪足中 ) "	RHOF	1.61	6E-07
213990_s_at	p21 ( CDKN1A ) 活化激酶 7	PAK7	1.61	4E-07
234637_at	角蛋白相关蛋白质 4-5	KRTAP4-5	1.60	7E-05
206663_at	Sp4 转录因子	SP4	1.60	2E-06
221578_at	Ras 相关 ( RalGDS/AF-6 ) 结构域家族 4	RASSF4	1.60	6E-05
232271_at	含三联基序 55	TRIM55	1.60	7E-05
1552796_a_at	single-minded 同源物 1 ( 果蝇 )	SIM1	1.60	1E-05
210742_at	CDC14 细胞分裂周期 14 同源物 A ( 酿酒酵母 )	CDC14A	1.60	9E-07
1569257_at	形成素样 1	FMNL1	1.60	5E-06
207217_s_at	NADPH 氧化酶 1	NOX1	1.60	1E-06
1562238_at	染色体 13 开放读码框 22	C13orf22	1.60	8E-07
1555248_a_at	WNK 赖氨酸缺陷蛋白质激酶 3	WNK3	1.60	2E-05

[0361]

216341_s_at	促性腺素释放激素受体	GNRHR	1.60	4E-07
1553556_at	"味觉感受器, 2型, 成员 40"	TAS2R40	1.60	1E-05
1565635_at	NA	NA	1.60	2E-05
240446_at	Mindbomb 同源物 1 ( 果蝇 )	MIB1	1.60	3E-05
242549_at	蛋白激酶 D3	PRKD3	1.60	3E-09
205411_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 4	STK4	1.60	1E-09
217701_x_at	NA	NA	1.60	6E-05
239529_at	树突细胞核蛋白 1	DCNP1	1.60	9E-05
215275_at	TRAF3-相互作用 Jun N 端激酶 ( JNK ) -活化调节物	T3JAM	1.60	2E-07
1565674_at	"IgG 的 Fc 片段, 低亲和力 IIa, 受体 ( CD32 ) "	FCGR2A	1.60	1E-04
234329_at	氯细胞内通道 5	CLIC5	1.60	1E-05
213778_x_at	锌指蛋白 276 同源物 ( 小鼠 )	ZFP276	1.60	1E-10
211834_s_at	肿瘤蛋白 p73 样	TP73L	1.60	9E-05
220252_x_at	染色体 X 开放读码框 21	CXorf21	1.59	8E-10
1555423_at	slingshot 同源物 2 ( 果蝇 )	SSH2	1.59	8E-05
219977_at	芳基烃受体相互作用蛋白样 1	AIPL1	1.59	3E-07
203317_at	含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域 4	PSD4	1.59	9E-09
206280_at	"钙粘着蛋白 18, 2型"	CDH18	1.59	2E-05
213953_at	角蛋白 20	KRT20	1.59	9E-05
1556925_at	硫酸软骨素-蛋白聚糖 6 ( bamacan )	CSPG6	1.59	4E-09
220374_at	含 BTB ( POZ ) 结构域 5	BTBD5	1.59	3E-07
227496_at	假定蛋白质 LOC253842	LOC253842	1.59	4E-07
227817_at	"蛋白质激酶 C, β1"	PRKCB1	1.59	1E-05
211117_x_at	雌激素受体 2 ( ER β )	ESR2	1.59	3E-05
203930_s_at	微管-相关蛋白 τ	MAPT	1.59	7E-05

[0362]

236296_x_at	NA	NA	1.59	9E-05
1553426_at	假定蛋白质 FLJ37543	FLJ37543	1.59	3E-07
235971_at	具有 forkhead 相关结构域的 TRAF-相互作用蛋白质	TIFA	1.59	3E-09
241736_at	F-盒和 WD-40 结构域蛋白质 2	FBXW2	1.59	6E-08
210359_at	癌转移抑制基因 1	MTSS1	1.58	1E-07
205599_at	TNF 受体相关因子 1	TRAF1	1.58	1E-11
221999_at	痘苗病毒有关激酶 3	VRK3	1.58	8E-13
220702_at	NA	NA	1.58	3E-08
1555651_at	"嗅感受蛋白, 家族 10, 亚家族 A, 成员 5"	OR10A5	1.58	7E-05
216621_at	NA	NA	1.58	4E-06
214339_s_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 1	MAP4K1	1.58	2E-06
234455_at	锌指蛋白质 1 同源物 (小鼠)	ZFP1	1.58	9E-05
212588_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, C"	PTPRC	1.58	1E-06
1567008_at	NA	NA	1.58	3E-05
231874_at	NA	NA	1.58	3E-10
231263_at	染色体 6 开放读码框 81	C6orf81	1.58	2E-05
211778_s_at	锌指蛋白质 339   锌指蛋白质 339	ZNF339	1.58	7E-07
206372_at	生肌因子 6 (herculin)	MYF6	1.58	6E-05
1564029_at	泛素特异性蛋白酶 49	MGC20741	1.58	5E-05
219233_s_at	gasdermin 样	GSDML	1.58	3E-05
1553373_at	NA	NA	1.58	1E-05
227607_at	与 STAM 的 SH3 结构域结合的分子 (AMSH) 样蛋白	AMSH-LP	1.58	1E-10
1562307_at	环指蛋白 24	RNF24	1.58	7E-06
221551_x_at	"ST6 (α-N-乙酰-神经氨酸-2,3-β-半乳糖基-1,3) -N-乙	ST6GALNAC4	1.58	1E-08

[0363]

206674_at	酰氨基半乳糖苷 $\alpha$ -2,6-唾液酸转移酶 4"	FLT3	1.58	1E-05
207725_at	fms 有关酪氨酸激酶 3	POU4F2	1.58	2E-05
235498_at	"POU 结构域, 4型, 转录因子 2"	MGC22773	1.58	7E-05
1558603_at	假定蛋白质 MGC22773	PLGL	1.57	3E-05
1555035_a_at	纤溶酶原样	USH3A	1.57	6E-05
1555035_a_at	Usher 综合征 3A	ATP6V0A2	1.57	8E-06
217603_at	"ATP 酶, H <sup>+</sup> 转运, 溶酶体的 V0 亚基 a 同种型 2"	CHRNNB3	1.57	2E-08
207859_s_at	"胆碱能受体, 烟碱型, $\beta$ 多肽 3"	STK32A	1.57	5E-05
1559624_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 32A	MOBP	1.57	1E-05
242765_at	髓磷脂相关少突胶质细胞碱性蛋白	NA	1.57	5E-06
239955_at	转录的基因座	GATA3	1.57	6E-06
209604_s_at	GATA 结合蛋白 3	BSPRY	1.57	7E-06
218792_s_at	含 B-盒和 SPRY 结构域	FASLG	1.57	9E-09
210865_at	"Fas 配体 (TNF 超家族, 成员 6)"	STRBP	1.57	3E-14
223245_at	精子细胞核周 RNA 结合蛋白	6-Mar	1.57	6E-07
215512_at	膜相关环指 (C3HC4) 6	HM13	1.57	6E-08
1558561_at	组织相容性 (次要) 13	DISC1	1.57	1E-08
207759_s_at	精神分裂症中断裂基因 1	KCNT1	1.57	3E-05
1569462_x_at	"钾通道, 亚家族 T, 成员 1"	BCNPI	1.57	1E-08
230983_at	B 细胞新型蛋白质 1	NA	1.57	6E-06
242130_at	NA	NA	1.57	6E-07
230262_at	"CDNA FLJ30377 fis, 克隆 BRACE2007952"	RYK	1.56	4E-06
238210_at	RYK 受体样酪氨酸激酶	GIMAP2	1.56	2E-10
232024_at	"GTP 酶, IMAP 家族成员 2"	XRN1	1.56	9E-09
1555785_a_at	5'-3' 外切核糖核酸酶 1			

[0364]

207164_s_at	锌指蛋白质 238	ZNF238	1.56	7E-06
230217_at	假定蛋白质 MGC34646	MGC34646	1.56	6E-06
213631_x_at	"CDNA FLJ40920 fis, 克隆 UTERU2005905"	NA	1.56	5E-10
230499_at	含杆状病毒 IAP 重复 3	BIRC3	1.56	6E-08
211226_at	甘丙肽受体 2	GALR2	1.56	9E-05
219209_at	干扰素诱导、解旋酶 C 结构域 1	IFIH1	1.56	1E-06
1561206_at	kelch 样 8 ( 果蝇 )	KLHL8	1.56	2E-07
1560665_at	丝氨酸羧肽酶 1	SCPEP1	1.56	2E-06
1553120_at	claspin 同源物 ( 非洲爪蟾 )	CLSPN	1.56	6E-05
1554253_a_at	LAG1 长寿保障同源物 3 ( 酿酒酵母 )	LASS3	1.56	5E-08
244565_at	类似于 Hmx2 蛋白质	NA	1.56	5E-05
231291_at	胃抑制性多肽受体	GIPR	1.56	5E-05
38241_at	"嗜乳脂蛋白, 亚家族 3, 成员 A3"	BTN3A3	1.56	1E-10
1552491_at	异戊烯基二磷酸 δ 异构酶 2	IDI2	1.56	2E-05
226070_at	假定蛋白质 LOC286257	LOC286257	1.56	2E-11
220684_at	T-盒 21	TBX21	1.56	1E-10
222812_s_at	"ras 同源物基因家族, 成员 F ( 在丝状伪足中 )"	RHOF	1.56	4E-09
206249_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶 13	MAP3K13	1.55	9E-05
1569540_at	NA	NA	1.55	6E-06
236281_x_at	5-羟色胺 ( serotonin ) 受体 7 ( 脲苷酸环化酶偶联的 )	HTR7	1.55	8E-05
1564757_a_at	假定蛋白质 BC015395	LOC130940	1.55	4E-05
224046_s_at	磷酸二酯酶 7A	PDE7A	1.55	4E-09
229168_at	"胶原, XXII 型, α 1"	COL23A1	1.55	3E-08
229419_at	"F-盒和 WD-40 结构域蛋白质 7 ( archipelago 同源物, 果蝇 )"	FBXW7	1.55	1E-11

[0365]

221080_s_at	"序列相似性家族 31, 成员 C"	FAM31C	1.55	1E-09
221339_at	"嗅感受蛋白, 家族 10, 亚家族 C, 成员 1"	OR10C1	1.55	2E-08
219066_at	假定蛋白质 MDS018	MDS018	1.55	6E-13
205101_at	MHC II 类反式激活物	MHC2TA	1.55	3E-05
209703_x_at	DKFZP586A0522 蛋白质	DKFZP586A0522	1.55	6E-07
1553681_a_at	穿孔蛋白 1 (成孔蛋白质)	PRF1	1.55	2E-13
219786_at	"金属硫蛋白样 5, 瑙丸特异性 (tesmin) "	MTL5	1.55	1E-07
243764_at	含 V-set 和免疫球蛋白结构域 1	VSIG1	1.55	2E-06
231112_at	核内小核糖核蛋白多肽 E	SNRPE	1.55	6E-07
227002_at	染色体 9 开放读码框 59	C9orf59	1.55	5E-09
1557145_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 38	STK38	1.55	1E-06
242211_x_at	假定蛋白质 KIAA1924	KIAA1924	1.55	3E-07
209007_s_at	NPD014 蛋白质	NPD014	1.55	2E-12
218811_at	染色体 7 开放读码框 19	C7orf19	1.55	1E-09
243430_at	癫痫发作相关 6 同源物 (小鼠)	SEZ6	1.55	4E-05
213947_s_at	核孔蛋白 210kDa	NUP210	1.55	7E-06
231599_x_at	"D4, 锌和双重 PHD 指家族 1"	DPPF1	1.55	3E-05
206776_x_at	顶体泡蛋白质 1	ACRV1	1.54	5E-10
211531_x_at	富脯氨酸蛋白质 BstNI 亚家族 1	PRB1	1.54	6E-05
233343_at	NA	NA	1.54	2E-07
219683_at	卷曲蛋白同源物 3 (果蝇)	FZD3	1.54	6E-07
204950_at	"caspase 摄集结构域家族, 成员 8"	CARD8	1.54	4E-13
217291_at	NA	NA	1.54	7E-05
226433_at	环指蛋白质 157	RNF157	1.54	1E-06
209863_s_at	肿瘤蛋白质 p73 样	TP73L	1.54	2E-09

[0366]

205739_x_at	锌指蛋白质 (ZFDD25)	ZFDD25	1.54	2E-10
239149_at	含 Bromodomain 4	BRD4	1.54	2E-05
206261_at	锌指蛋白质 239	ZNF239	1.54	3E-10
231796_at	EPH 受体 A8	EPHA8	1.54	1E-07
211828_s_at	TRAF2 和 NCK 相互作用激酶	TNIK	1.54	1E-08
210934_at	B 淋巴样酪氨酸激酶	BLK	1.54	2E-08
1565131_x_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶 2	MAP3K2	1.54	3E-05
208341_x_at	绒毛膜生长催乳素激素 2	CSH2	1.54	5E-08
211573_x_at	"转谷氨酰胺酶 2 (C 多肽, 蛋白质-谷氨酰胺-γ-谷氨酰 转移酶 )"	TGM2	1.54	4E-05
1569614_s_at	lipocalin 8	LCN8	1.54	9E-05
205659_at	组蛋白脱乙酰基酶 9	HDAC9	1.54	1E-06
1552788_a_at	解旋酶 (DNA) B	HELB	1.54	5E-05
205801_s_at	RAS 鸟苷释放蛋白质 3 (钙和 DAG-调节)	RASGRP3	1.54	2E-06
1552555_at	polysearase-2	FLJ90661	1.54	4E-07
1565588_at	SP140 核体蛋白质	SP140	1.54	2E-06
213756_s_at	热休克转录因子 1	HSF1	1.54	5E-09
1562026_at	WNK 赖氨酸缺陷蛋白质激酶 2	WNK2	1.53	2E-06
220987_s_at	染色体 11 开放读码框 17   染色体 11 开放读码框 17   可 能地大鼠 SNF1/AMP 活化蛋白质激酶直向同源物   可能 地大鼠 SNF1/AMP 活化蛋白质激酶直向同源物	C11orf17   SNARK	1.53	2E-08
210894_s_at	中心体蛋白质 2	CEP2	1.53	8E-06
205009_at	"三叶因子 1 (乳腺癌, 雌激素诱导序列表达于其中 )"	TFF1	1.53	3E-05
222951_s_at	锚蛋白重复序列结构域 5	ANKRD5	1.53	3E-05
211333_s_at	"Fas 配体 (TNF 超家族, 成员 6 )"	FASLG	1.53	3E-08

[0367]

215086_at	Bruton 无丙种球蛋白血症酪氨酸激酶抑制剂	IBTK	1.53	6E-05
221209_s_at	otoraplin	OTOR	1.53	6E-05
205733_at	Bloom 综合征	BLM	1.53	4E-11
224156_x_at	白细胞介素 17 受体 B	IL17RB	1.53	2E-08
202558_s_at	"应激 70 蛋白质伴侣蛋白, 微粒体相关, 60kDa"	STCH	1.53	1E-07
211368_s_at	"caspase1, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 (白细胞介素 1, $\beta$ , 转换酶)"	CASP1	1.53	6E-10
226474_at	核苷酸结合寡聚化结构域 27	NOD27	1.53	3E-08
206353_at	细胞色素 c 氧化酶亚基 VIa 多肽 2	COX6A2	1.53	7E-07
211516_at	"白细胞介素 5 受体, $\alpha$ "	IL5RA	1.53	4E-06
236240_at	假定蛋白质 FLJ21106	FLJ21106	1.53	2E-07
224451_x_at	Rho GTP 酶活化蛋白质 9   Rho GTP 酶活化蛋白质 9	ARHGAP9	1.53	1E-07
219112_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 6	RAPGEF6	1.53	1E-10
231962_at	"衔接蛋白有关蛋白质复合物 4, $\beta 1$ 亚基"	AP4B1	1.53	2E-07
207408_at	"溶质载体家族 22 (有机阳离子转运蛋白), 成员 14"	SLC22A14	1.53	2E-10
233575_s_at	"转导蛋白样 split 增强子 4 (E (sp1) 同源物, 果蝇) "	TLE4	1.53	2E-06
1553549_at	犁鼻器 1 受体 2	VN1R2	1.53	5E-05
1554116_s_at	"聚 (ADP-核糖) 聚合酶家族, 成员 11"	PARP11	1.53	9E-06
1558755_x_at	假定蛋白质 LOC284390	LOC284390	1.53	3E-10
207359_at	"钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 2, $\beta$ "	CAMKK2	1.53	8E-05
211194_s_at	肿瘤蛋白质 p73 样	TP73L	1.53	5E-05
220958_at	假设蛋白质 FLJ20574	FLJ20574	1.53	5E-06
210038_at	"蛋白质激酶 C, $\theta$ "	PRKCQ	1.52	4E-09
224209_s_at	鸟嘌呤脱氨酶	GDA	1.52	9E-05
234943_at	"酪蛋白激酶 1, $\epsilon$   TPTE/TPIP 假基因   类似于 TPTE 和 CSNK1E	CSNK1E	1.52	5E-07

[0368]

225795_at	PTEN 同源肌醇脂质磷酸酶同种型 $\alpha$ ; TPTE 和 PTEN 同源肌醇脂质磷酸酶;"	LOC387593   LOC400927
225795_at	由 AL449243 支持的假设基因	LOC91689
242968_at	NA	NA
242970_at	KIAA1463 蛋白质	KIAA1463
210234_at	"谷氨酸受体, 代谢型 4"	GRM4
241920_x_at	假定蛋白质 FLJ21439	FLJ21439
231612_at	睾丸发育蛋白质 NYD-SP26	NYD-SP26
230756_at	假定蛋白质 MGCG33414	MGCG33414
239554_at	环指蛋白质 13	RNF13
214791_at	假定蛋白质 BC004921	LOC93349
234820_at	MAS1 癌基因样	MAS1
205235_s_at	M-期磷蛋白 1	MPHOSPH1
220989_s_at	无羊膜同源物 (小鼠)   无羊膜同源物 (小鼠)	AMN
226525_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 17b (凋亡诱导的)	STK17B
205586_x_at	VGF 神经生长因子诱导	VGF
1570231_at	"LATS, 大肿瘤抑制基因, 同源物 1 (果蝇)"	LATS1
226117_at	具有 forkhead 相关结构域的 TRAF 相互作用蛋白	TIFA
214572_s_at	胰岛素样 3 (莱迪希细胞)	INSL3
211044_at	含三联基序 14   含三联基序 14	TRIM14
228607_at	"2'-5'-寡腺苷酸合酶 2, 69/71kDa"	OAS2
1558754_at	假定蛋白质 LOC284390	LOC284390
220390_at	假定蛋白质 FLJ23598	FLJ23598
219413_at	含酰基-辅酶 A 结合结构域 4	ACBD4
225178_at	三十四肽重复结构域 14	TTC14

[0369]

204733_at	"激肽释放酶 6 (neurosin, zyme )"	KLK6	1.52	8E-07
232963_at	组成性光形态发生蛋白质	COP1	1.52	1E-06
221874_at	mab1	KIAA1324	1.51	2E-05
236061_at	含 PR 结构域 15	PRDM15	1.51	2E-05
227499_at	转录的基因座	NA	1.51	2E-06
241923_x_at	NA	NA	1.51	3E-06
208442_s_at	"共济失调毛细血管扩张症突变的 (包括互补群 A、C 和 D) "	ATM	1.51	3E-07
205013_s_at	腺苷 A2a 受体	ADORA2A	1.51	1E-12
223325_at	含硫氧还蛋白结构域 11	TXNDC11	1.51	3E-10
1552586_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 V, 成员 3"	TRPV3	1.51	5E-06
232234_at	Src 样-衔接蛋白 2	SLA2	1.51	1E-06
232706_s_at	假定蛋白质 PP2447	PP2447	1.51	1E-05
1557718_at	"蛋白质磷酸酶 2, 调节亚基 B (B56) , γ 同种型"	PPP2R5C	1.51	2E-07
207798_s_at	ataxin 2 样	ATXN2L	1.51	1E-05
221680_s_at	ets 变体基因 7 (TEL2 濒基因)	ETV7	1.51	4E-09
242174_at	含锌指和 BTB 结构域 10	ZBTB10	1.51	3E-05
1569490_at	含纤连蛋白 III 型结构域 3B	FNDCC3B	1.51	2E-07
1555407_s_at	"FGD1 家族, 成员 3"	FGD3	1.51	6E-08
1555734_x_at	"衔接蛋白有关蛋白质复合物 1, σ3 亚基"	AP1S3	1.51	3E-05
243570_at	KIAA0102 基因产物	KIAA0102	1.51	7E-09
1553067_a_at	促性腺素释放激素 (2型) 受体 2	GNRHR2	1.51	2E-05
211079_s_at	双重特异性酪氨酸- (Y) -磷酸化调节激酶 1A   双重特异性酪氨酸- (Y) -磷酸化调节激酶 1A	DYRK1A	1.51	1E-06
230551_at	"Shinc-4 mRNA, 部分序列"	NA	1.51	3E-05

[0370]

1552554_a_at	"caspase 蔚集结构域家族, 成员 12"	CARD12	1.51	1E-05
212079_s_at	"髓样/淋巴样或混合谱系白血病 (trithorax 同源物, 果蝇)"	MLL	1.51	3E-09
205563_at	KiSS-1 瘤转移抑制基因	KISS1	1.51	4E-09
217823_s_at	"泛素-缀合酶 E2, J1 (UBC6 同源物, 酵母 )"	UBE2J1	1.51	7E-11
218796_at	染色体 20 开放读码框 42	C20orf42	1.50	4E-05
233403_x_at	跨膜 6 超家族成员 2	TM6SF2	1.50	2E-06
221297_at	"G 蛋白偶联受体, 家族 C, 组 5, 成员 D"	GPRC5D	1.50	2E-06
231210_at	假定蛋白 LOC283129	LOC283129	1.50	6E-05
211367_s_at	"caspase1, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 (白细胞介素 1, $\beta$ , 转换酶 )"	CASP1	1.50	4E-08
224044_at	"ras 同源物基因家族, 成员 T1"	RHOT1	1.50	2E-08
220216_at	假定蛋白质 FLJ11267	FLJ11267	1.50	3E-09
239162_at	NA	NA	1.50	5E-06
2222729_at	"F-盒和 WD-40 结构域蛋白质 7 (archipelago 同源物, 果蝇 )"	FBXW7	1.50	2E-11
217824_at	"泛素-缀合酶 E2, J1 (UBC6 同源物, 酵母 )"	UBE2J1	1.50	6E-08
1559500_at	KIAA0804 蛋白质	KIAA0804	1.50	2E-06
1555772_a_at	细胞分裂周期 25A	CDC25A	1.50	9E-05
206216_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 23	STK23	1.50	2E-11
224882_at	乙酰-辅酶 A 合成酶 2 (AMP 形成 ) 样	ACAS2L	1.50	1E-10
218751_s_at	"F-盒和 WD-40 结构域蛋白质 7 (archipelago 同源物, 果蝇 )"	FBXW7	1.50	2E-12
207102_at	"醛-酮还原酶家族 1, 成员 D1 ( $\delta$ -4-3-酮类固醇-5- $\beta$ -还原酶 )"	AKR1D1	1.50	4E-05

226132_s_at	假定蛋白质 FLJ31434	FLJ31434	1.50	3E-08
213297_at	假定蛋白质 FLJ22318	FLJ22318	1.50	6E-12
208486_at	多巴胺受体 D5	DRD5	1.50	9E-06

表 6. 与 RA 的 M 亚型相关的基因表达。

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号	倍数变化	p 值
231755_at	"白细胞介素 1 家族, 成员 8 ( $\eta$ ) "	IL1F8	15.91	9E-05
206239_s_at	"丝氨酸蛋白酶抑制剂, Kazal 1 型"	SPINK1	10.07	4E-04
206067_s_at	肾胚胎瘤 1	WT1	9.44	5E-08
204580_at	基质金属蛋白酶 12 ( 巨噬细胞弹性蛋白酶 )	MMP12	8.30	5E-07
1552394_a_a_t	假定蛋白质 FLJ25421	FLJ25421	7.89	2E-04
214974_x_at	趋化因子 ( C-X-C 基序 ) 配体 5	CXCL5	7.83	8E-10
219890_at	"C 型凝集素结构域家族 5, 成员 A"	CLEC5A	7.36	2E-07
215101_s_at	趋化因子 ( C-X-C 基序 ) 配体 5	CXCL5	7.34	2E-07
212657_s_at	白细胞介素 1 受体拮抗剂	IL1RN	6.79	4E-08
1552393_at	假定蛋白质 FLJ25421	FLJ25421	6.11	6E-04
230966_at	白细胞介素 4 诱导的 1	IL4I1	4.82	5E-09
216243_s_at	白细胞介素 1 受体拮抗剂	IL1RN	4.65	2E-08
209696_at	"果糖-1,6-二磷酸酶 1"	FBP1	4.30	3E-08
211506_s_at	白细胞介素 8	IL8	4.22	1E-06
	"白细胞免疫球蛋白样受体, 亚家族 A ( 无 TM 结构域 ), 成员 3"	LILRA3	3.95	6E-06
206881_s_at		PROK2	3.81	2E-04
232629_at	Prokineticin 2			

[0372]

219874_at	"溶质载体家族 12 ( 钾/氯转运蛋白 ) , 成员 8"	SLC12A8	3.77	1E-09
212659_s_at	白细胞介素 1 受体拮抗剂	IL1RN	3.72	3E-07
205220_at	G 蛋白偶联受体 109B   G 蛋白偶联受体 109B	GPR109B	3.71	4E-05
210842_at	神经毡蛋白 2	NRP2	3.64	2E-05
216015_s_at	冷自发炎症综合征 1	CIAS1	3.61	2E-09
230147_at	凝血因子 II ( 凝血酶 ) 受体样 2	F2RL2	3.45	8E-07
217078_s_at	CD300A 抗原	CD300A	3.30	4E-07
202628_s_at	"丝氨酸 ( 或半胱氨酸 ) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 E ( 微管连接蛋白, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 ) , 成员 1"	SERPINE1	3.27	1E-07
216953_s_at	肾胚细胞瘤 1	WT1	3.26	5E-04
202859_x_at	白细胞介素 8	IL8	3.19	2E-05
211527_x_at	血管内皮生长因子	VEGF	3.03	2E-13
223484_at	正常食管粘膜特异 1	NMES1	3.03	7E-07
216598_s_at	趋化因子 ( C-C 基序 ) 配体 2	CCL2	2.99	3E-13
203290_at	"主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 1   主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 1   主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 2   主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 2"	HLA-DQ $\alpha$ 1   HLA-DQ $\alpha$ 2	2.94	3E-04
208606_s_at	"无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 4   无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 4"	WNT4	2.93	5E-04
214014_at	CDC42 效应蛋白 ( Rho GTP 酶结合 ) 2	CDC42EP2	2.90	4E-04
209122_at	脂肪细胞分化有关蛋白	ADFP	2.90	7E-06
223767_at	G 蛋白偶联受体 84	GPR84	2.84	9E-08
202219_at	"溶质载体家族 6 ( 神经递质转运蛋白, 肌酸 ) , 成员 8"	SLC6A8	2.77	5E-05
211924_s_at	"纤溶酶原激活物, 尿激酶受体 纤溶酶原激活物, 尿激酶受体"	PLAUR	2.74	7E-12
205709_s_at	CDP-二酰甘油合酶 ( 磷脂酸胞苷酰转移酶 ) 1	CDS1	2.69	7E-07

[0373]

209949_at	"嗜中性粒细胞质因子 2 ( 65kDa, 慢性肉芽肿病, 常染色体 2 ) "	NCF2	2.68	1E-09
230030_at	硫酸乙酰肝素 6-O-磺基转移酶 2	HS6ST2	2.66	6E-04
213831_at	"主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 1"	HLA-DQA1	2.65	1E-04
213338_at	Ras 诱导的衰老 1	RIS1	2.65	4E-12
210845_s_at	"纤溶酶原激活物, 尿激酶受体"	PLAUR	2.60	8E-13
218498_s_at	ERO1 样 ( 酿酒酵母 )	ERO1L	2.60	6E-09
220023_at	载脂蛋白 B48 受体	APOB48R	2.59	6E-08
210512_s_at	血管内皮生长因子	VEGF	2.56	5E-11
		CCL3   CCL3L1		
205114_s_at	"趋化因子 ( C-C 基序 ) 配体 3   趋化因子 ( C-C 基序 ) 配体 3 样 1   趋化因子 ( C-C 基序 ) 配体 3 样, 着丝粒的"	MGC12815	2.53	2E-04
214038_at	趋化因子 ( C-C 基序 ) 配体 8	CCL8	2.53	6E-07
206482_at	PTK6 蛋白质酪氨酸激酶 6	PTK6	2.50	4E-06
224762_at	肿瘤差异表达的 2 样	TDE2L	2.46	4E-06
219386_s_at	SLAM 家族成员 8	SLAMF8	2.45	5E-08
205648_at	无翅型 MMTV 整合位点家族成员 2	WNT2	2.43	7E-05
204533_at	趋化因子 ( C-X-C 基序 ) 配体 10	CXCL10	2.40	4E-07
201313_at	"烯醇化酶 2 ( $\gamma$ , 神经元的 )"	ENO2	2.39	5E-06
202627_s_at	"丝氨酸 ( 或半胱氨酸 ) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 E ( 微管连接蛋白, 纤溶酶原激活物抑制剂 1 型 ), 成员 1 "	SERPINE1	2.37	7E-07
204656_at	SHB ( 含 Src 同源区 2 结构域 ) 衔接蛋白 B	SHB	2.35	4E-10
214435_x_at	v-ral 猴白血病病毒基因同源物 A ( ras 有关 )	RALA	2.34	9E-08
212171_x_at	血管内皮生长因子	VEGF	2.32	2E-14
220016_at	假定蛋白质 MGC5395	MGC5395	2.30	4E-06

[0374]

202638_s_at	"细胞间粘附分子 1 (CD54) , 人鼻病毒受体"	ICAM1	2.30	2E-17
217159_x_at	唾液酸结合 Ig 样凝集素 7	SIGLEC7	2.28	5E-04
201952_at	NA	NA	2.25	3E-09
1555214_a_at	"C 型凝集素结构域家族 7, 成员 A"	CLEC7A	2.25	2E-04
229309_at	"肾上腺素能, $\beta$ -1-, 受体"	ADRB1	2.24	2E-08
222646_s_at	ER01 样 (酿酒酵母)	EROIL	2.24	2E-07
212374_at	fem-1 同源物 b (秀丽隐杆线虫)	FEM1B	2.23	2E-05
202856_s_at	"溶质载体家族 16 (一元羧酸转运蛋白) , 成员 3"	SLC16A3	2.23	4E-10
205071_x_at	在中国仓鼠细胞中 X 射线修复互补缺陷性修复基因 4	XRCC4	2.23	6E-05
219047_s_at	假定蛋白 FLJ13479	FLJ13479	2.22	6E-06
213324_at	v-src 肉瘤 (Schmidt-Ruppin A-2) 病毒癌基因同源物 (禽)	SRC	2.22	2E-08
206503_x_at	前髓细胞性白血病	PML	2.20	2E-05
242871_at	膜黄体酮受体 $\gamma$	MPRG	2.20	1E-04
208438_s_at	Gardner-Rasheed 猫肉瘤病毒 (v-fgr) 癌基因同源物	FGR	2.19	2E-09
205875_s_at	三引物修复外切核酸酶 1	TREX1	2.18	5E-04
220066_at	"caspase 暴集结构域家族, 成员 15"	CARD15	2.18	3E-08
201951_at	活化白细胞细胞粘附分子	ALCAM	2.17	8E-10
210233_at	白细胞介素 1 受体辅助蛋白质	IL1RAP	2.14	8E-10
202637_s_at	"细胞间粘附分子 1 (CD54) , 人鼻病毒受体"	ICAM1	2.13	8E-14
217818_s_at	"肌动蛋白有关蛋白质 2/3 复合物, 亚基 4, 20kDa"	ARPC4	2.12	6E-04
211013_x_at	前髓细胞性白血病	PML	2.12	1E-05
209933_s_at	CD300A 抗原	CD300A	2.12	1E-06
220333_at	膜黄体酮受体 $\gamma$	MPRG	2.12	4E-06
205786_s_at	"整联蛋白, $\alpha$ M (补体组分受体 3, $\alpha$ ; 也称为 CD11b	ITGAM	2.10	2E-09

[0375]

	( p170 ) , 巨噬细胞抗原 $\alpha$ 多肽 )   整联蛋白, $\alpha$ M ( 补体组分受体 3, $\alpha$ ; 也称为 CD11b ( p170 ) , 巨噬细胞抗原 $\alpha$ 多肽..."			
204174_at	花生四烯酸 5-脂加氧酶-活化蛋白质	ALOX5AP	2.10	1E-06
205722_s_at	GDNF 家族受体 $\alpha$ 2	GFRα2	2.10	6E-04
209875_s_at	"分泌性磷蛋白 1 ( 骨桥蛋白, 骨唾液蛋白 I , 早期 T 淋巴细胞活化 1 ) "	SPP1	2.09	3E-05
223303_at	UNC-112 有关蛋白 2	URP2	2.09	4E-08
226111_s_at	锌指蛋白 385	ZNF385	2.09	2E-09
223019_at	染色体 9 开放读码框 88	C9orf88	2.08	4E-12
215485_s_at	"细胞间粘附分子 1 ( CD54 ) , 人鼻病毒受体"	ICAM1	2.07	1E-12
219434_at	在髓样细胞上表达的触发受体 1	TREM1	2.05	3E-08
214841_at	cornichon 同源物 3 ( 果蝇 )	CNIH3	2.05	7E-06
	"C 型凝集素结构域家族 7, 成员 A   C 型凝集素结构域家族 7, 成员 A"	CLEC7A	2.05	5E-09
221698_s_at	G 蛋白偶联受体 24	GPR24	2.04	1E-04
223855_s_at	claudin 7	CLDN7	2.04	4E-06
202790_at	"NACHT, 富亮氨酸重复和含 PYD 12"	NALP12	2.03	9E-09
1554952_s_at	SCO 细胞色素氧化酶缺乏同源物 2 ( 酵母 )	SCO2	2.03	1E-13
205241_at	甘油激酶	GK	2.02	4E-08
207387_s_at	"溶质载体家族 2 ( 葡萄糖易化转运蛋白 ) , 成员 1"	SLC2A1	2.02	1E-05
201250_s_at	巨核细胞相关酪氨酸激酶	MATK	2.02	1E-05
206267_s_at	定触结合蛋白样 3	SYTL3	2.01	2E-05
238423_at	"整联蛋白, $\beta$ 2 ( 抗原 CD18 ( p95 ) , 淋巴细胞功能相关抗原 1; 巨噬细胞抗原 1 ( mac-1 ) $\beta$ 亚基 ) "	ITGB2	2.01	2E-06
1555349_a_a_t	假设蛋白 FLJ14627	FLJ14627	2.00	6E-05
221908_at				

[0376]

243611_at	假定蛋白质 FLJ14966	FLJ14966	1.99	4E-05
221779_at	MICAL 样 1	MICAL-L1	1.99	4E-07
209053_s_at	Wolf-Hirschhorn 综合征候选基因 1 "溶质载体家族 16 (一元羧酸转运蛋白), 成员 3"	WHSC1	1.98	5E-04
202855_s_at	"锌指, 含 DHHC 结构域 12"	SLC16A3	1.98	3E-08
226088_at	前 B 细胞集落增强因子 1	ZDHHC12	1.98	8E-06
1555167_s_at	CK2 相互作用蛋白质 1; HQ0024c 蛋白质	PBEF1	1.98	2E-04
218223_s_at	碳酸酐酶 XII	CKIP-1	1.97	9E-10
204508_s_at	碳酸酐酶 XII	CA12	1.96	2E-06
205721_at	GDNF 家族受体 $\alpha$ 2	GFRA2	1.96	4E-06
235568_at	假定蛋白质 LOC199675	LOC199675	1.95	9E-06
211312_s_at	WNT1 诱导的信号传导途径蛋白质 1	WISP1	1.95	7E-04
205098_at	趋化因子 (C-C 基序) 受体 1	CCR1	1.95	6E-11
237623_at	半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (淀粉样蛋白血管病和脑出血) 二肽基肽酶 3	CST3	1.95	4E-05
218567_x_at	"纤溶酶原激活物, 尿激酶受体"	DPP3	1.95	3E-04
214866_at	花生四烯酸 5-脂加氧酶	PLAUR	1.94	6E-11
204446_s_at	"转甲状腺素蛋白 (前白蛋白, 淀粉样变 I 型)"	ALOX5	1.94	2E-06
209660_at	花生四烯酸 5-脂加氧酶	TTR	1.93	8E-06
214366_s_at	花生四烯酸 5-脂加氧酶	ALOX5	1.92	1E-05
205485_at	兰诺定受体 1 (骨骼)	RYR1	1.92	1E-06
203963_at	碳酸酐酶 XII	CA12	1.92	6E-07
202912_at	肾上腺髓质素	ADM	1.91	5E-04
55081_at	MICAL 样 1	MICAL-L1	1.91	1E-09
214164_x_at	碳酸酐酶 XII	CA12	1.91	1E-08
219978_s_at	核仁和纺锤体相关蛋白质 1	NUSAP1	1.90	6E-04
202910_s_at	CD97 抗原	CD97	1.90	5E-09

[0377]

232608_x_at	"caspase 暴集结构域家族, 成员 14"	CARD14	1.90	3E-04
210152_at	"白细胞免疫球蛋白样受体, 亚家族 B (具有 TM 和 ITIM 结构域), 成员 4"	LILRB4	1.90	2E-06
1555756_a_at	"C型凝集素结构域家族 7, 成员 A"	CLEC7A	1.89	1E-06
225316_at	假定蛋白质 FLJ14490	FLJ14490	1.89	7E-04
219634_at	碳水化合物 (软骨素 4) 磷基转移酶 11	CHST11	1.89	1E-09
205099_s_at	趋化因子 (C-C 基序) 受体 1	CCR1	1.88	4E-08
226869_at	全长插入片段 cDNA 克隆 ZD77F06	NA	1.88	5E-08
1553133_at	染色体 9 开放读码框 72	C9orf72	1.88	7E-07
228302_x_at	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II	CaMKIINa	1.88	3E-04
205165_at	"钙粘着蛋白, EGF LAG 7 跨 G 型受体 3 (flamingo 同源物, 果蝇)"	CELSR3	1.88	5E-04
219385_at	SLAM 家族成员 8	SLAMF8	1.87	1E-05
224374_s_at	弹性蛋白微原纤维界面 2   弹性蛋白微原纤维界面 2	EMILIN2	1.87	1E-14
202803_s_at	"整联蛋白, β2 (抗原 CD18 (p95), 淋巴细胞功能相关抗原 1; 巨噬细胞抗原 1 (mac-1) β 亚基)"	ITGB2	1.87	9E-07
207091_at	"嘌呤能受体 P2X, 配体门控离子通道, 7"	P2RX7	1.86	1E-06
215966_x_at	NA	NA	1.86	3E-08
229404_at	twist 同源物 2 (果蝇)	TWIST2	1.86	2E-05
1559399_s_at	"锌指, 含 CCHC 结构域 10"	ZCCHC10	1.85	4E-10
204655_at	NA	NA	1.85	2E-05
204490_s_at	CD44 抗原 (归巢功能和印度血型系统)	CD44	1.84	2E-10
226389_s_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 1	RAPGEF1	1.83	5E-12
1554036_at	含锌指和 BTB 结构域 24	ZBTB24	1.82	2E-04

[0378]

218627_at	假定蛋白质 FLJ11259	FLJ11259	1.81	3E-14
214501_s_at	"H2A组蛋白家族, 成员 Y"	H2AFY	1.81	2E-09
239217_x_at	"ATP结合盒, 亚家族 C (CFTR/MRP), 成员 3"	ABCC3	1.81	4E-04
217507_at	"溶质载体家族 11 (质子偶联二价金属离子转运蛋白), 成员 1"	SLC11A1	1.81	4E-05
238044_at	"转录基因座, 中等类似于 XP_529341.1 LOC450700 [黑猩猩]"	NA	1.81	9E-06
202998_s_at	赖氨酸氧化酶样 2	LOXL2	1.81	1E-04
202998_s_at	赖氨酸氧化酶样 2	LOXL2	1.81	1E-04
205349_at	"鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白), $\alpha$ 15 (Gq 类)"	GNA15	1.81	7E-09
206420_at	"免疫球蛋白超家族, 成员 6"	IGSF6	1.81	1E-07
226354_at	"内酰胺酶, $\beta$ "	LACTB	1.81	2E-13
206991_s_at	趋化因子 (C-C 基序) 受体 5	CCR5	1.81	1E-05
215977_x_at	甘油激酶	GK	1.80	4E-06
209835_x_at	CD44 抗原 (归巢功能和印度血型系统)	CD44	1.80	2E-10
219360_s_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 M, 成员 4"	TRPM4	1.80	3E-04
207075_at	冷自发炎症综合征 1	CIAS1	1.79	1E-06
207376_at	VENT 样同源异形盒 2	VENTX2	1.79	8E-08
200629_at	色氨酰-tRNA合成酶	WARS	1.79	6E-06
215223_s_at	"超氧化物歧化酶 2, 线粒体的"	SOD2	1.78	3E-05
214978_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, f 多肽 (PTPRF), 相互作用蛋白 (Liprin), $\alpha$ 4"	PPFIA4	1.78	6E-05
212014_x_at	CD44 抗原 (归巢功能和印度血型系统)	CD44	1.78	4E-09
213520_at	NA	NA	1.78	5E-04
209267_s_at	"溶质载体家族 39 (锌转运蛋白), 成员 8"	SLC39A8	1.78	1E-05
223952_x_at	脱氢酶/还原酶 (SDR 家族) 成员 9	DHRS9	1.78	7E-05

[0379]

224009_x_at	脱氢酶/还原酶 (SDR 家族) 成员 9	DHRS9	1.77	9E-05
215498_s_at	促分裂原活化蛋白激酶酶 3   促分裂原活化蛋白激酶激酶 3	MAP2K3	1.77	8E-09
1554131_at	KIAA1128	KIAA1128	1.76	1E-04
201890_at	核糖核苷酸还原酶 M2 多肽	RRM2	1.76	1E-04
204440_at	"CD83 抗原 (活化 B 淋巴细胞, 免疫球蛋白超家族) "	CD83	1.74	2E-05
229763_at	forkhead 框 P4   激活信号辅整合素 1 复合物亚基 2	FOXP4   ASCC2	1.74	3E-04
208018_s_at	造血细胞激酶	HCK	1.74	2E-09
215867_x_at	碳酸酐酶 XII	CA12	1.74	1E-07
222817_at	"羟基-δ-5-类固醇脱氢酶, 3 β-和类固醇 δ-异构酶 7"	HSD3B7	1.74	4E-05
230283_at	neuronal 样 2 (果蝇)	NEURL2	1.73	1E-04
203570_at	赖氨酸氧化酶样 1	LOXL1	1.73	1E-07
211725_s_at	BH3 相互作用结构域死亡激活剂	BID	1.73	1E-12
223398_at	染色体 9 开放读码框 89	C9orf89	1.73	3E-09
209193_at	NA	NA	1.73	1E-07
205640_at	"醛脱氢酶 3 家族, 成员 B1"	ALDH3B1	1.73	2E-05
229975_at	转录基因座	NA	1.73	5E-04
1552914_a_at	B7 同源物 3	B7H3	1.72	4E-04
207697_x_at	"白细胞免疫球蛋白样受体, 亚家族 B (具有 TM 和 ITIM 结构域), 成员 2"	LILRB2	1.72	2E-07
210146_x_at	"白细胞免疫球蛋白样受体, 亚家族 B (具有 TM 和 ITIM 结构域), 成员 2   白细胞免疫球蛋白样受体, 亚家族 B (具有 TM 和 ITIM 结构域), 成员 6"	LILRB2   LILRB6	1.71	7E-06

[0380]

212268_at	"丝氨酸(或半胱氨酸)蛋白酶抑制剂, 进化枝B(卵白蛋白), 成员 1"	SERPINB1	1.71	3E-14
219799_s_at	脱氢酶/还原酶 (SDR 家族) 成员 9	DHRS9	1.71	2E-04
213693_s_at	"粘蛋白 1, 跨膜"	MUC1	1.70	2E-04
202207_at	ADP-核糖基化因子样 7	ARL7	1.70	7E-08
210042_s_at	组织蛋白酶 Z	CTS2	1.70	1E-06
1557458_s_at	SHB (含 Src 同源区 2 结构域) 衔接蛋白质 B	SHB	1.70	2E-10
204182_s_at	锌指蛋白质 297B	ZNF297B	1.70	2E-06
214500_at	"H2A 组蛋白家族, 成员 Y"	H2AFY	1.69	2E-10
209191_at	"微管蛋白, $\beta$ 6"	TUBB6	1.69	4E-09
218169_at	Vac14 同源物 (酿酒酵母)	VAC14	1.69	2E-07
204401_at	"中/小电导钙激活钾通道, 亚家族 N, 成员 4"	KCNN4	1.69	2E-06
226722_at	"序列相似性家族 20, 成员 C"	FAM20C	1.69	9E-06
217739_s_at	前 B 细胞集落增强因子 1	PBEF1	1.69	1E-04
225440_at	1-酰基甘油-3-磷酸 O-酰基转移酶 3	AGPAT3	1.68	7E-06
203835_at	糖蛋白 A 重复占优势的	GARP	1.68	2E-05
217388_s_at	胱尿氨酸酶 (L-胱氨酸水解酶)	KYNU	1.68	2E-05
219631_at	低密度脂蛋白有关蛋白质 12	LRP12	1.68	1E-08
213942_at	"EGF 样结构域, 多重 3"	EGFL3	1.68	3E-05
212472_at	黄素蛋白氧化还原酶 MICAL2	MICAL2	1.67	3E-04
212472_at	黄素蛋白氧化还原酶 MICAL2	MICAL2	1.67	3E-04
225687_at	染色体 20 开放读码框 129	C20orf129	1.67	2E-04
223502_s_at	"肿瘤坏死因子(配体)超家族, 成员 13b"	TNFSF13B	1.66	9E-06
213274_s_at	组织蛋白酶 B	CTSB	1.66	2E-09
228499_at	"6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 4"	PFKFB4	1.66	9E-05

[0381]

224880_at	v-ras 猪白血病病毒基因同源物 A (ras 有关)	RALA	1.66	2E-09
209230_s_at	p8 蛋白质 (癌转移候选基因 1)	P8	1.66	6E-04
204879_at	肺 I 型细胞膜相关糖蛋白	T1A-2	1.65	3E-05
219763_at	KIAA1608	KIAA1608	1.65	1E-08
201389_at	"整联蛋白, $\alpha$ 5 (纤连蛋白受体, $\alpha$ 多肽) "	ITGA5	1.65	2E-06
206342_x_at	艾杜醛糖 2-硫酸酯酶 (Hunter 综合征)	IDS	1.65	7E-09
218840_s_at	NAD 合成酶 1	NADSYN1	1.64	4E-04
224282_s_at	1-酰基甘油-3-磷酸 O-酰基转移酶 3	AGPAT3	1.64	6E-05
228124_at	染色体 20 开放读码框 22	C20orf22	1.64	5E-07
204445_s_at	花生四烯酸 5-脂加氧酶	ALOX5	1.64	5E-04
212488_at	"胶原, V型, $\alpha$ 1"	COL5A1	1.64	8E-04
212488_at	"胶原, V型, $\alpha$ 1"	COL5A1	1.64	8E-04
210889_s_at	"IgG 的 Fc 片段, 低亲和力 IIb, 受体 (CD32) "	FCGR2B	1.64	2E-04
202788_at	促分裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶 3	MAPKAPK3	1.64	2E-09
210513_s_at	血管内皮生长因子	VEGF	1.64	2E-09
217167_x_at	甘油激酶	GK	1.63	4E-05
202626_s_at	v-yes-1 Yamaguchi 肉瘤病毒有关癌基因同源物 v-yes-1 Yamaguchi 肉瘤病毒有关癌基因同源物	LYN	1.63	1E-08
207765_s_at	KIAA1539	KIAA1539	1.63	7E-09
203671_at	硫酸吟 S-甲基转移酶	TPMT	1.63	2E-11
1557915_s_at	谷胱甘肽 S-转移酶 $\omega$ 1	GSTO1	1.63	1E-10
219448_at	假定蛋白质 FLJ20533	FLJ20533	1.63	5E-06
204158_s_at	"T 细胞, 免疫调节剂 1, ATP 酶, H <sup>+</sup> 转运, 溶酶体的 V0 蛋白质 a 同种型 3"	TCIRG1	1.63	5E-06
210735_s_at	碳酸酐酶 XII	CA12	1.63	4E-06

[0382]

207939_x_at	"RNA 结合蛋白 S1, 富含丝氨酸结构域"	RNPS1	1.63	1E-06
201231_s_at	"烯醇化酶 1, (α)"	ENO1	1.63	2E-11
221882_s_at	跨膜蛋白质 8 (5 个跨膜结构域)	TMEM8	1.63	2E-07
219053_s_at	假没蛋白 FLJ20847	FLJ20847	1.62	4E-14
219648_at	可能地小鼠 dilute 抑制基因直向同源物	DSU	1.62	9E-05
204924_at	toll 样受体 2	TLR2	1.62	4E-05
223683_at	"锌指, 含 MYND 结构域 15"	ZMYND15	1.61	8E-06
218309_at	钙/钙调蛋白依赖性蛋白质激酶 II	CaMKIINα	1.61	1E-04
205205_at	" $\nu$ -rel 网状内皮组织增生病病毒基因同源物 B, 在 B 细胞中 $\kappa$ 轻链多肽基因增强子的核因子 3 (禽)"	RELB	1.61	4E-11
1557905_s_at	CD44 抗原 (归巢功能和印度血型系统)	CD44	1.61	1E-06
213113_s_at	"溶质载体家族 43, 成员 3"	SLC43A3	1.61	2E-10
218779_x_at	EPS8 样 1	EPS8L1	1.61	4E-04
205174_s_at	谷氨酰胺酰-肽环转移酶 (谷氨酰胺酰环化酶)	QPCT	1.60	3E-04
227396_at	"智人, 克隆 IMAGE:4454331, mRNA"	NA	1.60	7E-06
203561_at	"IgG 的 Fc 片段, 低亲和力 IIa, 受体 (CD32)"	FCGR2A	1.60	1E-05
212849_at	axin 1	AXIN1	1.60	5E-08
229055_at	转录基因座	NA	1.60	6E-08
211057_at	受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1   受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1	ROR1	1.60	1E-04
226944_at	HtrA 丝氨酸肽酶 3	HTRA3	1.60	3E-05
202206_at	ADP-核糖基化因子样 7	ARL7	1.59	2E-06
201743_at	CD14 抗原   CD14 抗原	CD14	1.59	3E-08
230498_at	G 蛋白偶联受体 24	GPR24	1.59	5E-07
210612_s_at	突触小泡磷酸酶 2	SYN2	1.59	6E-04
210612_s_at	突触小泡磷酸酶 2	SYN2	1.59	6E-04

[0383]

35820_at	GM2 神经节苷脂激活物	GM2A	1.58	3E-07
1553375_at	含 BTB ( POZ ) 结构域 9	BTBD9	1.58	7E-04
221042_s_at	"calmin ( calponin 样, 跨膜 ) "	CLMN	1.58	1E-05
217995_at	硫化物醌还原酶样 ( 酶母 )	SQRD1	1.58	9E-07
1554406_a_a_t	"C型凝集素结构域家族 7, 成员 A"	CLECTA	1.58	1E-07
235735_at	NA	NA	1.58	6E-06
1560060_s_at	液泡蛋白分选 37C ( 酶母 )	VPS37C	1.58	4E-13
207540_s_at	脾酪氨酸激酶	SYK	1.58	6E-05
218145_at	tribbles 同源物 3 ( 果蝇 )	TRIB3	1.58	1E-04
204657_s_at	SHB ( 含 Src 同源区 2 结构域 ) 衔接蛋白 B	SHB	1.58	7E-07
224950_at	前列腺素 F2 受体负调节蛋白	PTGFRN	1.57	1E-05
232510_s_at	二肽基肽酶 3	DPP3	1.57	2E-07
1554503_a_a_t	破骨细胞相关受体	OSCAR	1.57	1E-04
203952_at	活化 转录因子 6	ATF6	1.57	1E-04
226497_s_at	Fms 有关酪氨酸激酶 1 ( 血管内皮生长因子 / 血管通透性因子受体 )	FLT1	1.57	5E-05
201470_at	谷胱甘肽 S- 转移酶 $\alpha$ 1	GSTO1	1.56	2E-10
219090_at	"溶质载体家族 24 ( 钠 / 钾 / 钙交换剂 ) , 成员 3 "	SLC24A3	1.56	1E-03
205707_at	白细胞介素 17 受体	IL17R	1.56	2E-06
220253_s_at	低密度脂蛋白有关蛋白 12	LRP12	1.56	8E-07
213011_s_at	磷酸丙糖异构酶 1	TPII	1.56	8E-10
227060_at	"肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 19 样 "	TNFRSF19L	1.56	9E-04
207671_s_at	"卵黄状黄斑营养不良 ( Best 病, bestrophin ) "	VMD2	1.56	3E-04

[0384]

227757_at	cullin 4A	CUL4A	1.56	3E-04
226140_s_at	含 OTU 结构域 1	OTUD1	1.56	8E-10
209545_s_at	受体-相互作用丝氨酸-苏氨酸激酶 2	RIPK2	1.56	3E-09
218009_s_at	胞质分裂的蛋白质调节剂 1	PRC1	1.56	1E-04
202208_s_at	ADP-核糖基化因子样 7	ARL7	1.56	1E-06
203045_at	ninjurin 1	NINJ1	1.56	4E-07
207168_s_at	"H2A 组蛋白家族, 成员 Y"	H2AFY	1.55	9E-10
221654_s_at	泛素特异性蛋白酶 3	USP3	1.55	2E-09
203402_at	"电压门控钾通道, shaker 有关亚家族, β 成员 2"	KCNAB2	1.55	3E-05
203923_s_at	"细胞色素 b-245, β 多肽 (慢性肉芽肿病)"	CYBB	1.55	1E-04
202897_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 非受体型底物 1"	PTPNS1	1.55	3E-09
201848_s_at	BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白质 3	BNIP3	1.55	3E-06
202625_at	V-yes-1 Yamaguchi 肉瘤病毒有关癌基因同源物  V-yes-1 Yamaguchi 肉瘤病毒有关癌基因同源物	LYN	1.55	2E-09
1565951_s_at	无脉络膜样 (Rab 护送蛋白 2)	CHML	1.55	1E-04
41660_at	"钙粘着蛋白, EGF LAG 七跨 G 型受体 1 (flamingo 同源物, 果蝇)"	CELSR1	1.55	7E-04
215499_at	促分裂原活化蛋白激酶 3   促分裂原活化蛋白激酶 3	MAP2K3	1.55	2E-07
203409_at	"损害特异性 DNA 结合蛋白 2, 48kDa"	DDB2	1.55	2E-06
224733_at	趋化因子样因子超家族 3	CKLFSF3	1.55	4E-10
204858_s_at	内皮细胞生长因子 1 (血小板衍生的)	ECGF1	1.54	4E-05
201849_at	BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白质 3	BNIP3	1.54	3E-06
225955_at	"meteorin, 神经胶质细胞分化调节剂样"	METRNL	1.54	2E-08
222768_s_at	CGI-09 蛋白质	CGI-09	1.54	3E-09
204575_s_at	基质金属蛋白酶 19	MMP19	1.54	2E-05

[0385]

208002_s_at	脑酰基-CoA 水解酶	BACH	1.54	2E-06
225738_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 1	RAPGEF1	1.54	2E-11
1553134_s_at	染色体 9 开放读码框 72	C9orf72	1.54	4E-04
227337_at	低密度脂蛋白受体有关蛋白质结合蛋白	Lrp2bp	1.53	2E-04
221539_at	真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1	EIF4EBP1	1.53	9E-05
216180_s_at	突触小泡磷酸酶 2	SYN1	1.53	4E-04
235678_at	GM2 神经节苷脂激活物	GM2A	1.53	2E-07
202087_s_at	组织蛋白酶 L	CTSL	1.53	2E-06
213716_s_at	分泌和跨膜 1	SECTM1	1.53	2E-05
201963_at	酰基-CoA 合成酶长链家族成员 1	ACSL1	1.53	5E-06
223811_s_at	染色体 7 开放读码框 20	C7orf20	1.53	7E-05
212671_s_at	"主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 1   主要组织相容性复合物, II 类, DQ $\alpha$ 2"	HLA-DQA1   HLA-DQA2	1.53	9E-04
207275_s_at	酰基-CoA 合成酶长链家族成员 1	ACSL1	1.53	3E-04
209166_s_at	"甘露糖苷酶, a, 2B 类, 成员 1"	MAN2B1	1.53	6E-08
208308_s_at	葡萄糖磷酸异构酶	GPI	1.53	1E-07
202329_at	C-Src 酰氨酸激酶	CSK	1.53	1E-06
205684_s_at	染色体 9 开放读码框 55	C9orf55	1.53	1E-08
210589_s_at	"葡萄糖苷酶, β; 酸性 (包括葡萄糖神经酰胺酶) "	GBA	1.52	9E-05
222868_s_at	白细胞介素 18 结合蛋白	IL18BP	1.52	6E-06
201587_s_at	白细胞介素-1受体-相关激酶 1	IRAK1	1.52	3E-09
207224_s_at	唾液酸结合 Ig 样凝集素 7	SIGLEC7	1.52	1E-04
1554309_at	"真核生物翻译起始因子 4 $\gamma$ , 3"	EIF4G3	1.52	4E-04
228153_at	含 IBR 结构域 2	IBRDC2	1.52	7E-07
217984_at	核糖核酸酶 T2	RNASET2	1.52	4E-05

[0386]

探针ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:	倍数变化	p值
200840_at	赖氨酸-tRNA 合成酶	KARS	1.52	4E-07
218039_at	核仁和纺锤体相关蛋白 1	NUSAP1	1.52	1E-04
226459_at	磷酸肌醇-3-激酶衔接蛋白 1	PIK3AP1	1.52	1E-06
224937_at	前列腺素 F2 受体负调节蛋白	PTGFRN	1.51	3E-04
224937_at	前列腺素 F2 受体负调节蛋白	PTGFRN	1.51	3E-04
201079_at	宐触循环蛋白 2	SYNGR2	1.51	1E-05
242288_s_at	弹性蛋白/原纤维界面 2	EMILIN2	1.51	1E-05
201761_at	"亚甲基四氢叶酸脱氢酶 ( NADP+ 依赖性 ) 2, 次甲基四氢叶酸环水解酶"	MTHFD2	1.51	2E-08
226071_at	含血小板反应蛋白重复 1	TSRC1	1.51	5E-07
224859_at	B7 同源物 3	B7H3	1.51	1E-05
214175_x_at	PDZ 和 LIM 结构域 4	PDLIM4	1.51	1E-03
223378_at	NA	NA	1.51	2E-05
202009_at	PTK9L 蛋白质酪氨酸激酶 9 样 ( A6 有关蛋白质 )	PTK9L	1.51	3E-12
219040_at	Coronin7	CORO7	1.51	2E-04
228745_at	假设蛋白 FLJ13611	FLJ13611	1.51	6E-08
221894_at	含 aarF 结构域激酶 2	ADCK2	1.51	2E-05
235359_at	ELLP3030	UNQ3030	1.50	7E-05
217933_s_at	亮氨酸氯肽酶 3	LAP3	1.50	1E-05
1555841_at	类似于 RIKEN cDNA 5730528L13 基因	MGC17337	1.50	9E-08
201779_s_at	环指蛋白 13	RNF13	1.50	1E-08
201066_at	细胞色素 c-1	CYC1	1.50	4E-08

表 7. 与 RA 的 F2 亚型相关的基因表达。

探针ID NETAFFX:基因名称

[0387]

			基因符号	
206552_s_at	"递激肽，前体 1 (物质 K、物质 P、神经激肽 1、神经激肽 2、神经介肽 L、神经激肽 $\alpha$ 、神经肽 K、神经肽 $\gamma$ )"	TAC1	10.84	3E-05
204712_at	WNT 抑制因子 1	WIF1	8.21	5E-07
241412_at	$\beta$ 动物纤维素	BTC	5.75	2E-12
223836_at	Ksp37 蛋白质	KSP37	5.58	2E-08
237466_s_at	hedgehog 相互作用蛋白质	HHIP	5.34	1E-07
206423_at	血管生成素样 7	ANGPTL7	5.31	3E-06
206315_at	细胞因子受体样因子 1	CRLF1	4.87	5E-20
207326_at	$\beta$ 动物纤维素	BTC	4.48	7E-11
209613_s_at	"醇脱氢酶 1B (I 类) , $\beta$ 多肽"	ADH1B	4.42	8E-05
204933_s_at	"肿瘤坏死因子受体超家族，成员 11b ( 护骨蛋白 )"	TNFRSF11B	3.79	8E-08
214680_at	"神经营养性酪氨酸激酶，受体，2型"	NTRK2	3.78	8E-13
206262_at	"醇脱氢酶 1C (I 类) , $\gamma$ 多肽"	ADH1C	3.78	4E-06
201525_at	载脂蛋白 D	APOD	3.74	1E-05
207174_at	磷脂酰肌醇蛋白聚糖 5	GPC5	3.71	4E-08
211276_at	转录延伸因子 A (SII) 样 2	TCEAL2	3.70	4E-13
230593_at	转录基因座	NA	3.67	1E-05
231798_at	noggin	NOG	3.60	1E-06
223775_at	Hedgehog 相互作用蛋白质	HHIP	3.58	1E-06
206002_at	G 蛋白偶联受体 64	GPR64	3.52	3E-15
235050_at	"溶质载体家族 2 ( 葡萄糖易化转运蛋白 ) , 成员 12"	SLC2A12	3.33	1E-06
38037_at	肝素结合 EGF 样生长因子	HBEGF	3.33	3E-09
221795_at	"神经营养性酪氨酸激酶，受体，2型"	NTRK2	3.29	8E-10
203662_s_at	原肌球调节蛋白 1	TMOD1	3.24	1E-10

[0388]

210155_at	"肌纤蛋白, 小梁网诱导性糖皮质激素应答"	MYOC	3.24	3E-08
221796_at	"神经营养性酪氨酸激酶, 受体, 2型"	NTRK2	3.24	1E-12
206737_at	"无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 11"	WNT11	3.24	4E-07
204469_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, Z多肽 1"	PTPRZ1	3.22	8E-10
212444_at	"cDNA 克隆 IMAGE:6025865, 部分 cds"	NA	3.18	1E-08
213317_at	氯细胞内通道 5	CLIC5	3.15	1E-09
1556037_s_at	hedgehog 相互作用蛋白质	HHIP	3.14	3E-10
204932_at	"肿瘤坏死因子受体超家族, 成员 11b ( 护骨蛋白 )"	TNFRSF11B	3.09	1E-07
219295_s_at	前胶原 C-内肽酶增强子 2	PCOLCE2	3.05	5E-16
205397_x_at	"SMAD, 母亲抗 DPP 同源物 3 ( 果蝇 )"	SMA3	2.97	2E-14
		PCDHA9		
		PCDHAC2		
		PCDHAC1		
		PCDHA13		
		PCDHA12		
		PCDHA11		
		PCDHA10		
		PCDHA8		
		PCDHA7		
		PCDHA6		
		PCDHA5		
		PCDHA4		
		PCDHA3		
	"原钙粘蛋白 α9   原钙粘蛋白 α 亚家族 C, 2   原钙粘蛋白 α 亚家族 C, 1   原钙粘蛋白 α 13   原钙粘蛋白 α 12   原钙粘蛋白 α 11   原钙粘蛋白 α 10   原钙粘蛋白 α 8   原钙粘蛋白 α 7   prot..."	PCDHA2		
224212_s_at		PCDHA1	2.96	2E-06

[0389]

211485_s_at	成纤维细胞生长因子 18	FGF18	2.96	1E-05
220076_at	"强直, 进行性同源物 (小鼠)"	ANKH	2.90	1E-10
228796_at	copine IV	CPNE4	2.87	5E-06
207317_s_at	集钙蛋白 2 (心肌)	CASQ2	2.86	9E-07
214040_s_at	"凝溶胶蛋白 (淀粉样变, 芬兰型)"	GSN	2.85	3E-11
206227_at	"软骨间层蛋白质, 核苷酸焦磷酸水解酶"	CILP	2.85	2E-06
207292_s_at	促分裂原活化蛋白激酶 7	MAPK7	2.84	3E-14
205883_at	含锌指和 BTB 结构域 16	ZBTB16	2.82	3E-05
229929_at	含 SPRY 结构域 SOCS 盒蛋白 SSB-4	SSB4	2.77	1E-05
219866_at	氯细胞内通道 5	CLIC5	2.77	1E-09
213176_s_at	潜在的转化生长因子β结合蛋白 4	LDBP4	2.75	8E-10
231729_s_at	钙磷蛋白	CAPS	2.72	8E-06
155597_s_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5	2.71	1E-05
227803_at	胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 5 (推定功能)	ENPP5	2.69	2E-08
206941_x_at	NA	NA	2.68	1E-07
227782_at	类似于 B230208J24Rik 蛋白质	NA	2.68	9E-18
209616_s_at	羧基酯酶 1 (单核细胞/巨噬细胞丝氨酸酯酶 1)	CES1	2.67	5E-07
220484_at	Mucolipin 3	MCOLN3	2.67	6E-07
218180_s_at	EPSS8 样 2	EPSS8L2	2.67	5E-07
1555800_at	锌指蛋白 533	ZNF533	2.66	2E-06
214961_at	KIAA0774	KIAA0774	2.63	4E-05
235367_at	Myopalladin	MYPN	2.63	4E-06
230360_at	collomin	COLM	2.63	4E-09
229176_at	"强直, 进行性同源物 (小鼠)"	ANKH	2.56	3E-10
203821_at	肝素结合 EGF 样生长因子	HBEGF	2.51	2E-08

[0390]

217628_at	氯细胞内通道 5	CLIC5	2.49	5E-05
203463_s_at	epsin 2	EPN2	2.49	1E-05
230081_at	"磷脂酰肌醇特异性 磷脂酶 C, 含 X 结构域 3"	PLCXD3	2.48	2E-07
204442_x_at	潜伏的转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白 4	LTPB4	2.48	5E-09
244353_s_at	NA	NA	2.47	5E-07
229019_at	锌指蛋白 533	ZNF533	2.47	3E-07
206404_at	成纤维细胞生长因子 9 ( 神经胶质活化因子 )	FGF9	2.45	6E-06
227401_at	白细胞介素 17D	IL17D	2.45	2E-12
223093_at	"强直, 进行性同源物 ( 小鼠 )"	ANKH	2.45	2E-12
204223_at	富脯氨酸精氨酸端富亮氨酸重复蛋白质	PRELP	2.45	5E-09
223315_at	neprin 4	NTN4	2.44	5E-15
205325_at	植烷酰基-CoA 羧化酶相互作用蛋白质	PHYHIP	2.42	2E-06
204714_s_at	"凝血因子 V ( 前加速素, 不稳定因子 )"	F5	2.42	6E-08
221926_s_at	白细胞介素 17 受体 C	IL17RC	2.41	8E-09
212741_at	单胺氧化酶 A	MAOA	2.41	2E-08
204731_at	"转化生长因子, $\beta$ 受体 III ( $\beta$ 聚糖, 300kDa )"	TGFBR3	2.38	1E-08
219747_at	假定蛋白质 FLJ23191	FLJ23191	2.37	3E-14
206987_x_at	成纤维细胞生长因子 18	FGF18	2.37	2E-05
219140_s_at	"视黄醇结合蛋白 4, 血浆"	RBP4	2.34	3E-08
222043_at	"簇集蛋白 ( 补体融合抑制剂, SP-40, 40, 硫酸糖蛋白 2, 鞘酮抑制剂 )"	CLU	2.34	6E-13
205182_s_at	前列腺素 E2, 载脂蛋白 J"	ZNF324	2.34	1E-05
211029_x_at	成纤维细胞生长因子 18   成纤维细胞生长因子 18	FGF18	2.33	3E-05
228224_at	富脯氨酸精氨酸端富亮氨酸重复蛋白质	PRELP	2.33	4E-07
206614_at	生长分化因子 5 ( 软骨衍生的形态发生蛋白质-1 )	GDF5	2.33	1E-06

[0391]

1555801_s_at	锌指蛋白质 533	ZNF533	2.33	1E-05
1561396_at	EPH 受体 A6	EPHA6	2.32	3E-07
238441_at	"CDNA 克隆 IMAGE:5288757, 部分 cds"	NA	2.31	4E-07
228873_at	"胶原, XXII 型, $\alpha$ 1"	COL22A1	2.30	2E-05
203068_at	kelch 样 21 (果蝇)	KLHL21	2.29	2E-08
201539_s_at	4 个半 LIM 结构域 1	FHL1	2.26	1E-08
210397_at	"防御素, $\beta$ 1"	DEFB1	2.25	2E-05
215913_s_at	"GULP, 含 PTB 结构域的吞噬衔接蛋白 1"	GULP1	2.24	6E-09
231029_at	转录基因座	NA	2.23	6E-08
203424_s_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5	2.21	8E-05
205158_at	"核糖核酸酶, RNA 酶 A 家族, 4"	RNASE4	2.21	4E-16
210823_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, S"	PTPRS	2.21	1E-07
204237_at	"GULP, 含 PTB 结构域的吞噬衔接蛋白 1"	GULP1	2.20	3E-14
204713_s_at	"凝血因子 V (前加速素, 不稳定因子) "	F5	2.19	7E-08
225879_at	可能地酵母 SEN54 同源物	SEN54L	2.18	9E-09
212713_at	微原纤维相关蛋白质 4	MFAP4	2.18	9E-07
227762_at	转录基因座	NA	2.18	7E-05
200965_s_at	肌动蛋白结合 LIM 蛋白质 1	ABLIM1	2.17	1E-08
224059_s_at	numb 同源物 (果蝇) 样	NUMBL	2.16	6E-05
209355_s_at	磷酸酯酶 2B 型	PPAP2B	2.16	2E-09
219949_at	含富亮氨酸重复 2	LRRC2	2.15	8E-10
211958_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5	2.15	1E-07
203706_s_at	卷曲蛋白同源物 7 (果蝇)	FZD7	2.15	7E-15
212062_at	"ATP 酶, II 类, 9A 型"	ATP9A	2.14	1E-10
207336_at	SRY (性别决定区 Y) -盒 5	SOX5	2.14	2E-09

[0392]

203851_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 6	IGFBP6	2.13	3E-07
205265_s_at	主动脉优先表达的蛋白质 1	APEG1	2.13	2E-06
230083_at	泛素特异性蛋白酶 53	USP53	2.12	5E-10
204389_at	单胺氧化酶 A	MAOA	2.12	5E-06
1555958_at	NA	NA	2.11	6E-11
205100_at	谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶 2	GFPT2	2.10	1E-10
231817_at	泛素特异性蛋白酶 53	USP53	2.10	6E-11
201801_s_at	"溶质载体家族 29 (核苷转运蛋白) , 成员 1"	SLC29A1	2.10	9E-14
227702_at	"细胞色素 P450, 家族 4, 亚家族 X, 多肽 1"	CYP4X1	2.09	2E-07
206243_at	金属蛋白酶组织抑制剂 4	TIMP4	2.09	2E-05
229674_at	含 SERTA 结构域 4	SERTAD4	2.08	8E-07
208792_s_at	"簇集蛋白 (补体融合抑制剂, SP-40,40, 硫酸糖蛋白 2, 辛酮抑制前 列腺信贷 2, 载脂蛋白 J) "	CLU	2.07	3E-10
210298_x_at	4 个半 LIM 结构域 1	FHL1	2.07	8E-08
201149_s_at	"金属蛋白酶组织抑制剂 3 (Sorsby 眼底营养不良, 假炎性 ) "	TIMP3	2.06	1E-11
226192_at	"转录基因座, 强类似于 XP_496055.1 类似于 p40 [智人]"	NA	2.06	6E-08
223094_s_at	"强直, 进行性同源物 (小鼠) "	ANKH	2.06	6E-07
203108_at	"G 蛋白偶联受体, 家族 C, 组 5, 成员 A"	GPCR5A	2.06	5E-06
203661_s_at	原肌球调节蛋白 1	TMOD1	2.05	3E-11
209283_at	" <sup>晶</sup> 体蛋白, $\alpha$ B"	CRYAB	2.04	2E-09
224657_at	促分裂原诱导性基因 6	MIG-6	2.04	4E-08
224325_at	卷曲蛋白同源物 8 (果蝇)   卷曲蛋白同源物 8 (果蝇)	FZD8	2.04	2E-13
227405_s_at	卷曲蛋白同源物 8 (果蝇)	FZD8	2.03	1E-13
204736_s_at	硫酸软骨素蛋白聚糖 4 (黑素瘤相关的)	CSPG4	2.03	1E-06
204235_s_at	"GULP, 含 PTB 结构域的吞噬衔接蛋白 1"	GULP1	2.03	8E-12

[0393]

237054_at	胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 5 ( 推定功能 )	ENPP5	2.03	3E-05
238489_at	"转录基因座, 中等类似于 NP_694983.1 含 DHHC 蛋白质 20 [智人]"	NA	2.01	2E-05
204796_at	棘皮动物微管相关蛋白样 1	EML1	2.00	1E-13
220744_s_at	WD 重复结构域 10	WDR10	2.00	5E-05
212730_at	desmuslin	DMN	2.00	2E-06
204776_at	血小板反应蛋白 4	THBS4	2.00	5E-07
212328_at	KIAA1102 蛋白质	KIAA1102	1.99	8E-10
220110_s_at	核 RNA 输出因子 3	NXF3	1.99	1E-05
219825_at	"细胞色素 P450, 家族 26, 亚家族 B, 多肽 1"	CYP26B1	1.99	6E-06
229310_at	含 kelch 重复和 BTB ( POZ ) 结构域 9	KBTBD9	1.98	4E-16
203705_s_at	卷曲蛋白同源物 7 ( 果蝇 )	FZD7	1.98	1E-13
213800_at	补体因子 H	CFH	1.98	1E-10
209905_at	同源异形盒 A9	HOXA9	1.96	4E-07
205591_at	嗅介蛋白 1	OLFM1	1.96	2E-10
227821_at	"富亮氨酸重复 LGI 家族, 成员 4"	LGI4	1.95	8E-05
239488_at	蛋白质磷酸酶 1 ( 以前地 2C ) 样	PPM1L	1.94	1E-06
237465_at	由 BC062741 支持的假设基因	LOC401151	1.94	3E-06
205606_at	低密度脂蛋白受体有关蛋白质 6	LRP6	1.94	4E-05
231781_s_at	含富亮氨酸重复 2	LRRC2	1.93	2E-09
205498_at	生长激素受体	GHR	1.93	1E-09
227892_at	"cDNA 克隆 IMAGE:5288757, 部分 cds"	NA	1.93	2E-05
203088_at	fibulin 5	FBLN5	1.93	9E-07
	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 4 ( GalNAc-T4 )	GALNT4	1.92	1E-05
220442_at		FHL1	1.92	5E-07
214505_s_at	4 个半 LIM 结构域 1			

		PCDH9   PCDHAC2   PCDHAC1   PCDHA13   PCDHA12   PCDHA11   PCDHA10   PCDHA8   PCDHA7   PCDHA6   PCDHA5   PCDHA4   PCDHA3   PCDHA2   PCDHA1	
210674_s_at	"原钙粘蛋白 $\alpha$ 9   原钙粘蛋白 $\alpha$ 亚家族 C, 2   原钙粘蛋白 $\alpha$ 亚家族 C, 1   原钙粘蛋白 $\alpha$ 13   原钙粘蛋白 $\alpha$ 12   原钙粘蛋白 $\alpha$ 11   原钙粘蛋白 $\alpha$ 10   原钙粘蛋白 $\alpha$ 8   原钙粘蛋白 $\alpha$ 7   prot..."	TIMP3	1.92
201148_s_at	"金属蛋白酶组织抑制剂 3 (Sorsby 眼底营养不良, 假炎性 )"	KIAA1102	1.91
212327_at	KIAA1102 蛋白质	GRK5	1.91
204396_s_at	G 蛋白偶联受体激酶 5	FLJ20152	1.90
218532_s_at	假定蛋白质 FLJ20152	DLX3	1.90
231778_at	Distal-less 同源异形盒 3	FLJ14834	1.90
227058_at	假定蛋白质 FLJ14834	AXL	1.89
202686_s_at	AXL 受体酪氨酸激酶	HTRA4	1.89
1553706_at	HtrA 丝氨酸肽酶 4	GPR125	1.89
210473_s_at	G 蛋白偶联受体 125	LOC56901	1.89
218484_at	NADH:泛醌氧化还原酶 MLRQ 亚基同源物		2E-06

[0394]

[0395]

219764_at	卷曲蛋白同源物 10 ( 果蝇 )	FZD10	1.89	9E-10
212230_at	磷酸磷酸酶 2 型 B	PPAP2B	1.88	2E-09
204578_at	KIAA0377 基因产物	KIAA0377	1.88	2E-05
203786_s_at	肿瘤蛋白质 D52 样 1	TPD52L1	1.88	1E-06
227341_at	染色体 10 开放读码框 30	C10orf30	1.88	8E-06
210372_s_at	肿瘤蛋白质 D52 样 1	TPD52L1	1.88	2E-06
221408_x_at	原钙粘蛋白 $\beta$ 12	PCDHIB12	1.88	7E-07
212736_at	染色体 16 开放读码框 45	C16orf45	1.88	3E-12
213497_at	含锚蛋白重复序列和 BTB ( POZ ) 结构域 2	ABTB2	1.87	2E-13
201147_s_at	"金属蛋白酶组织抑制剂 3 ( Sorsby 眼底营养不良, 假炎性 ) "	TIMP3	1.87	1E-12
216017_s_at	NGFI-A 结合蛋白 2 ( EGR1 结合蛋白 2 )	NAB2	1.87	2E-06
229797_at	Mucolipin 3	MCOLN3	1.87	1E-05
210619_s_at	透明质酸氨基葡萄糖苷酶 1	HYAL1	1.87	1E-09
221317_x_at	原钙粘蛋白 $\beta$ 6	PCDHIB6	1.87	8E-07
201926_s_at	"补体的衰变加速因子 ( CD55, Cromer 血型系统 ) "	DAF	1.87	1E-08
204388_s_at	单胺氧化酶 A	MAOA	1.86	1E-06
215305_at	"血小板衍生的生长因子受体, $\alpha$ 多肽"	PDGFRA	1.86	2E-05
211607_x_at	"表皮生长因子受体 ( 成红细胞白血病病毒 ( v-erb-b ) 癌基因同源物, 鸽 )   表皮生长因子受体 ( 成红细胞白血病病毒 ( v-erb-b ) 癌基因同源物, 鸽 ) "	EGFR	1.86	2E-06
229337_at	泛素特异性蛋白酶 2	USP2	1.86	1E-05
204797_s_at	棘皮动物微管相关蛋白质样 1	EML1	1.84	9E-11
204310_s_at	利钠肽受体 B/ 鸟苷酸环化酶 B ( 心房利钠肽受体 B )	NPR2	1.84	8E-11
225817_at	带蛋白样 1	CGNL1	1.84	1E-08
205086_s_at	假定蛋白质 384D8_6	384D8_2	1.83	4E-06

[0396]

208202_s_at	PHD 指蛋白质 15	PHF15	1.83	5E-06
209683_at	NA	NA	1.83	7E-11
220043_s_at	通过单克隆抗体 133.2 和 96.5 鉴定的抗原 p97 ( 黑素瘤相关的 )	MFI2	1.83	9E-05
205613_at	B/K 蛋白质	LOC51760	1.83	3E-05
216949_s_at	多囊肾病 1 ( 常染色体显性 )	PKD1	1.82	2E-06
202289_s_at	"转化, 酸性含无规卷曲蛋白质 2"	TACCC2	1.82	7E-12
205384_at	含 FXYD 结构域离子转运调节剂 1 ( phospholemman )	FXYD1	1.82	2E-08
212226_s_at	磷酸磷酸酶 2B 型	PPAP2B	1.81	2E-06
223475_at	含 LCCL 结构域富半胱氨酸分泌蛋白 1	LCRISP1	1.81	3E-05
203425_s_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5	1.81	8E-05
206850_at	在染色体 22 上的 RAS 有关	RRP22	1.81	1E-08
218692_at	假定蛋白质 FLJ20366	FLJ20366	1.81	1E-07
	"簇集蛋白 ( 补体融解抑制剂, SP-40, 40, 硫酸糖蛋白 2, 睾酮抑制前腺信使 2, 载脂蛋白 J ) "	CLU	1.80	1E-07
208791_at	间充质干细胞蛋白 DS-CD75	LOC51337	1.80	3E-06
218500_at	白三烯 C4 合酶	LTC4S	1.80	6E-08
206480_at	"肌醇 1, 4, 5- 三磷酸受体, 3 型"	ITPR3	1.80	7E-08
201188_s_at	"过氧化物酶体膜蛋白质 4, 24kDa"	PXMP4	1.80	3E-07
224210_s_at	"核糖核酸酶, RNA 酶 A 家族, 4"	RNASE4	1.80	6E-13
213397_x_at	假定蛋白质 LOC284018	LOC284018	1.79	1E-12
226901_at	含普列克底物蛋白和 Sec7 结构域 3	PSD3	1.79	2E-06
203355_s_at	KIAA1573 蛋白质	KIAA1573	1.79	2E-06
225627_s_at	染色体 1 开放读码框 21   染色体 1 开放读码框 21	Clorf21	1.78	2E-05
221272_s_at	转录基因座	NA	1.78	6E-05
244623_at	"超氧化物歧化酶 3, 细胞外的"	SOD3	1.78	9E-09
205236_x_at				

[0397]

228255_at	"肌萎缩侧索硬化2(青少年)染色体区,候选基因4"	ALS2CR4	1.78	3E-08
244130_at	转录基座	NA	1.78	2E-05
201860_s_at	"纤溶酶原激活物,组织"	PLAT	1.77	1E-07
218613_at	含普列克底物蛋白和Sec7结构域3	PSD3	1.77	6E-08
232099_at	原钙粘蛋白β16	PCDHB16	1.77	8E-07
1556427_s_at	类似于假设蛋白质	LOC221091	1.77	5E-10
206171_at	腺苷A3受体	ADORA3	1.76	3E-06
1557292_a_at	Mucolipin 3	MCOLN3	1.76	9E-05
229657_at	由AK096885支持的假设基因;AK098084	NA	1.76	1E-08
201802_at	"溶质载体家族29(核苷转运蛋白),成员1"	SLC29A1	1.76	2E-14
203426_s_at	胰岛素样生长因子结合蛋白5	IGFBP5	1.76	4E-05
228716_at	由AK096885支持的假设基因;AK098084	LOC401059	1.76	1E-07
217626_at	"醛-酮还原酶家族1,成员C1(二氢二醇脱氢酶1;20-α(3-α)-羟基类固醇脱氢酶) 醛-酮还原酶家族1,成员C2(二氢二醇脱氢酶2;胆汁酸结合蛋白;3-α羟基类固醇脱氢酶..."	AKR1C1 AKR1C2	1.75	8E-06
201925_s_at	"补体的衰变加速因子(CD55,Cromer血型系统)"	DAF	1.75	5E-07
204066_s_at	"centaurin,γ2"	CENTG2	1.75	8E-06
1554008_at	制癌素M受体	OSMR	1.74	2E-05
221204_s_at	软骨酸性蛋白质1	CRTAC1	1.74	2E-06
210299_s_at	4个半LIM结构域1	FHL1	1.74	4E-07
229916_at	胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶6	ENPP6	1.74	9E-07
202342_s_at	含三联基序2	TRIM2	1.74	1E-09
227899_at	vitrin	VIT	1.74	1E-08
228608_at	电压门控通道样1	VGCNL1	1.74	1E-06

[0398]

206638_at	5-羟色胺 (serotonin) 受体 2B	HTR2B	1.74	9E-05
1553572_a_a_t	细胞珠蛋白	CYGB	1.74	2E-06
226189_at	"智人, 克隆 IMAGE:4794726, mRNA"	NA	1.73	5E-05
204041_at	单胺氧化酶 B	MAOB	1.73	1E-06
238451_at	"膜蛋白质, 棕榈酰化 7 (MAGUK p55 亚家族成员 7) "	MPP7	1.73	1E-05
219902_at	甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶 2	BHMT2	1.73	2E-08
1568868_at	NA	NA	1.73	4E-05
205398_s_at	"SMAD, 母亲抗 DPP 同源物 3 (果蝇) "	SMAAD3	1.73	5E-08
209894_at	瘦素受体	LEPR	1.72	3E-05
209019_s_at	PTEN 诱导的推定激酶 1	PINK1	1.72	4E-09
204284_at	"蛋白质磷酸酶 1, 调节 (抑制剂) 亚基 3C"	PPPIR3C	1.72	3E-06
209243_s_at	父本表达的 3	PEG3	1.72	5E-06
228554_at	MRNA; cDNA DKFZp586G0321 (来自克隆 DKFZp586G0321)	NA	1.72	3E-05
220407_s_at	"转化生长因子, $\beta$ 2"	TGFB2	1.71	8E-10
225871_at	前列腺的 6 次跨膜上皮抗原 2	STEAP2	1.71	2E-07
206163_at	mab-21 样 1 (秀丽隐杆线虫)	MAB21L1	1.70	9E-05
202724_s_at	forkhead 框 O1A (横纹肌肉瘤)	FOXO1A	1.70	5E-12
214721_x_at	CDC42 效应蛋白质 (Rho GTP 酶结合) 4	CDC42EP4	1.70	2E-07
40524_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 非受体型 2 1"	PTPN21	1.70	6E-06
202669_s_at	肝配对蛋白-B2	EFNB2	1.69	2E-05
221667_s_at	热休克 22kDa 蛋白质 8	HSPB8	1.69	2E-06
232305_at	3-羟基甲基-3-甲基戊二酰-辅酶 A 裂解酶样 1	HMGCLL1	1.69	1E-05
200636_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, F"	PTPRF	1.69	7E-07
202341_s_at	含三联基序 2	TRIM2	1.69	2E-06

[0399]

218510_x_at	假定蛋白质 FLJ20152	FLJ20152	1.69	8E-09
201984_s_at	"表皮生长因子受体 (成红细胞白血病病毒 (v-erb-b) 癌基因同源物, 鸽)"	EGFR	1.68	7E-08
1554705_at	假定蛋白质 MGC45780	MGC45780	1.68	5E-05
211110_s_at	雄激素受体 (双氢睾酮受体; 雉丸女性化; 脊髓延髓肌萎缩; 肯尼迪病)	AR	1.68	5E-09
1555950_a_a_t	"补体的衰变加速因子 (CD55, Cromer 血型系统)"	DAF	1.67	8E-08
227898_s_at	假定蛋白质 FLJ38705	FLJ38705	1.67	8E-06
202862_at	延胡索酰乙酰乙酸水解酶 (延胡索酰乙酰乙酸酶)	FAH	1.67	6E-11
214682_at	假定蛋白质 LOC339047	LOC339047	1.67	4E-07
48031_r_at	染色体 5 开放读码框 4	C5orf4	1.67	1E-06
205019_s_at	血管活性肠肽受体 1	VIPR1	1.67	3E-06
209789_at	"coronin, 肌动蛋白结合蛋白, 2B"	CORO2B	1.67	9E-07
219922_s_at	潜伏的转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白 3	LTBP3	1.66	4E-10
37022_at	富脯氨酸精氨酸富亮氨酸重复蛋白质	PRELP	1.66	7E-06
235076_at	核结构域 10 蛋白质	NDP52	1.65	6E-06
200637_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, F"	PTPRF	1.65	2E-06
223092_at	"强直, 进行性同源物 (小鼠)"	ANKK1	1.64	1E-07
227419_x_at	胎盘特异性 9	PLAC9	1.64	4E-07
236325_at	NA	NA	1.64	1E-06
212494_at	含张力蛋白样 C1 结构域磷酸酶	TENCI	1.64	2E-09
226602_s_at	类似于断裂点簇区同种型 1	LOC440820	1.64	2E-12
223796_at	接触蛋白相关蛋白质样 3   类似于细胞识别分子 CASPR3	CNTNAP3   LOC389734	1.63	5E-06

[0400]

229487_at	早期 B 细胞因子	EBF	1.63	4E-07
225867_at	"智力低下, X 连锁 85"	MRX85	1.63	2E-08
204036_at	"内皮分化, 溶血磷脂酸 G 蛋白偶联受体, 2"	EDG2	1.63	6E-10
204287_at	突触循环蛋白 1	SYNNGR1	1.63	3E-05
204161_s_at	胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 4 (推定功能)	ENPP4	1.62	2E-06
229000_at	锌指蛋白 77 (pT1)	ZNF77	1.62	4E-05
222423_at	Nedd4 家族相互作用蛋白质 1	NDFIP1	1.62	2E-14
204037_at	"内皮分化, 溶血磷脂酸 G 蛋白偶联受体, 2"	EDG2	1.62	3E-09
219188_s_at	LRP16 蛋白质	LRP16	1.62	5E-09
205404_at	羟基类固醇 (11-β) 脱氢酶 1	HSD11B1	1.62	1E-05
226959_at	NA	NA	1.62	3E-05
206176_at	骨形态发生蛋白 6	BMP6	1.62	2E-06
1552789_at	假定蛋白质 FLJ32803	FLJ32803	1.62	1E-08
1558680_s_at	"磷酸二酯酶 1A, 钙调蛋白依赖性"	PDE1A	1.61	4E-05
205407_at	具有 kazal 基序的反向诱导富半胱氨酸蛋白质	RECK	1.61	7E-08
219039_at	"scma 结构域, 免疫球蛋白结构域 (Ig), 跨膜结构域 (TM) 和短的细胞质结构域, (semaphorin) 4C"	SEMA4C	1.61	2E-07
224975_at	核因子 I/A	NFIA	1.61	1E-08
226197_at	"转录基因座, 强类似于 XP_496055.1 类似于 p40 [智人]"	NA	1.61	2E-07
226360_at	锌和环指 3	ZNRF3	1.61	4E-07
208396_s_at	"磷酸二酯酶 1A, 钙调蛋白依赖性"	PDE1A	1.61	1E-06
213364_s_at	分拣微管连接蛋白 1	SNX1	1.61	1E-08
225990_at	CDO 兄弟 (brother of CDO)	BOC	1.60	1E-05
200635_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, F"	PTPRF	1.60	3E-05
203510_at	met 原癌基因 (肝细胞生长因子受体)	MET	1.60	2E-06

[0401]

226322_at	ARG99 蛋白质	ARG99	1.60	3E-07
205168_at	"盘菌素结构域受体家族, 成员 2"	DDR2	1.60	1E-06
232746_at	趋化因子孤儿受体 1	CMKOR1	1.59	1E-07
238669_at	前列腺素-内过氧化物合酶 1 ( 前列腺素 G/H 合酶和环加氧酶 )	PTGS1	1.59	1E-06
229974_at	Ellis van Creveld 综合征 2 ( limbin )	EVC2	1.59	5E-08
223611_s_at	numb-蛋白质 X 的配体	LNX	1.59	9E-06
226402_at	"细胞色素 P450, 家族 2, 亚家族 U, 多肽 1"	CYP2U1	1.59	1E-08
207031_at	bagpipe 同源异形盒同源物 1 ( 果蝇 )	BAPX1	1.59	2E-05
235849_at	假定蛋白质 MGC45780	MGC45780	1.59	3E-08
218656_s_at	脂瘤 HMGIC 融合配体	LHFP	1.59	7E-07
205225_at	雌激素受体 1	ESR1	1.58	1E-08
1553347_s_at	"电压门控钾通道, shaker 有关亚家族, 成员 6"	KCNA6	1.58	9E-05
1553995_a_at	"5'-核苷酸酶, 外切 ( CD73 ) "	NT5E	1.58	2E-05
219354_at	假定蛋白质 FLJ11078	FLJ11078	1.58	5E-07
223603_at	锌指蛋白质 179	ZNF179	1.58	2E-05
211959_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 5	IGFBP5	1.58	2E-05
224990_at	假定蛋白质 LOC201895	LOC201895	1.58	3E-11
222890_at	HSPC065 蛋白质	HSPC065	1.58	2E-07
213131_at	嗅介蛋白 1	OLFMI	1.58	7E-09
212977_at	趋化因子孤儿受体 1	CMKOR1	1.58	3E-07
203762_s_at	动力蛋白 2 轻中间链	D2LIC	1.57	2E-10
231969_at	NA	NA	1.57	3E-05
201566_x_at	"DNA 结合抑制剂 2, 显性失活螺旋-环-螺旋蛋白质"	ID2	1.57	7E-06
202242_at	跨膜 4 超家族成员 2	TM4SF2	1.57	6E-07

[0402]

214620_x_at	肽基甘氨酸 $\alpha$ 酯胺化单加氧酶	PAM	1.57	2E-09
225274_at	异戊二烯基半胱氨酸氧化酶 1	PCYOX1	1.56	2E-13
228728_at	假定蛋白质 FLJ21986	FLJ21986	1.56	3E-07
218824_at	假定蛋白质 FLJ10781	FLJ10781	1.56	5E-05
233547_x_at	"磷酸二酯酶 1A, 钙调蛋白依赖性"	PDE1A	1.56	6E-05
205083_at	醛氧化酶 1	AOX1	1.56	1E-05
227326_at	跨膜锚定蛋白质 1	TMAP1	1.56	2E-06
201120_s_at	孕酮受体膜组分 1	PGRMC1	1.56	7E-08
207076_s_at	精氨酸琥珀酸合酶	ASS	1.56	1E-10
214651_s_at	同源异形盒 A9	HOXA9	1.56	2E-06
236644_at	环指蛋白质 180	RNF180	1.56	6E-05
209209_s_at	"含普列克底物蛋白同源结构域, 家族 C (具有 FERM 结构域) 成员 1"	PLEKHC1	1.56	1E-06
230231_at	"cDNA: FLJ23131 f1s, 克隆 LNG08502"	NA	1.56	3E-05
210973_s_at	"成纤维细胞生长因子受体 1 (fms 有关酪氨酸激酶 2, Pfeiffer 综合征)"	FGFR1	1.56	4E-09
227126_at	转录的基因座	NA	1.55	5E-08
218285_s_at	脱氢酶/还原酶 (SDR 家族) 成员 6	DHRS6	1.55	4E-10
219038_at	"锌指, CW 型具有无规卷曲结构域 2"	ZCWCC2	1.55	3E-08
202017_at	"环氧化物水解酶 1, 微粒体的 (生物异源物质)"	EPHX1	1.55	1E-06
213512_at	染色体 14 开放读码框 79	C14orf79	1.55	5E-05
218062_x_at	CDC42 效应蛋白 (Rho GTP 酶结合) 4	CDC42EP4	1.55	4E-06
210665_at	组织因子途径抑制剂 (脂蛋白相关凝血抑制剂)	TFPI	1.55	3E-05
201983_s_at	"表皮生长因子受体 (成红细胞白血病病毒 (v-erb-b) 痘基因同源物, 鸽)"	EGFR	1.55	5E-07

[0403]

211596_s_at	富亮氨酸重复和免疫球蛋白样结构域 1   富亮氨酸重复和免疫球蛋白样结构域 1	LRIG1	1.55	9E-07
201468_s_at	"NAD (P) H 脱氢酶, 酰 I"	NQO1	1.55	9E-05
209522_s_at	肉毒碱乙酰转移酶	CRAT	1.55	2E-06
203343_at	UDP-葡萄糖脱氢酶	UGDH	1.55	2E-07
228184_at	dispatched 同源物 1 (果蝇)	DISP1	1.55	7E-07
213093_at	"蛋白质激酶 C, $\alpha$ "	PRKCA	1.55	2E-05
235956_at	KIAA1377 蛋白质	KIAA1377	1.54	3E-07
202457_s_at	"蛋白质磷酸酶 3 (以前地 2B), 催化亚基, $\alpha$ 同种型 (钙依赖磷酸酶 A $\alpha$ ) "	PPP3CA	1.54	6E-10
226632_at	细胞珠蛋白	CYGB	1.54	3E-05
226571_s_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, S"	PTPRS	1.54	1E-08
205651_x_at	Rap 鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GEF) 4	RAPGEF4	1.54	5E-07
212848_s_at	染色体 9 开放读码框 3	C9orf3	1.54	5E-07
203464_s_at	epsin 2	EPN2	1.54	9E-12
221045_s_at	period 同源物 3 (果蝇)	PER3	1.54	9E-06
215039_at	NA	NA	1.54	2E-05
227719_at	NA	NA	1.54	2E-05
212325_at	KIAA1102 蛋白质	KIAA1102	1.54	6E-10
206007_at	蛋白聚糖 4	PRG4	1.53	7E-05
213227_at	孕酮受体膜组分 2	PGRM2	1.53	3E-08
204570_at	细胞色素 c 氧化酶亚基 VIIa 多肽 1 (肌肉)	COX7A1	1.53	4E-07
204395_s_at	G 蛋白偶联受体激酶 5	GRK5	1.53	2E-09
230624_at	"溶质载体家族 25, 成员 27"	SLC25A27	1.53	1E-05
215945_s_at	含三联基序 2	TRIM2	1.53	8E-07

[0404]

225946_at	染色体 12 开放读码框 2	C12orf2	1.53	7E-06
227188_at	染色体 21 开放读码框 63	C21orf63	1.53	7E-06
226382_at	假定蛋白质 LOC283070	LOC283070	1.53	1E-05
1552476_s_at	"磷脂酶 C, 83"	PLCD3	1.53	5E-06
218418_s_at	锚蛋白重复序列结构域 25	ANKRD25	1.53	2E-08
213169_at	克隆 TUA8 Cri-du-chat mRNA	NA	1.53	9E-05
233136_at	"poly(A)结合蛋白, 细胞质的 5"	PABPC5	1.53	5E-06
202328_s_at	多囊肾病 1 (常染色体显性)	PKD1	1.52	3E-07
226375_at	Lemur 酪氨酸激酶 2	LMTK2	1.52	1E-05
230246_at	胎盘特异性 9	PLAC9	1.52	6E-05
227308_x_at	潜在的转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白 3	LDBP3	1.52	3E-12
207895_at	N-乙酰化 $\alpha$ -连接的酸性二肽酶样 1	NAALADL1	1.52	1E-05
203803_at	异戊二烯基半胱氨酸氧化酶 1	PCYOX1	1.52	6E-10
1553994_at	"5'-核苷酸酶, 外切 (CD73) "	NT5E	1.51	8E-05
212719_at	"含普列克底物蛋白同源结构域, 家族 E (具有富亮氨酸重复) 成员 1"	PLEKHE1	1.51	5E-09
226931_at	ARG99 蛋白质	ARG99	1.51	6E-06
202916_s_at	"序列相似性家族 20, 成员 B"	FAM20B	1.51	8E-12
226380_at	"蛋白质磷酸酶, 非受体 2 型 1"	PTPN21	1.51	6E-07
225868_at	含三联基序 47	TRIM47	1.51	6E-05
202723_s_at	forkhead 框 O1A (横纹肌肉瘤)	FOXO1A	1.51	2E-06
1553682_at	F-盒和富亮氨酸重复蛋白 14	FBXL14	1.50	6E-05
224973_at	"序列相似性家族 46, 成员 A"	FAM46A	1.50	4E-07
242033_at	环指蛋白质 180	RNF180	1.50	4E-05
212239_at	"磷酸肌醇-3-激酶, 调节亚基 1 (p85 $\alpha$ ) "	PIK3R1	1.50	3E-07

表 8. 与 RA 的 F1 亚型相关的基因表达。

[0405]

探针 ID	NETAFFX:基因名称	NETAFFX:基因符号	NETAFFX:基因编号	倍数变化	p 值
204848_x_at	"血红蛋白, $\gamma$ A   血红蛋白, $\gamma$ G   血红蛋白, $\gamma$ G"		HBG1   HBG2	8.93	4E-06
205959_at	基质金属蛋白酶 13 (胶原酶 3)   基质金属蛋白酶 13 (胶原酶 3)	MMP13		8.89	2E-09
213790_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域 12 (解联蛋白酶 $\alpha$ )	ADAM12		6.77	4E-12
228165_at	假定蛋白质 DKFZp547D2210	DKFZp547D2210		4.76	6E-07
205523_at	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白质 1	HAPLN1		4.74	6E-05
228703_at	"前胶原-脯氨酸, 2-酮戊二酸 4-二加氧酶 (脯氨酸 4-羟化酶), $\alpha$ 多肽 III"	P4HA3		4.74	7E-20
202952_s_at	解联蛋白和金属蛋白酶结构域 12 (解联蛋白酶 $\alpha$ )	ADAM12		4.58	1E-11
204419_x_at	"血红蛋白, $\gamma$ G   血红蛋白, $\gamma$ G"	HBG2		4.21	6E-05
228640_at	BH-原钙粘蛋白 (脑-心脏)	PCDH7		4.20	5E-16
227372_s_at	BAI1-相关蛋白质 2 样 1	BAIAP2L1		4.10	1E-11
205902_at	"中/小电导钙激活钾通道, 亚家族 N, 成员 3"	KCNN3		4.07	2E-08
203798_s_at	视锥蛋白样 1	VSNL1		4.06	7E-16
219454_at	"EGF 样结构域, 多重 6"	EGFL6		3.86	5E-13
222862_s_at	腺苷酸激酶 5	AK5		3.75	1E-07
203936_s_at	"基质金属蛋白酶 9 (明胶酶 B, 92kDa 明胶酶, 92kDa IV 型胶原酶)"	MMP9		3.74	2E-06
223721_s_at	"Dnaj (Hsp40) 同源物, 亚家族 C, 成员 12"	DNAJC12		3.73	2E-11
230895_at	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白质 1	HAPLN1		3.54	4E-05

[0406]

213425_at	"无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 5A   无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 5A"	WNT5A	3.47	1E-13
1554863_s_at	停靠蛋白 5	DOK5	3.45	1E-05
223121_s_at	分泌性卷曲蛋白有关蛋白质 2	SFRP2	3.42	5E-07
207118_s_at	基质金属蛋白酶 23B   基质金属蛋白酶 23A	MMP23B   MMP23A	3.39	6E-05
204379_s_at	"成纤维细胞生长因子受体 3 (软骨发育不全, 侏儒症)"	FGFR3	3.34	2E-08
232122_s_at	NA	NA	3.07	6E-11
227860_at	羧肽酶 X (M14 家族)	CPXM	3.06	2E-09
2233722_at	"Dnaj (Hsp40) 同源物, 亚家族 C, 成员 12"	DNAJC12	3.04	3E-07
230204_at	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白质 1	HAPLN1	3.03	4E-05
230464_at	"内皮分化, 胶脂 G 蛋白偶联受体, 8"	EDG8	2.92	5E-12
210134_x_at	矮小同源异形盒 2	SHOX2	2.91	1E-07
202935_s_at	"SRY (性别决定区 Y) - 盒 9 (弯肢发育不良, 常染色体性逆转)"	SOX9	2.91	1E-07
213059_at	cAMP 响应元件结合蛋白 3 样 1	CREB3L1	2.91	3E-19
205990_s_at	"无翅型 MMTV 整合位点家族, 成员 5A"	WNT5A	2.90	2E-13
225681_at	含胶原三螺旋重复 1	CTHRC1	2.89	3E-12
1554697_at	"具有血小板反应蛋白 1 型基序的 a 解联蛋白样和金属蛋白酶 (reprolysin 型), 9"	ADAMTS9	2.89	8E-08
221697_at	MAP1 轻链 3 样蛋白 2   MAP1 轻链 3 样蛋白 2	LOC440738	2.88	4E-05
203184_at	肌原纤维蛋白 2 (先天性挛缩性蜘蛛样趾)	FBN2	2.84	4E-07
218976_at	"Dnaj (Hsp40) 同源物, 亚家族 C, 成员 12"	DNAJC12	2.83	1E-11
212489_at	"胶原, V 型, α 1"	COL5A1	2.83	5E-13
209800_at	角蛋白 16 (局灶性非表皮松懈型掌跖角化病)	KRT16	2.83	8E-05
205524_s_at	透明质酸和蛋白聚糖连接蛋白质 1	HAPLN1	2.78	9E-05

[0407]

226814_at	"具有血小板反应蛋白 1 型基序的 a 解联蛋白样和金属蛋白酶 (reprolysin 型 ) , 9"	ADAMTS9	2.76	1E-08
206933_s_at	己糖-6-磷酸脱氢酶 (葡萄糖 1-脱氢酶 )	H6PD	2.76	1E-10
205131_x_at	"C 型凝集素结构域家族 11, 成员 A"	CLEC11A	2.75	1E-12
205375_at	MyoD 家族抑制剂	MDF1	2.74	6E-12
236044_at	含磷酸酶结构域 1	PPAPDC1	2.72	9E-12
1554293_at	tau 微管蛋白激酶 2	TTBK2	2.72	7E-08
215271_at	生胰蛋白 N	TNN	2.72	3E-05
206842_at	"电压门控钾通道, Shal 有关亚家族, 成员 1"	KCND1	2.71	1E-06
227971_at	Nik 有关 激酶	NRK	2.70	2E-11
206376_at	"溶质载体家族 6 ( 神经递质转运蛋白 ) , 成员 15"	SLC6A15	2.68	3E-06
205381_at	含富亮氨酸重复 17	LRRC17	2.67	8E-12
211396_at	"IgG 的 Fc 片段, 低亲和力 IIc, 受体 ( CD32 ) "	FCGR2C	2.67	5E-08
224941_at	"妊娠相关血浆蛋白质 A, papaplysin 1"	PAPPA	2.64	4E-05
209035_at	中期因子 ( 神经突生长促进因子 2 )	MDK	2.64	6E-09
210151_s_at	双重特异性酪氨酸-( Y ) -磷酸化调节激酶 3	DYRK3	2.62	1E-07
1555256_at	Ellis van Creveld 综合征 2 ( limbin )	EVC2	2.62	4E-09
204358_s_at	纤连蛋白富亮氨酸跨膜蛋白质 2	FLRT2	2.59	6E-14
219894_at	MAGE 样 2	MAGEL2	2.59	5E-10
236258_at	染色体 20 开放读码框 151	C20orf151	2.57	5E-06
204359_at	纤连蛋白富亮氨酸跨膜蛋白质 2	FLRT2	2.57	5E-13
235510_at	Usher 综合征 1C 结合蛋白 1	USHBP1	2.56	9E-07
233030_at	adiponutrin	ADPN	2.56	5E-06
203325_s_at	"胶原, V 型, α 1"	COL5A1	2.56	2E-12
204281_at	TEA 结构域家族成员 4	TEAD4	2.54	2E-09

[0408]

224207_x_at	基质金属蛋白酶 28	MMP28	2.53	3E-09
215446_s_at	赖氨酰氧化酶	LOX	2.52	1E-09
212473_s_at	黄素蛋白氧化还原酶 MICAL2	MICAL2	2.52	1E-09
205866_at	ficolin (含胶原/纤维蛋白原结构域) 3 ( Hakata 抗原 )	FCN3	2.52	6E-05
211175_at	G 蛋白偶联受体 45	GPR45	2.51	9E-10
201107_s_at	血小板反应蛋白 1	THBS1	2.50	6E-05
1553027_a_at	kelch 样 4 (果蝇)	KLHL4	2.49	3E-06
205535_s_at	BH-原钙粘蛋白 (脑-心脏)	PCDH7	2.49	4E-08
211899_s_at	TNF 受体相关因子 4	TRAF4	2.48	2E-06
236179_at	"钙粘着蛋白 11, 2 型, OB-钙粘着蛋白 (成骨细胞)"	CDH11	2.48	1E-13
200884_at	"肌酸激酶, 脑"	CKB	2.48	3E-06
236245_at	精子尾的外致密纤维 3 样 1	ODF3L1	2.46	3E-05
223122_s_at	分泌性卷曲蛋白有关蛋白质 2	SFRP2	2.45	4E-07
211062_s_at	羧肽酶 Z   羧肽酶 Z	CPZ	2.45	2E-06
204123_at	"连接酶 III, DNA, ATP 依赖性"	LIG3	2.44	2E-10
219263_at	环指蛋白质 128	RNF128	2.43	6E-07
219555_s_at	未表征的骨髓蛋白质 BM039	BM039	2.42	1E-05
213155_at	KIAA0523 蛋白质	KIAA0523	2.42	1E-05
217430_x_at	NA	NA	2.41	2E-10
228367_at	$\alpha$ -激酶 2	ALPK2	2.41	2E-10
230240_at	转录的基因座	NA	2.40	2E-08
205656_at	原钙粘蛋白 17	PCDH17	2.40	7E-05
220289_s_at	黑素瘤缺乏因子 1 样	AIM1L	2.40	2E-05
213085_s_at	KIBRA 蛋白质	KIBRA	2.40	9E-08
205031_at	肝配蛋白-B3	EFNB3	2.39	3E-05

[0409]

206234_s_at	基质金属蛋白酶 17 ( 膜插入的 )	MMP17	2.39	2E-06
206655_s_at	"糖蛋白 Ib ( 血小板 ) , $\beta$ 多肽"	GP1BB	2.38	2E-06
218051_s_at	假定蛋白质 FLJ12442	FLJ12442	2.37	3E-11
203823_at	G 蛋白信号传导调节剂 3	RGS3	2.37	1E-09
218653_at	溶质载体家族 25 ( 线粒体载体; 鸟氨酸转运蛋白 ) 成员 15	SLC25A15	2.36	2E-06
207714_s_at	"丝氨酸 ( 或半胱氨酸 ) 蛋白酶抑制剂, 进化枝 H ( 热休克蛋白 47 ) , 成员 1, ( 胶原结合蛋白 1 ) "	SERPINH1	2.36	3E-12
202148_s_at	吡咯啉-5-羧酸还原酶 1	PYCR1	2.35	3E-17
204600_at	EPH 受体 B3	EPHB3	2.35	1E-11
219602_s_at	"序列相似性家族 38, 成员 B"	FAM38B	2.34	8E-08
213170_at	谷胱甘肽过氧化物酶 7	GPX7	2.34	4E-14
210477_x_at	促分裂原活化蛋白激酶 8	MAPK8	2.34	1E-08
239542_at	NA	NA	2.32	7E-06
2227289_at	假定蛋白质 LOC144997	LOC144997	2.31	6E-05
202311_s_at	"胶原, I 型, $\alpha$ 1"	COL1A1	2.31	1E-08
210323_at	筑丝蛋白 2 ( 翼丸的 )	TEKT2	2.31	4E-05
214608_s_at	眼缺乏同源物 1 ( 果蝇 )	EYAI	2.31	2E-06
204904_at	"间隙连接蛋白质, $\alpha$ 4, 37kDa ( 连接蛋白 37 ) "	GJA4	2.30	2E-08
204826_at	细胞周期蛋白 F	CCNF	2.30	8E-07
211233_x_at	雌激素受体 1	ESR1	2.30	1E-08
206201_s_at	间充质同源异形盒 2 ( 生长停滞特异性同源异形盒 )	MEOX2	2.29	3E-07
221730_at	"胶原, V 型, $\alpha$ 2"	COL5A2	2.29	2E-12
235545_at	含 DEP 结构域 1	DEPDC1	2.29	2E-05
207379_at	EGF 样重复和盘菌素 1 样结构域 3	EDIL3	2.29	4E-08
220979_s_at	"ST6 ( $\alpha$ -N-乙酰-神经氨酰-2,3- $\beta$ -半乳糖基-1,3 ) -N-乙酰氨基	ST6GALNAC5	2.28	6E-08

[0410]

244533_at	半乳糖苷 $\alpha$ -2,6-唾液酸转移酶 5   ST6 ( $\alpha$ -N-乙酰-神经氨酸-2,3- $\beta$ -半乳糖基-1,3) -N-乙酰氨基半乳糖苷 $\alpha$ -2,6-唾液酸转移酶 5"	NA	2.28	3E-08
220093_at	炭疽毒素受体 1	ANTXR1	2.28	8E-05
235944_at	Hemicentin	FIBL-6	2.27	2E-10
233026_s_at	含 PDZ 结构域 3	PDZK3	2.27	3E-07
200644_at	MARCKS 样 1	MARCKSL1	2.26	6E-08
203434_s_at	"膜金属内肽酶 (中性内肽酶、咖啡肽酶、CALLA、CD10) "	MME	2.26	6E-07
228128_x_at	"妊娠相关血浆蛋白质 A, papaplysin 1"	PAPPA	2.25	2E-06
205262_at	"电压门控钾通道, 亚家族 H (eag 有关), 成员 2"	KCNH2	2.25	1E-10
213869_x_at	Thy-1 细胞表面抗原   Thy-1 共转录的	THY1   LOC94105	2.25	8E-10
206547_s_at	"蛋白质磷酸酶, EF 手钙结合结构域 1"	PPEF1	2.24	1E-07
204078_at	联会复合体蛋白 SC65	SC65	2.24	2E-14
238732_at	"胶原, XXIV 型, $\alpha$ 1"	COL24A1	2.23	7E-11
236689_at	环指蛋白 151	RNF151	2.23	2E-07
206528_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 C, 成员 6"	TRPC6	2.23	3E-13
243502_at	"间隙连接蛋白, $\alpha$ 7, 45kDa (连接蛋白 45) "	GJA7	2.22	4E-10
223574_x_at	"蛋白质磷酸酶 2 (以前地 2A), 调节亚基 B (PR 52), $\gamma$ 同种型"	PPP2R2C	2.22	5E-07
223587_s_at	无羊膜同源物 (小鼠)	AMN	2.22	1E-08
218638_s_at	"Spondin 2, 细胞外基质蛋白"	SPON2	2.22	5E-07
219401_at	木糖基转移酶 II	XYL T2	2.21	1E-07
1557176_a_at	染色体 14 开放读码框 37	C14orf37	2.20	5E-11
204298_s_at	赖氨酸氧化酶	LOX	2.19	7E-08
206754_s_at	"细胞色素 P450, 家族 2, 亚家族 B, 多肽 6"	CYP2B6	2.19	8E-06

[0411]

228814_at	成视网膜细胞瘤结合蛋白 6	RBBP6	2.19	2E-08
209031_at	"免疫球蛋白超家族, 成员 4"	IGSF4	2.18	3E-06
1438_at	EPH 受体 B3	EPHB3	2.18	2E-12
227557_at	"清道夫受体 F 类, 成员 2"	SCARF2	2.17	3E-08
211071_s_at	来自染色体 1q 的 ALL1 融合基因   来自染色体 1q 的 ALL1 融合基因	AFIQ	2.17	1E-09
210095_s_at	胰岛素样生长因子结合蛋白 3	IGFBP3	2.17	3E-07
206758_at	内皮素 2	EDN2	2.17	6E-05
1558643_s_at	EGF 样重复和盘菌素 1 样结构域 3	EDIL3	2.16	1E-11
234605_at	CDC14 细胞分裂周期 14 同源物 B (酿酒酵母)	CDC14B	2.16	6E-05
226891_at	染色体 3 开放读码框 21	C3orf21	2.15	8E-05
235343_at	假设蛋白质 FLJ12505	FLJ12505	2.15	7E-06
202936_s_at	"SRY (性别决定区 Y) - 盒 9 (弯肢发育不良, 常染色体性逆转)"	SOX9	2.15	2E-06
228080_at	layilin	LOC143903	2.14	2E-13
213640_s_at	赖氨酸氧化酶	LOX	2.14	2E-05
204941_s_at	"醛脱氢酶 3 家族, 成员 B2"	ALDH3B2	2.14	8E-05
218898_at	在上皮样肺腺癌中表达的膜蛋白	CT120	2.13	2E-17
222461_s_at	hect 结构域和 RLD 2	HERC2	2.13	1E-06
229942_at	转录的基因座	NA	2.13	3E-11
201981_at	"妊娠相关血浆蛋白质 A, pappalysin 1"	PAPPA	2.12	2E-08
204040_at	环指蛋白 144	RNF144	2.11	4E-12
1561853_a_at	白细胞介素 23 受体	IL23R	2.11	7E-05
205612_at	multimerin1	MMRN1	2.11	2E-05
211709_s_at	"C 型凝集素结构域家族 11, 成员 A   C 型凝集素结构域家族	CLEC11A	2.09	4E-11

[0412]

209082_s_at	"胶原, XVIII型, $\alpha$ 1"	11, 成员 A"		
210783_x_at	"C型凝集素结构域家族 11, 成员 A"	COL18A1 CLEC11A	2.09 2.08	4E-13 4E-06
211685_s_at	钙依赖磷酸酶 $\delta$ 1 钙依赖磷酸酶 $\delta$	NCALD	2.08	2E-11
202007_at	巢蛋白 (enactin)	NID	2.08	3E-11
226769_at	类似于 RIKEN cDNA 1110018M03	LOC387758	2.07	1E-05
219310_at	染色体 20 开放读码框 39	C20orf39	2.07	4E-06
242100_at	硫酸软骨素合酶 3	CSS3	2.07	4E-10
213695_at	对氧磷酶 3	PON3	2.06	5E-05
223170_at	DKFZP564K1964 蛋白质	DKFZP564K1964	2.06	1E-10
213707_s_at	Distal-less 同源异形盒 5	DLX5	2.05	2E-05
204464_s_at	内皮素受体型 A	EDNRA	2.05	5E-13
1554989_at	KIAA0317	KIAA0317	2.04	5E-05
203636_at	中线 1 (Opitz/BBB 综合征)	MID1	2.04	5E-12
204463_s_at	内皮素受体型 A	EDNRA	2.03	1E-07
243409_at	forkhead 框 L1	FOXL1	2.03	4E-05
1553889_at	G 蛋白偶联受体 MRGX2	MRGX2	2.03	9E-05
227314_at	"整合蛋白, $\alpha$ 2 (CD49B, VLA-2 受体的 $\alpha$ 2 亚基) "	ITGA2	2.03	3E-11
2211729_at	"胶原, V型, $\alpha$ 2"	COL5A2	2.02	2E-11
214234_s_at	"细胞色素 P450, 家族 3, 亚家族 A, 多肽 5"	CYP3A5	2.02	1E-04
204468_s_at	具有免疫球蛋白样和 EGF 样结构域的酪氨酸激酶 1	TIE1	2.02	3E-07
223235_s_at	SPARC 有关模块钙结合 2	SMOC2	2.02	1E-10
202409_at	推定的胰岛素样生长因子 II 相关蛋白质	LOC492304	2.01	2E-05
2388805_at	类似于 RIKEN cDNA 2310030G06 基因	MGC14839	2.01	1E-06
208224_at	同源异形盒 B1	HOXB1	2.01	4E-09

[0413]

208850_s_at	Thy-1 细胞表面抗原   Thy-1 共转录的	THY1   LOC94105	2.01	2E-09
202894_at	EPH 受体 B4	EPHB4	2.01	2E-10
239286_at	"钙粘着蛋白 11, 2 型, OB-钙粘着蛋白 (成骨细胞)"	CDH11	2.00	2E-09
202068_s_at	低密度脂蛋白受体 (家族性高胆固醇血症)	LDLR	2.00	3E-05
1558342_x_at	含 DIX 结构域 1	DIXDC1	2.00	1E-08
206106_at	促分裂原活化蛋白激酶 12	MAPK12	2.00	1E-09
218730_s_at	"osteoglycin (骨诱导因子, mimecan)"	OGN	2.00	4E-06
207039_at	"细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (黑素瘤, p16, 抑制 CDK4)"	CDKN2A	2.00	8E-05
205226_at	血小板衍生的生长因子受体样	PDGFRL	1.99	6E-07
202067_s_at	低密度脂蛋白受体 (家族性高胆固醇血症)	LDLR	1.99	3E-05
218717_s_at	leprecan 样 1	LEPREL1	1.99	4E-09
209081_s_at	"胶原, XVIII 型, $\alpha$ 1"	COL18A1	1.99	4E-14
215125_s_at	"UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽 A10   UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽 A8   UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽 A7   UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽 A6   UDP 糖基转移酶 1 家族, 多肽..."	UGT1A10   UGT1A8   UGT1A7   UGT1A6   UGT1A5   UGT1A9   UGT1A4   UGT1A1   UGT1A3	1.99	2E-05
219686_at	丝氨酸/苏氨酸激酶 32B	STK32B	1.98	2E-06
211234_x_at	雌激素受体 1	ESR1	1.98	3E-07
1564746_at	假定蛋白质 BC009732	LOC133308	1.97	1E-07
238169_at	转录基因座	NA	1.97	9E-09
203780_at	上皮 V 样抗原 1	EVA1	1.96	4E-06
218629_at	smoothened 同源物 (果蝇)	SMO	1.96	5E-05
219102_at	"网钙结合蛋白 3, EF 手钙结合结构域"	RCN3	1.96	7E-11

[0414]

209841_s_at	富亮氨酸重复神经元的 3	LRRN3	1.96	1E-04
211343_s_at	"胶原, XII型, $\alpha$ 1"	COL13A1	1.96	2E-07
214347_s_at	多巴脱羧酶 (芳族 L-氨基酸脱羧酶)	DDC	1.96	1E-06
203637_s_at	中线 1 (Opitz/BBB 综合征)	MIDI	1.94	2E-12
222856_at	"apelin, AGTRL1 配体"	APLN	1.94	8E-06
207011_s_at	PTK7 蛋白质酪氨酸激酶 7	PTK7	1.94	1E-13
219419_at	染色体 18 开放读码框 22	C18orf22	1.93	2E-05
222548_s_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4	MAP4K4	1.92	3E-15
219556_at	假定蛋白质 FLJ13909	FLJ13909	1.92	1E-07
228776_at	"间隙连接蛋白, $\alpha$ 7, 45kDa (连接蛋白 45)"	CJA7	1.91	3E-11
209427_at	smoothelin	SMTN	1.91	2E-10
220807_at	"血红蛋白, $\theta$ 1   血红蛋白, $\theta$ 1"	HBQ1	1.90	7E-05
1554398_at	溶菌酶样	LYG2	1.90	9E-05
208370_s_at	唐氏综合征关键区基因 1	DSCR1	1.90	3E-06
213435_at	SATB 家族成员 2	SATB2	1.90	1E-06
226244_at	"C型凝集素结构域家族 14, 成员 A"	CLEC14A	1.90	1E-06
209812_x_at	"caspase2, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 (神经前体细胞表达的, 发育下调的 2)"	CASP2	1.90	2E-06
2277204_at	par-6 分配缺陷 6 同源物 $\gamma$ (秀丽隐杆线虫)	PARD6G	1.90	2E-11
223594_at	假定蛋白质 DKFZp434K2435	DKFZp434K2435	1.90	6E-09
227468_at	肉毒碱棕榈酰转移酶 1C	CPT1C	1.89	4E-08
1557000_at	假定蛋白质 LOC339768	LOC339768	1.89	5E-11
225790_at	甲硫氨酸亚砜还原酶 B3	MSRB3	1.89	6E-09
232566_at	核仁蛋白质家族 6 (RNA-相关)	NOL6	1.88	3E-09
213125_at	嗅介蛋白样 2B	OLFML2B	1.88	3E-09

[0415]

200907_s_at	palladin	KIAA0992	1.88	6E-09
206775_at	cubilin ( 固有因子-钻胺素受体 )	CUBN	1.88	3E-05
1552672_a_at	"免疫球蛋白超家族, 成员 3"	IGSF3	1.88	5E-07
1559394_a_at	受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1	ROR1	1.87	2E-06
230722_at	NA	NA	1.87	1E-13
219390_at	"FK506 结合蛋白 14, 22 kDa"	FKBP14	1.87	1E-11
212558_at	"sprouty 同源物 1, TGF 信号传导拮抗剂 ( 果蝇 )"	SPRY1	1.87	3E-05
211140_s_at	"caspase2, 凋亡有关的半胱氨酸蛋白酶 ( 神经前体细胞表达的, 发育下调的 2 )"	CASP2	1.87	1E-09
61734_at	"网钙结合蛋白 3, EF 手钙结合结构域"	RCN3	1.87	4E-11
206571_s_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4	MAP4K4	1.86	3E-10
1562528_at	RAR 有关孤儿受体 A	RORA	1.86	8E-06
227850_x_at	CDC42 效应蛋白质 ( Rho GTP 酶结合 ) 5	CDC42EP5	1.86	8E-10
202112_at	von Willebrand 因子	VWF	1.86	1E-08
209890_at	跨膜 4 超家族成员 9   跨膜 4 超家族成员 9	TM4SF9	1.86	6E-10
207173_x_at	"钙粘着蛋白 11, 2 型, OB- 钙粘着蛋白 ( 成骨细胞 )"	CDH11	1.85	1E-11
213139_at	snail 同源物 2 ( 果蝇 )	SNAI2	1.85	7E-08
226960_at	DMC	UNQ473	1.84	3E-05
220226_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 M, 成员 8"	TRPM8	1.84	3E-05
204141_at	"微管蛋白, $\beta$ 2"	TUBB2	1.84	1E-07
209030_s_at	"免免疫球蛋白超家族, 成员 4"	IGSF4	1.84	1E-05
40016_g_at	微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 4	MAST4	1.83	3E-06
40687_at	"间隙连接蛋白, $\alpha$ 4, 37kDa ( 连接蛋白 37 )"	CJA4	1.83	4E-07
234610_at	热休克 70kD 蛋白质 12B	HSPA12B	1.83	4E-08
204017_at	KDEL ( Lys-Asp-Glu-Leu ) 内质网蛋白质滞留受体 3	KDELR3	1.83	1E-10

[0416]

204901_at	含 $\beta$ -转导素重复		BTRC	1.83	1E-05
206116_s_at	原肌球蛋白 1 ( $\alpha$ )		TPM1	1.82	2E-09
208851_s_at	Thy-1 细胞表面抗原   Thy-1 共转录的 骨形态发生蛋白 2		THY1   LOC94105	1.82	5E-10
205289_at	"钙调理蛋白 3, 酸性"		BMP2	1.82	1E-05
201445_at	"丝氨酸蛋白酶抑制剂, Kazal 2 型 ( 顶体蛋白-胰蛋白酶抑制 剂 ) "		CNN3	1.82	1E-05
206310_at	中线 1 ( Optiz/BBB 综合征 )		SPINK2	1.82	3E-05
242671_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4		MID1	1.81	2E-07
218181_s_at	受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2		MAP4K4	1.81	3E-12
205578_at	含 V-set 和免疫球蛋白结构域 2		ROR2	1.81	3E-07
229369_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, D"		VSIG2	1.81	2E-06
214043_at	"钙粘着蛋白 11, 2 型, OB-钙粘着蛋白 ( 成骨细胞 ) "		PTPRD	1.81	2E-06
207172_s_at	"活化 T 细胞的核因子, 细胞质的, 钙依赖磷酸酶依赖的 4"		CDH11	1.80	1E-10
213345_at	AE 结合蛋白 1		NFATC4	1.80	8E-07
201792_at	SH3 多重结构域 1		AEBP1	1.80	7E-07
224817_at	"CD59 抗原 p18-20 ( 通过单克隆抗体 16.3A5、EJ16、EJ30、 EL32 和 G344 鉴定的抗原 ) "	CD59	SH3MD1	1.80	3E-10
228748_at				1.79	1E-08
213362_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, D"		PTPRD	1.79	4E-06
200906_s_at	palladin		KIAA0992	1.79	5E-07
201416_at	SRY ( 性别决定区 Y ) - 盒 4		SOX4	1.79	8E-05
234994_at	KIAA1913		KIAA1913	1.79	6E-10
209655_s_at	跨膜 4 超家族成员 10		TM4SF10	1.79	5E-05
205122_at	具有 EGF 样和 2 个滤泡素抑制素样结构域的跨膜蛋白 1		TMEFF1	1.78	6E-09
212915_at	含 PDZ 结构域环指 3		PDZRN3	1.78	7E-07

[0417]

217287_s_at	"瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族 C, 成员 6"	TRPC6	1.78	3E-08
242979_at	转录的基因座	NA	1.77	1E-08
205453_at	同源异形盒 B2	HOXB2	1.77	8E-07
233365_at	"断裂刺激因子, 3' pre-RNA, 亚基 2, 64kDa, $\tau$ 变体"	CSTF2T	1.77	5E-05
213496_at	可塑性有关基因 1	LPPR4	1.77	5E-05
210330_at	"Sarcoglycan, $\delta$ (35kDa 肌营养不良蛋白相关糖蛋白)"	SGCD	1.76	3E-10
204115_at	"鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白质), $\gamma 11$ "	GNG11	1.76	2E-09
214319_at	假设蛋白质 CG003	13CDNA73	1.76	2E-06
220014_at	间充质干细胞蛋白质 DSC54	LOC51334	1.76	4E-05
225782_at	甲硫氨酸亚砜还原酶 B3	MSRB3	1.75	2E-07
204686_at	胰岛素受体底物 1	IRS1	1.75	2E-08
218834_s_at	"热休克 70kDa 蛋白质 5 (葡萄糖-调节的蛋白质, 78kDa) 结合蛋白 1"	HSPA5BP1	1.75	2E-06
202008_s_at	巢蛋白 (enactin)	NID	1.75	6E-09
209656_s_at	跨膜 4 超家族成员 10	TM4SF10	1.75	8E-06
202450_s_at	组织蛋白酶 K (致密性成骨不全症)	CTSK	1.75	4E-14
213252_at	SH3 多重结构域 1	SH3MD1	1.75	3E-09
209561_at	血小板反应蛋白 3	THBS3	1.74	5E-06
204688_at	"Sarcoglycan, $\varepsilon$ "	SGCE	1.74	3E-06
205303_at	"内向整流钾通道, 亚家族 J, 成员 8"	KCNJ8	1.74	2E-08
228054_at	跨膜蛋白 44	TMEM44	1.74	4E-05
228067_at	类似于 2010300C02R1k 蛋白质	MGC42367	1.73	3E-06
202503_s_at	KIAA0101	KIAA0101	1.73	5E-05
219637_at	假定蛋白质 FLJ12584	FLJ12584	1.73	1E-06
238478_at	碱性核蛋白 2	BNC2	1.73	1E-08

[0418]

220272_at	碱性核蛋白 2	BNC2	1.73	1E-09
202871_at	TNF 受体相关因子 4	TRAF4	1.73	7E-08
201505_at	"层粘连蛋白, $\beta 1$ "	LAMB1	1.73	1E-08
229172_at	热休克 70kD 蛋白质 12B	HSPA12B	1.72	3E-07
225735_at	KIAA1223 蛋白质	KIAA1223	1.72	3E-09
217791_s_at	"醛脱氢酶 18 家族, 成员 A1"	ALDH18A1	1.72	2E-11
41037_at	TEA 结构域家族成员 4	TEAD4	1.72	3E-07
217963_s_at	神经生长因子受体 (TNFRSF16) 相关蛋白质 1	NGFRAP1	1.72	3E-08
225611_at	微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 4	MAST4	1.71	3E-06
212533_at	WEE1 同源物 (粟酒裂殖酵母 (S. pombe) )	WEE1	1.71	3E-07
221870_at	含-EH-结构域 2	EHD2	1.71	5E-07
218839_at	发状/分裂增强子有关的具 YRPW 基序 1	HEY1	1.71	2E-08
219134_at	"含 EGF、Iatrophilin 和七次跨膜结构域 1"	ELTD1	1.71	4E-08
238583_at	甲硫氨酸亚砜还原酶 B3	MSRB3	1.71	2E-06
202712_s_at	"肌酸激酶, 线粒体的 (遍在的 )"	CKMT1	1.71	3E-06
212651_at	含 Rho 有关 BTB 结构域 1	RHOBTB1	1.71	4E-11
209633_at	"蛋白质磷酸酶 2 (以前地 2A), 调节亚基 B", $\alpha$ "	PPP2R3A	1.70	2E-05
1553620_at	含 三联基序 42	TRIM42	1.70	5E-06
1568618_a_at	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 1 (GalNAc-T1)	GALNT1	1.70	2E-09
226282_at	全长插入片段 cDNA 克隆 ZE03F06	NA	1.70	8E-05
206607_at	Cas-Br-M (鼠) 亲嗜性逆转录病毒转化序列	CBL	1.70	2E-06
212364_at	肌球蛋白 IB	MYO1B	1.69	1E-09
242668_x_at	精子相关抗原 4 样	SPAG4L	1.69	3E-05
209694_at	6-丙酮酰四氢嘌呤合酶	PTS	1.69	1E-11

[0419]

202949_s_at	4 个半 LIM 结构域 2	FHL2	1.69	2E-07
212950_at	G 蛋白偶联受体 116	GPR116	1.69	2E-09
212365_at	肌球蛋白 IB	MYO1B	1.69	7E-11
1562529_s_at	RAR 有关孤儿受体 A	RORA	1.69	9E-05
208664_s_at	三十四肽重复结构域 3	TTC3	1.68	3E-07
2222722_at	"osteoglycin (骨诱导因子, mimecan )"	OGN	1.68	1E-05
214844_s_at	停靠蛋白 5	DOK5	1.68	6E-05
224942_at	"妊娠相关血浆蛋白质 A, pappalysin 1"	PAPPA	1.68	8E-05
228563_at	NA	NA	1.68	6E-09
230972_at	锚蛋白重复序列结构域 9	ANKRD9	1.68	2E-06
226905_at	假定蛋白质 MGC45871	MGC45871	1.68	9E-06
204136_at	"胶原, V 型 II, $\alpha$ 1 (大疱性表皮松解症, 营养不良的, 显性和隐性 )"	COL7A1	1.67	1E-06
221401_at	"钙通道, 电压依赖性, $\gamma$ 亚基 5"	CACNG5	1.67	1E-05
2222101_s_at	dachsous 1 (果蝇)	DCHS1	1.67	5E-08
2311175_at	染色体 6 开放读码框 65	C6orf65	1.67	4E-07
222675_s_at	BAI1-相关蛋白质 2 样 1	BAIAP2L1	1.67	2E-07
207390_s_at	smoothelin	SMTN	1.67	5E-08
204983_s_at	磷脂酰肌醇蛋白聚糖 4	GPC4	1.67	4E-06
203150_at	Rab9 效应 p40	RAB9P40	1.67	5E-09
335579_i_at	甘丙肽受体 3	GALR3	1.67	5E-06
200897_s_at	palladin	KIAA0992	1.66	4E-08
219522_at	Four jointed box 1 (果蝇)	FJX1	1.66	2E-06
210987_x_at	原肌球蛋白 1 ( $\alpha$ )	TPM1	1.66	2E-07
205304_s_at	"内向整流钾通道, 亚家族 J, 成员 8"	KCNJ8	1.66	2E-07

[0420]

208663_s_at	三十四肽重複结构域 3	TTC3	1.66	4E-10
225322_s_at	假定蛋白质 FLJ22175	FLJ22175	1.66	1E-04
206702_at	"TEK 酪氨酸激酶, 内皮 (静脉畸形, 多发性皮肤和粘膜 ) "	TEK	1.66	3E-06
212642_s_at	人免疫缺陷病毒 I型增强子结合蛋白 2	HIVEP2	1.66	2E-05
208661_s_at	三十四肽重複结构域 3	TTC3	1.66	7E-13
228396_at	NA	NA	1.66	2E-07
226893_at	"V-abl Abelson 鼠白血病病毒癌基因同源物 2 (arg, Abelson 有关基因 ) "	ABL2	1.65	3E-05
201681_s_at	"discs, 大同源物 5 (果蝇 ) "	DLG5	1.65	5E-06
221024_s_at	"溶质载体家族 2 (葡萄糖易化转运蛋白 ), 成员 10   溶质载体 体家族 2 (葡萄糖易化转运蛋白 ), 成员 10"	SLC2A10	1.65	2E-08
201261_x_at	双糖链蛋白聚糖	BGN	1.65	2E-05
205104_at	Syntaphilin	SNPH	1.65	3E-06
224998_at	趋化因子样因子超家族 4	CKLFSF4	1.65	3E-09
225736_at	F-盒蛋白质 22	FBXO22	1.65	4E-05
226876_at	假定蛋白质 MGC45871	MGC45871	1.65	7E-06
226950_at	激活素 A 受体型 II 样 1	ACVRL1	1.65	6E-05
222416_at	"醛脱氢酶 18 家族, 成员 A1"	ALDH18A1	1.65	7E-12
237411_at	"a 解联蛋白样和金属蛋白酶 (reprolysin 型 ) 具血小板反应蛋白 1 型基序, 6"	ADAMTS6	1.64	6E-05
225613_at	微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 4	MAST4	1.64	3E-07
207119_at	"蛋白质激酶, cGMP 依赖性, I 型"	PRKG1	1.64	1E-06
208073_x_at	三十四肽重複结构域 3	TTC3	1.64	8E-14
224746_at	KIAA1522 蛋白质	KIAA1522	1.64	4E-05
210135_s_at	矮小同源异形盒 2	SHOX2	1.64	1E-05

[0421]

204400_at	胚胎 Fyn 相关底物	EFS	1.64	2E-05
204966_at	脑特异性血管生成抑制剂 2	BAI2	1.64	4E-06
219051_x_at	"metcorin, 神经胶质细胞分化调节剂"	METRN	1.64	2E-08
237929_at	LOC146853	LOC146853	1.64	8E-05
201418_s_at	SRY (性别决定区 Y) -盒 4	SOX4	1.64	1E-06
207264_at	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 内质网蛋白质滞留受体 3	KDELR3	1.64	5E-06
215074_at	肌球蛋白 IB	MYO1B	1.63	2E-05
210645_s_at	三十四肽重复结构域 3	TTC3	1.63	2E-11
201724_s_at	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 1 (GalNAc-T1)	GALNT1	1.63	3E-09
209596_at	adican	DKFZp564I1922	1.63	7E-06
210986_s_at	原肌球蛋白 1 (a)	TPM1	1.63	4E-07
205164_at	甘氨酸 C-乙酰转移酶 (2-氨基-3-酮丁酸辅酶 A 连接酶)	GCAT	1.63	4E-05
200757_s_at	Calumenin	CALU	1.62	5E-08
233025_at	含 PDZ 结构域 3	PDZK3	1.62	2E-05
232269_x_at	"metcorin, 神经胶质细胞分化调节剂"	METRN	1.62	6E-09
227399_at	结肠癌有关蛋白质	FLJ38507	1.62	1E-05
227481_at	膜相关鸟苷酸激酶相互作用蛋白质样 1	MAGI1	1.62	4E-05
44783_s_at	发状/分裂增强子有关的具 YRPW 基序 1	HEY1	1.62	5E-09
222937_s_at	基质金属蛋白酶 28	MMP28	1.62	1E-06
235204_at	"COX15 同源物, 细胞色素 c 氧化酶装配蛋白 (酵母) "	COX15	1.61	3E-07
208682_s_at	"黑素瘤抗原家族 D, 2"	MAGED2	1.61	1E-08
232080_at	"含 HECT、C2 和 WW 结构域 E3 泛素蛋白质连接酶 2"	HECW2	1.61	4E-05
211651_s_at	"层粘连蛋白, $\beta 1$ 层粘连蛋白, $\beta 1$ "	LAMB1	1.61	1E-07
213221_s_at	SNF1 样激酶 2	SNF1LK2	1.61	7E-05

[0422]

217312_s_at	"胶原, V型 II, $\alpha$ 1 (大疱性表皮松解症, 营养不良的, 显性和隐性)"	COL7A1	1.61	9E-05
210869_s_at	黑素瘤细胞粘附分子	MCAM	1.61	8E-05
225009_at	趋化因子样因子超家族 4	CKLFSF4	1.61	1E-08
222803_at	含磷酸核糖基转移酶结构域 1	PRTFDC1	1.61	9E-08
207265_s_at	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 内质网蛋白滞留受体 3	KDELR3	1.60	5E-10
213905_x_at	双糖链蛋白聚糖   血清学定义的结肠癌抗原 33	BGN   SDCCAG33	1.60	5E-06
213012_at	"神经前体细胞表达的, 发育下调的 4"	NEDD4	1.60	1E-09
210958_s_at	微管相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 4	MAST4	1.60	8E-06
1568779_a_at	"细胞外基质蛋白质 2, 雌性器官和脂肪细胞特异性"	ECM2	1.60	6E-08
204854_at	leprecan 样 2	LEPREL2	1.60	4E-06
45297_at	含 EH-结构域 2	EHD2	1.60	4E-07
212641_at	人免疫缺陷病毒 1型增强子结合蛋白 2	HIVEP2	1.60	3E-05
221880_s_at	由 AK075564 支持的假设基因; BC060873	LOC400451	1.59	1E-05
221599_at	PTD015 蛋白质	PTD015	1.59	8E-05
215017_s_at	formin 结合蛋白 1 样	FNBPI1	1.59	1E-06
216235_s_at	内皮素受体型 A	EDNRA	1.59	1E-06
210993_s_at	"SMAD, 母亲抗 DPP 同源物 1 (果蝇)"	SMAD1	1.59	3E-05
207836_s_at	具有多重剪接的 RNA 结合蛋白	RBPM5	1.59	5E-07
213577_at	角鲨烯环氧化酶	SQLE	1.59	8E-05
201307_at	septin 11	11-Sep	1.59	9E-13
205911_at	甲状腺激素受体 1	PTHR1	1.59	4E-05
222258_s_at	SH3 结构域结合蛋白 4	SH3BP4	1.58	2E-06
212667_at	"分泌蛋白质, 酸性, 富含半胱氨酸 (骨粘连蛋白)"	SPARC	1.58	1E-07
209576_at	"鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白), $\alpha$ 抑制活性多肽 1"	GNAI1	1.58	5E-07

[0423]

203038_at	"蛋白质酪氨酸磷酸酶, 受体型, K"	PTPRK	1.58	3E-10
201723_s_at	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 1 (GalNAc-T1)	GALNT1	1.58	3E-08
220174_at	假定蛋白质 FLJ23420	FLJ23420	1.58	6E-05
211592_s_at	NA	NA	1.58	1E-05
216269_s_at	"弹性蛋白 (主动脉瓣上狭窄, Williams-Beuren 综合征)"	ELN	1.58	5E-05
1554195_a_at	NA	NA	1.58	2E-05
226408_at	TEA 结构域家族成员 2	TEAD2	1.58	2E-05
227998_at	S100 钙结合蛋白 A16	S100A16	1.57	2E-07
241355_at	hairless 同源物 (小鼠)	HR	1.57	3E-07
200755_s_at	calumenin	CALU	1.57	4E-07
209373_at	BENE 蛋白质	BENE	1.57	3E-05
218176_at	"黑素瘤抗原家族 F, 1"	MAGEF1	1.57	3E-10
213230_at	副肿瘤性抗原	HUMPPA	1.57	3E-06
225731_at	KIAA1223 蛋白质	KIAA1223	1.57	2E-09
204976_s_at	"Alport 综合征, 智力低下, 面中部发育不良和椭圆形红细胞 增多症染色体区, 基因 1"	AMMECR1	1.56	1E-11
205635_at	亨廷顿相关蛋白质相互作用蛋白质 (duo)	HAPIP	1.56	1E-05
205020_s_at	ADP-核糖基化因子样 4A	ARL4A	1.56	6E-05
201655_s_at	硫酸乙酰肝素蛋白聚糖 2 (基底膜蛋白聚糖)	HSPG2	1.56	5E-06
210830_s_at	对氧磷酶 2	PON2	1.56	2E-06
231420_at	配子生成素(gametogenitin)	GGN	1.56	8E-05
201722_s_at	UDP-N-乙酰- $\alpha$ -D-半乳糖胺:多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 1 (GalNAc-T1)	GALNT1	1.56	4E-08
235723_at	碱性核蛋白 2	BNC2	1.56	1E-06

[0424]

212951_at	G蛋白偶联受体 116	GPR116	1.56	2E-07
227295_at	IKK 相互作用蛋白质	IKIP	1.55	5E-11
204518_s_at	肽基脯氨酰异构酶 C ( 亲环素 C )	PPIC	1.55	7E-08
203797_at	视锥蛋白样 1	VSNL1	1.55	3E-06
206236_at	G蛋白偶联受体 4	GPR4	1.55	7E-06
209087_x_at	黑素瘤细胞粘附分子	MCAM	1.55	4E-05
219145_at	latrophilin 1	LPHN1	1.55	5E-08
210300_at	RAS ( RAD 和 GEM ) 样 GTP 结合 1	REM1	1.55	4E-07
220027_s_at	Ras 相互作用蛋白质 1	RASIP1	1.55	1E-05
203060_s_at	3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸合酶 2	PAPSS2	1.55	2E-05
203488_at	latrophilin 1	LPHN1	1.54	2E-07
202515_at	"discs, 大同源物 1 ( 果蝇 ) "	DLG1	1.54	3E-08
221767_x_at	高密度脂蛋白结合蛋白 ( vigilin )	HDLBP	1.54	8E-07
1553530_a_at	"整联蛋白, $\beta$ 1 ( 纤连蛋白受体, $\beta$ 多肽, 抗原 CD29 包括 MDF2, MSK12 ) "	ITGB1	1.54	2E-06
2222547_at	促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 4	MAP4K4	1.54	2E-09
217904_s_at	$\beta$ -位点 APP 切割酶 1	BACE1	1.54	3E-05
236261_at	氧化物结合蛋白样 6	OSBPL6	1.54	1E-06
218162_at	嗅介蛋白样 3	OLFML3	1.53	8E-06
204992_s_at	profilin 2	PFN2	1.53	2E-09
207034_s_at	GLI-Kruppel 家族成员 GLI2	GLI2	1.53	4E-06
220778_x_at	"Sem 1 结构域, 跨膜结构域 ( TM ) 和细胞质结构域, ( semaphorin ) 6B"	SEMA6B	1.53	3E-06
1554127_s_at	甲硫氨酸亚砜还原酶 B3	MSRB3	1.53	1E-07
221529_s_at	质膜小泡相关蛋白质	PLVAP	1.53	1E-06

203558_at	cullin 7	CUL7	1.53	9E-05
203744_at	高迁移率组盒 3	HMGB3	1.53	2E-06
204517_at	肽基脯氨酸酰异构酶 C ( 亲环素 C )	PPIC	1.53	8E-10
213249_at	F-盒和富亮氨酸重复蛋白 7	FBXL7	1.53	8E-08
222462_s_at	β-位点 APP 切割酶 1	BACE1	1.52	8E-11
217975_at	WW 结构域结合蛋白 5	WBP5	1.52	1E-09
200770_s_at	"层粘连蛋白, $\gamma 1$ (以前地 LAMB2) "	LAMC1	1.52	2E-05
202975_s_at	含 Rho 有关 BTB 结构域 3	RHOBTB3	1.52	3E-05
219076_s_at	"过氧化物酶体膜蛋白 2, 22kDa"	PXMP2	1.52	2E-05
202828_s_at	基质金属蛋白酶 14 ( 膜插入的 )	MMP14	1.51	2E-05
228327_x_at	"Meis1, 髓样亲嗜性病毒整合位点 1 同源物 3 ( 小鼠 ) "	MEIS3	1.51	7E-05
203810_at	"DnaJ ( Hsp40 ) 同源物, 亚家族 B, 成员 4"	DNAJB4	1.51	8E-05
204619_s_at	硫酸软骨素蛋白聚糖 2 ( versican )	CSPG2	1.51	1E-05
227660_at	炭疽毒素受体 1	ANTXR1	1.51	3E-05
201876_at	对氧磷酶 2	PON2	1.51	9E-07
213959_s_at	KIAA1005 蛋白质	KIAA1005	1.51	2E-05
226911_at	假定蛋白质 FLJ39155	FLJ39155	1.51	1E-06
207829_s_at	BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 1	BNIP1	1.51	1E-05
223237_x_at	"衔接蛋白有关蛋白质复合物 2, $\alpha 1$ 亚基"	AP2A1	1.51	3E-05
225688_s_at	"普列克底物蛋白同源样结构域, 家族 B, 成员 2"	PHLDB2	1.51	4E-05
204556_s_at	DAZ 相互作用蛋白 1	DZIP1	1.51	3E-09
244126_at	过氧化物酶体生物发生因子 11 $\gamma$	PEX11G	1.50	4E-08
227569_at	numb-蛋白质 X 2 的配体	LNX2	1.50	4E-09
225202_at	含 Rho 有关 BTB 结构域 3	RHOBTB3	1.50	3E-05
218894_s_at	mago-nashi 同源物	FLJ10292	1.50	1E-06

[0425]

[0426] 本发明涉及如下实施方案：

[0427] 1. 一种诊断受试者中RA的分子亚型的方法,所述方法包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表1、表5、表10、CXCL13、FcRH5、sFcRH5、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达指示所述RA分子亚型。

- [0428] 2. 实施方案1的方法,其中所述生物样品是滑膜组织。
- [0429] 3. 实施方案2的方法,其中所述基因之一或组合的表达使用PCR法或微阵列芯片进行测量。
- [0430] 4. 实施方案1的方法,其中所述基因的组合包含XBP1、SMPDL3B、LOC255458、LOC339562、PIM2、SLC2A11、FAM46C、NDP52、CD79A、SLC38A1、IGLL1、LOC91316、PLCG2、LOC440361、MGC27165、IGKV1D13、ST6GAL1、HERPUD1、DKFZP564G2022、GIMAP5、DERL3、FLJ22170、PHYH、MTMR4、NDEL1、SSB1、NLK、TMAP1、SLC39A3、CBFA2T3、FAM20B、FKBP11、P2RY8、KIAA0746、SCAMP5、LRP12、SLC39A6、DKFZp762C2414、E2IG2、SOS1和APG10L。
- [0431] 5. 实施方案1的方法,其中所述生物样品是血清,并且所述蛋白质之一或组合选自CXCL13、sFcRH5及其组合。
- [0432] 6. 实施方案5的方法,其进一步包括测量血清中的RF,并且确定血清是RF阳性还是RF阴性。
- [0433] 7. 实施方案5的方法,其中所述测量包含使用免疫测定。
- [0434] 8. 实施方案7的方法,其中所述免疫测定是ELISA。
- [0435] 9. 实施方案8的方法,其进一步包括测定CXCL13的量。
- [0436] 10. 实施方案9的方法,其中测定的所述量大于116.6pg/ml、或大于150pg/ml、或大于200pg/ml、或大于250pg/ml、或大于300pg/ml。
- [0437] 11. 实施方案8的方法,其进一步包括测定sFcRH5的量。
- [0438] 12. 实施方案11的方法,其中测定的所述量大于126.7ng/ml、或大于150ng/ml、或大于200ng/ml、或大于250ng/ml、或大于300ng/ml。
- [0439] 13. 实施方案6的方法,其中所述血清被确定为RF阳性,并且所述蛋白质的组合由CXCL13和sFcRH5组成。
- [0440] 14. 一种诊断受试者中RA的分子亚型的方法,所述方法包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表2、表6、表11、ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达指示所述RA分子亚型。
- [0441] 15. 实施方案14的方法,其中所述生物样品是滑膜组织。
- [0442] 16. 实施方案15的方法,其中所述基因之一或组合的表达使用PCR法或微阵列芯片进行测量。
- [0443] 17. 实施方案14的方法,其中所述基因的组合包含EMILIN2、RHOG、MICL3、NAGA、SERPINB1、ICAM1、ZYX、UBE3A、VPS13A、FLJ11259、CCL2、GSTO1、LILRB2、FLNA、LILRB3、P2RX4、HSMPP8、HCK、CXCL3、TPM4、CAPZB、PGD、CTSB、ATP6V0D1、SLC16A3、CTS2、C5R1、FLJ20847、CLK1、VEGF、C9orf88、ARL7、RAPGEF1、TFRC、ATP6V1A、ZYX、NRP2、CCR1、NPC1、TCF7L2、KIAA0485、TM7SF1、PLAU、CTSL、FZD4、LACTB、KIAA0582、MFHAS1、LILRB3、RABGAP1、FAM50B、MBD2、VPS37C、ACTN1、MGC2752、PLAUR和EIF4E2。
- [0444] 18. 一种诊断受试者中RA的分子亚型的方法,所述方法包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表3、表7、表12、FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、

WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达指示所述RA分子亚型。

[0445] 19.实施方案18的方法,其中所述生物样品是滑膜组织。

[0446] 20.实施方案19的方法,其中所述基因之一或组合的表达使用PCR法或微阵列芯片进行测量。

[0447] 21.实施方案18的方法,其中所述基因的组合包含SLC29A1、FZD8、GULP1、RNASE4、PTTG1、GPR64、CBX7、CLU、KBTBD9、IP09、PLEKHA1、NOVA1、ABTB2、MSL3L1、NTN4、GABARAPL1、IDH2、PCOLCE2、NTRK2、ARGBP2、SCARA3、SLC35A1、HMGB3、POSTN、LTBP3、LOC201895、NDFIP1、LOC283481、FLJ10970、AUTS2、FANCA、PPP3CA、BBS1、FLJ32803和CHD9。

[0448] 22.一种诊断受试者中RA的分子亚型的方法,所述方法包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表4、表8、表13、ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达指示所述RA分子亚型。

[0449] 23.实施方案22的方法,其中所述生物样品是滑膜组织。

[0450] 24.实施方案23的方法,其中所述基因之一或组合的表达使用PCR法或微阵列芯片进行测量。

[0451] 25.实施方案22的方法,其中所述基因的组合包含CREB3L1、KYN1、CDH11、C10orf38、FLJ22662、STAT5A、FCGR2C、HEPH、LOC90139、SEPT11、CTSS、PTPNS1、KIAA1374、TPM1、VSIG4、AP1S2、FLJ44635、MAP4K4、RNASET2、LPIN1、MFAP2、COL4A1、HEY1、COL18A1、MGC17943、GPR116、KCTD15、GUCY1A3、MARCO、CDH5、NXN、AP1S2、C16orf9、KYN1、MGC48972、FBP1、ZNF462、MSR1、ADRBK1、SGKL、SLC38A2、QARS、CD68、ABCA1、YIF1、FLJ20364、FPRL2、MAP1B、CYBB、CASK、FLJ11127、POSTN、HAVCR2、FGL2、TRIM14、LILRA2、ITGB2、FCGR2C、FCGR3A、FCGR3B、LST1、PNKP和COR01A。

[0452] 26.一种预测受试者对于RA治疗剂的应答的方法,其包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表1、表5、表10、CXCL13、FcRH5、sFcRH5、LT $\beta$ 、ICAM3、IL18、PACAP、TNFRSF7、IgJ、IGM、IgG和XBP1中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达预测所述受试者对于所述RA治疗剂的应答。

[0453] 27.实施方案26的方法,其中所述生物样品是血清,并且所述蛋白质之一或组合选自CXCL13、sFcRH5及其组合。

[0454] 28.实施方案27的方法,其进一步包括测量血清中的RF,并且确定所述血清是RF阳性或RF阴性的。

[0455] 29.实施方案26的方法,其中所述测量包含使用免疫测定。

[0456] 30.实施方案29的方法,其中所述免疫测定是ELISA。

[0457] 31.实施方案26的方法,其中所述RA治疗剂是B细胞拮抗剂。

[0458] 32.实施方案31的方法,其中所述B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。

- [0459] 33.实施方案32的方法,其中所述B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体。
- [0460] 34.实施方案33的方法,其中所述针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。
- [0461] 35.实施方案30的方法,其进一步包括确定测量的所述蛋白质之一或组合的量。
- [0462] 36.实施方案35的方法,其中所述CXCL13的量被确定为大于116.6pg/ml。
- [0463] 37.实施方案35的方法,其中所述sFcRH5的量被确定为大于126.7ng/ml。
- [0464] 38.实施方案28的方法,其中所述血清确定为RF阳性。
- [0465] 39.实施方案26-38中任一项的方法,其中所述受试者被预测有效响应利妥昔单抗。
- [0466] 40.一种用于预测具有类风湿性关节炎的受试者是否将响应B细胞拮抗剂的方法,所述方法包括确定来自所述受试者的血清样品是否含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合,其中所述CXCL13、sFcRH5或其组合的量指示所述患者将响应所述拮抗剂。
- [0467] 41.实施方案40的方法,其进一步包括测量所述血清中的RF,并且确定所述血清是RF阳性还是RF阴性,并且其中所述血清被确定为RF阳性。
- [0468] 42.一种预测具有类风湿性关节炎的受试者是否将有效地响应B细胞拮抗剂的治疗的方法,其包括评估来自所述患者的血清样品中作为生物标记的CXCL13、sFcRH5或两者的量,并且预测所述受试者将有效响应所述拮抗剂的治疗,其中大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合指示所述受试者可能有效响应所述拮抗剂的治疗。
- [0469] 43.实施方案42的方法,其进一步包括测量所述血清中的RF,并且确定所述血清是RF阳性还是RF阴性,并且其中所述血清被确定为RF阳性。
- [0470] 44.一种预测受试者对于RA治疗剂的应答的方法,其包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表2、表6、表11、ADAM8、CTSB、CXCL3、ICAM1、IL18BP、IL1B、IL8、MMP12、CCL2、VEGFA和S100A11中的任何,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达预测所述受试者对所述RA治疗剂的应答。
- [0471] 45.一种预测受试者对于RA治疗剂的应答的方法,其包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表3、表7、表12、FGF10、FGF18、FGF2、LRP6、TGF $\beta$ 2、WNT11、BMP6、BTC、CLU、CRLF1、TIMP3、FZD10、FZD7、FZD8和IL17D中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达预测所述受试者对所述RA治疗剂的应答。
- [0472] 46.一种预测受试者对于RA治疗剂的应答的方法,其包括测量得自所述受试者的生物样品中基因之一或组合的表达、或由所述基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合的表达,其中所述基因之一或组合选自表4、表8、表13、ITGA11、MMP11、MMP13、MMP16、MMP28、ADAM12、ADAM22、CTSK、CTHRC1、ENPEP、POSTN、ANGPT2、SFRP2、TIE1和VWF中的任何基因,其中所述基因之一或组合的升高表达或所述蛋白质之一或组合的升高表达预测所述受试者对所述RA治疗剂的应答。

[0473] 47. 一种治疗患者中的类风湿性关节炎的方法, 其包括给所述患者施用有效量的RA治疗剂, 以治疗类风湿性关节炎, 条件是来自所述患者的血清样品为RF阳性, 并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合。

[0474] 48. 实施方案47的方法, 其中所述RA治疗剂是B细胞拮抗剂。

[0475] 49. 实施方案48的方法, 其中所述B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。

[0476] 50. 实施方案49的方法, 其中所述B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体。

[0477] 51. 实施方案50的方法, 其中所述针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0478] 52. 一种治疗患者中的类风湿性关节炎的方法, 其包括给所述患者施用有效量的B细胞拮抗剂, 其中在所述施用前, 来自所述患者的血清样品已经被确定为RF阳性, 并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合, 其中所述CXCL13、sFcRH5或其组合的量指示所述患者将响应用所述拮抗剂的治疗。

[0479] 53. 实施方案52的方法, 其中所述RA治疗剂是B细胞拮抗剂。

[0480] 54. 实施方案53的方法, 其中所述B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。

[0481] 55. 实施方案54的方法, 其中所述B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体。

[0482] 56. 实施方案55的方法, 其中所述针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0483] 57. 一种治疗患者中的类风湿性关节炎的方法, 其包括给所述患者施用有效量的B细胞拮抗剂, 其中在所述施用前, 来自所述患者的血清样品已经被确定为RF阳性, 并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或其组合, 其中RF阳性和所述CXCL13、sFcRH5或其组合的量指示所述患者可能有利地响应用所述拮抗剂的治疗。

[0484] 58. 实施方案57的方法, 其中所述RA治疗剂是B细胞拮抗剂。

[0485] 59. 实施方案58的方法, 其中所述B细胞拮抗剂选自针对CD22的抗体、针对CD20的抗体、针对BR3的抗体和BR3-Fc免疫粘附素。

[0486] 60. 实施方案59的方法, 其中所述B细胞拮抗剂是针对CD20的抗体。

[0487] 61. 实施方案60的方法, 其中所述针对CD20的抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、1F5、2H7和A20。

[0488] 62. 一种用于宣传B细胞拮抗剂或其药学可接受组合物的方法, 其包括向靶受众推广该B细胞拮抗剂或其药学组合物在治疗具有类风湿性关节炎的如下患者或患者群体中的用途, 其中从所述患者已获得血清样品, 显示其为RF阳性并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0489] 63. 一种制造品, 其包含包装在一起的包含B细胞拮抗剂和药学可接受的载体的药物组合物和标签, 所述标签陈述该拮抗剂或药物组合物适用于治疗具有类风湿性关节炎的如下患者, 其中从所述患者已获得血清样品, 显示其为RF阳性并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0490] 64. 一种用于制造B细胞拮抗剂或其药物组合物的方法, 其包括在包装中组合拮抗剂或药物组合物和标签, 所述标签陈述该拮抗剂或药物组合物适用于治疗具有类风湿性关

节炎的如下患者,其中从所述患者已获得血清样品,显示其为RF阳性并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0491] 65.一种为具有类风湿性关节炎的患者提供治疗选项的方法,其包括将在小瓶中的B细胞拮抗剂与含有有关治疗如下类风湿性关节炎患者的指导的包装说明书包装在一起,其中从所述患者已获得样品,该样品为RF阳性并且含有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0492] 66.一种规定B细胞拮抗剂在类风湿性关节炎患者亚群中使用的方法,该方法包括提供给患者亚群施用B细胞拮抗剂的说明书,其中所述患者亚群的特征在于在来自所述亚群的血清样品中RF的存在和大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0493] 67.一种用于营销在类风湿性关节炎患者亚群中使用的B细胞拮抗剂的方法,该方法包括向靶受众提供关于拮抗剂用于治疗患者亚群的用途的信息,所述患者亚群的特征在于在来自此亚群的患者的血清样品中RF的存在和大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合。

[0494] 68.一种用于选择用于类风湿性关节炎的患者或患者亚群的疗法的方法,其包括:(a)测定在来自患者的血清样品中CXCL13、sFcRH5的量或这两个量;和(b)如果患者的样品具有大于116.6pg/ml的CXCL13量、或大于126.7ng/ml的sFcRH5量或这些量的组合,那么选择B细胞拮抗剂作为治疗。

[0495] 69.实施方案68的方法,其进一步包括测量血清中的RF,并且确定所述血清是RF阳性还是RF阴性,并且其中所述血清为RF阳性。

[0496] 70.一种用于治疗类风湿性关节炎(RA)的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是选自表1、表5、表10、CD20、CTLA4、CD3、CRTAM、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、CD19、HLAII、CD79a、CD79b、FcRH5、CD38、IL21R、IL12R $\beta$ 1和IL12R $\beta$ 2中任何的基因之一或组合。

[0497] 71.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是由选自表1、表5、表10、CD20、CTLA4、CD3、CRTAM、IL2R $\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、CD19、HLAII、CD79a、CD79b、FcRH5、CD38、IL21R、IL12R $\beta$ 1和IL12R $\beta$ 2中任何的基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合。

[0498] 72.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是选自表2、表6、表11、CLEC5A、CLEC7A、ALCAM、IL1RAP、IRAK1、NRP2、TREM1和VEGF中任何的基因之一或组合。

[0499] 73.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是由选自表2、表6、表11、CLEC5A、CLEC7A、ALCAM、IL1RAP、IRAK1、NRP2、TREM1和VEGF中任何的基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合。

[0500] 74.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是选自表3、表7、表12、IL17D、IL17RC、TIMP3和TNFRSF11B中任何的基因之一或组合。

[0501] 75.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是由选自表3、表7、表12、IL17D、IL17RC、TIMP3和TNFRSF11B中任何的基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合。

[0502] 76.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是选自表4、表8、表13、CDH11、ITGA11和CLEC11A中任何的基因之一或组合。

[0503] 77.一种用于治疗RA的分子亚型的治疗靶,其中所述治疗靶是由选自表4、表8、表13、CDH11、ITGA11和CLEC11A中任何的基因之一或组合编码的蛋白质之一或组合。

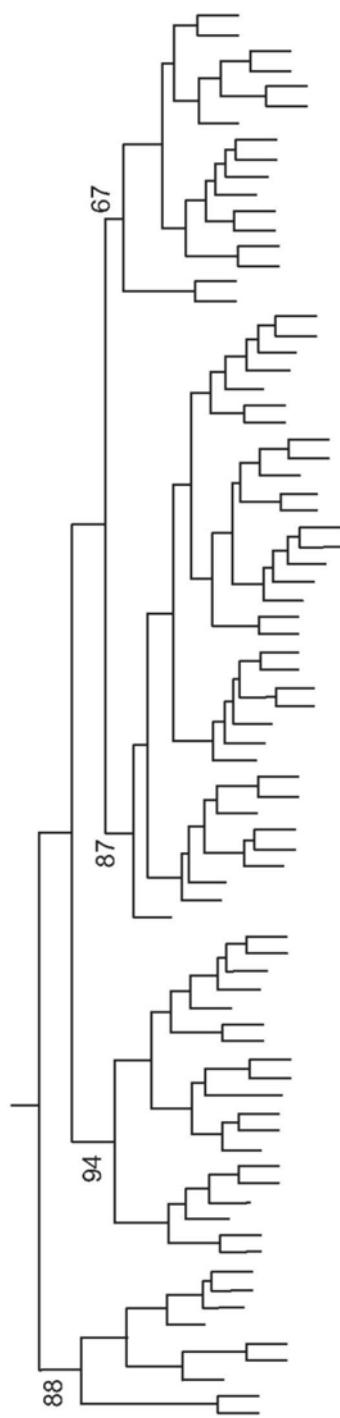


图1

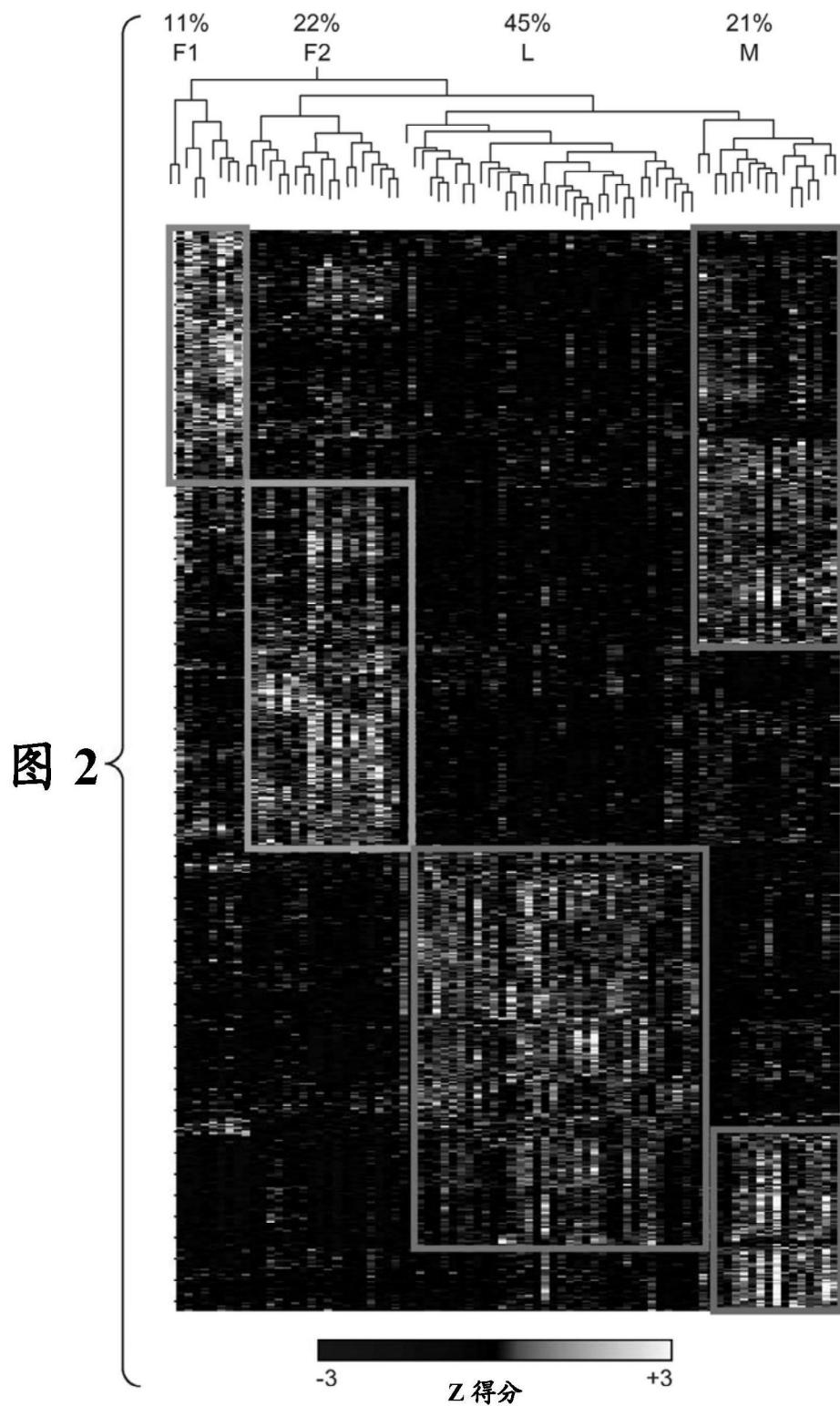


图2

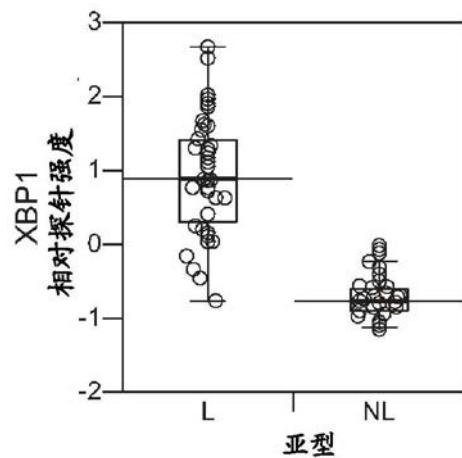


图3A

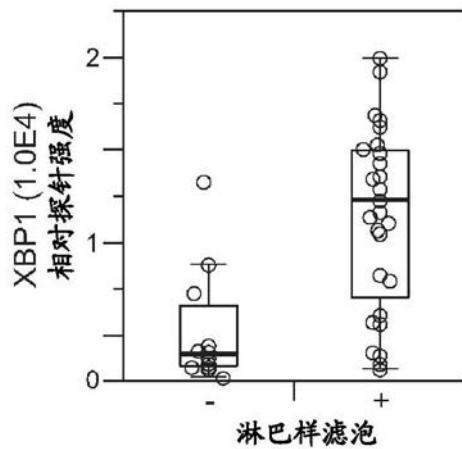


图3B

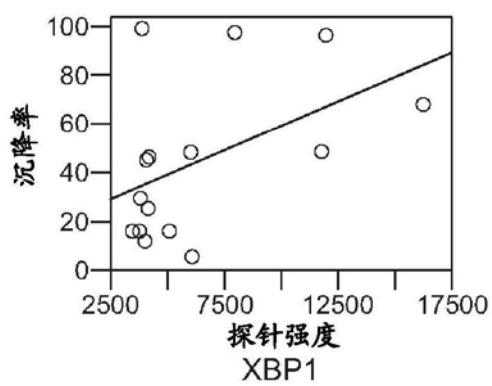


图3C

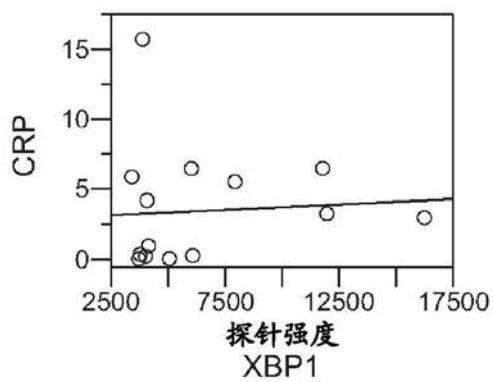


图3D

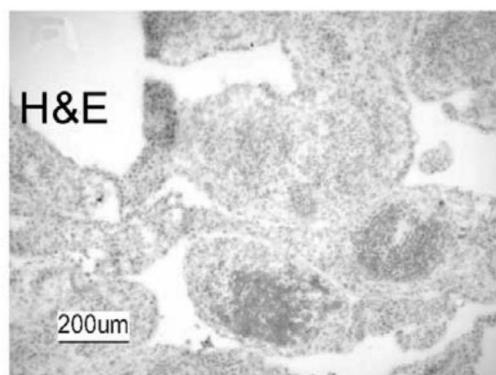


图3E

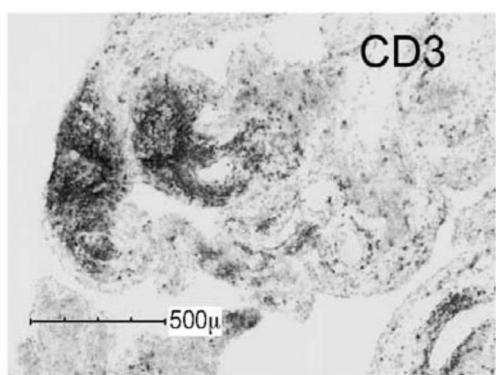


图3F

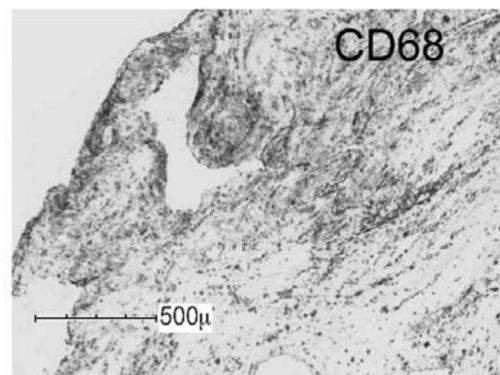


图3G

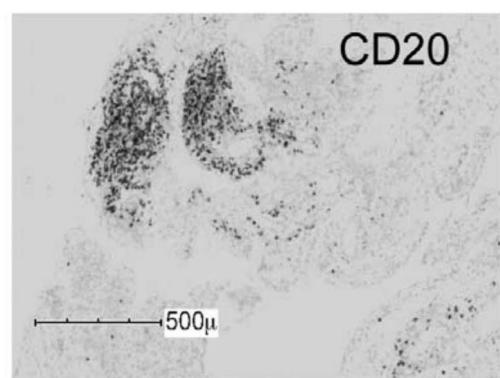


图3H

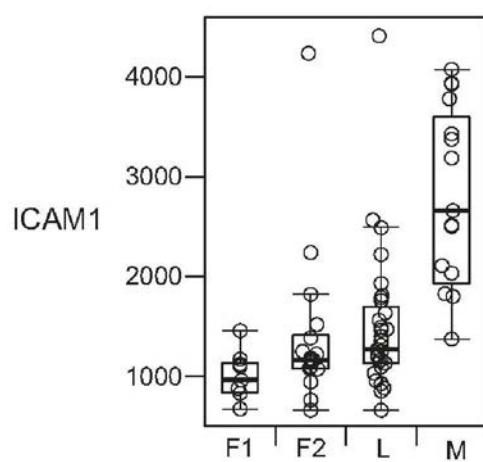


图4A

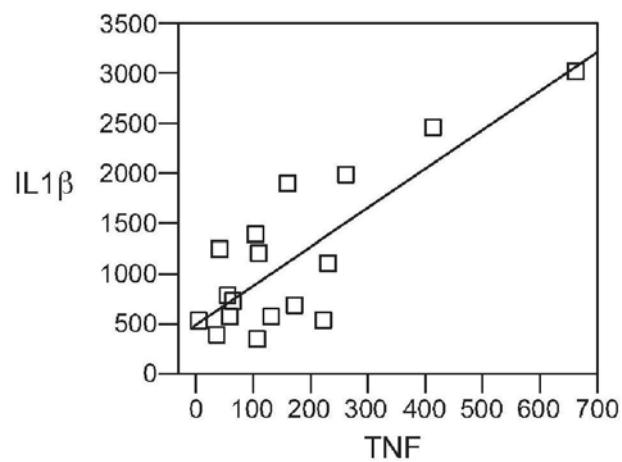


图4B



图4C

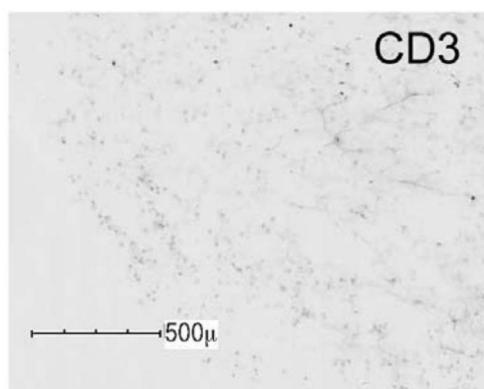


图4D

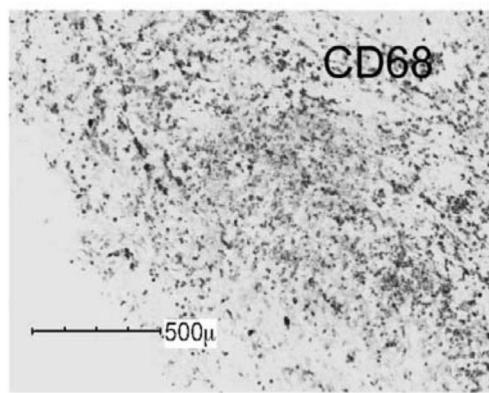


图4E

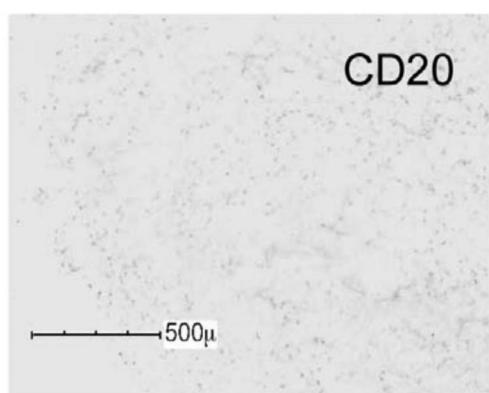


图4F

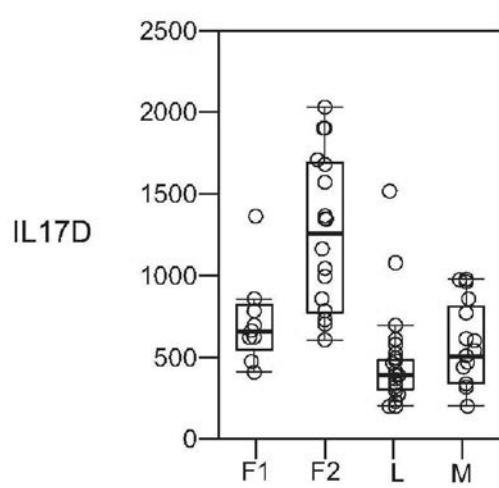


图5A

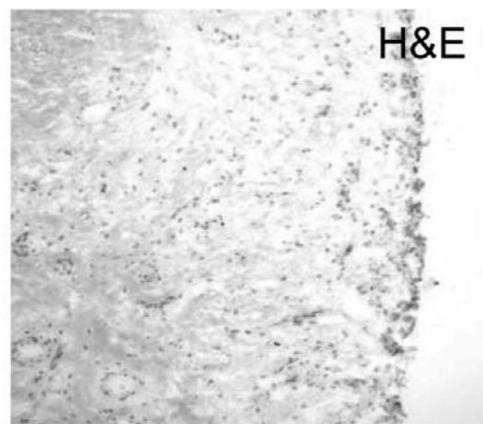


图5B

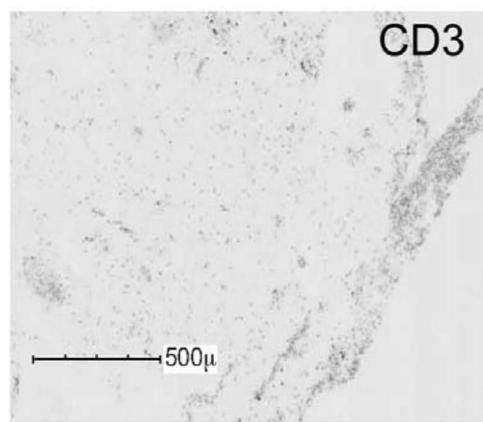


图5C

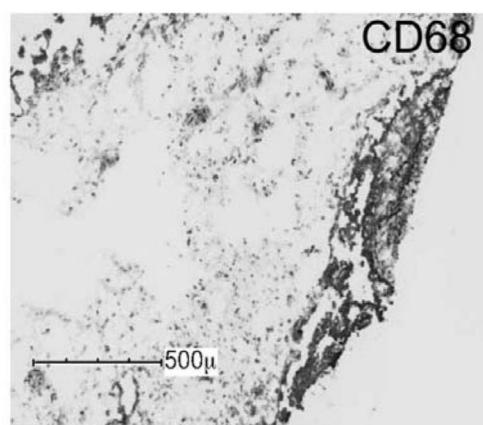


图5D

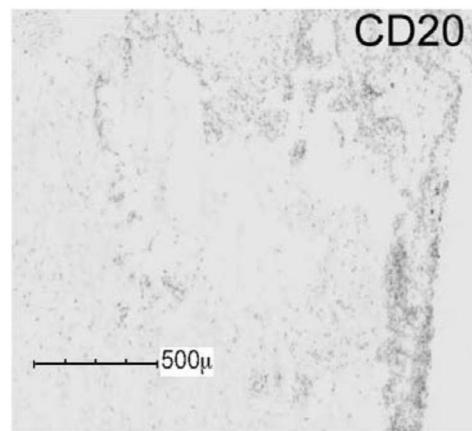


图5E

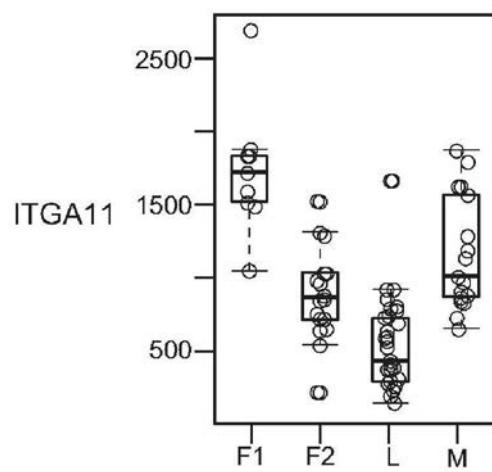


图6A

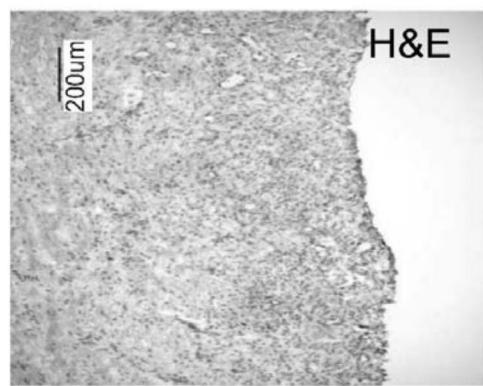


图6B

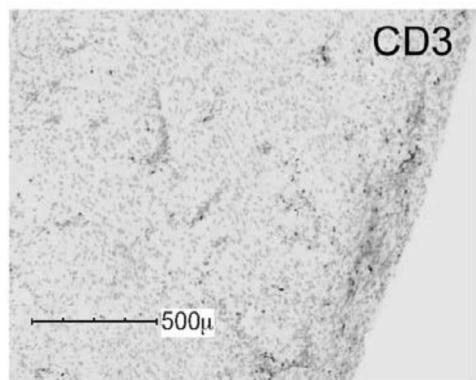


图6C

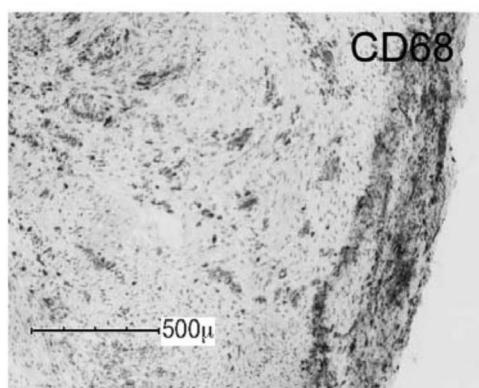


图6D

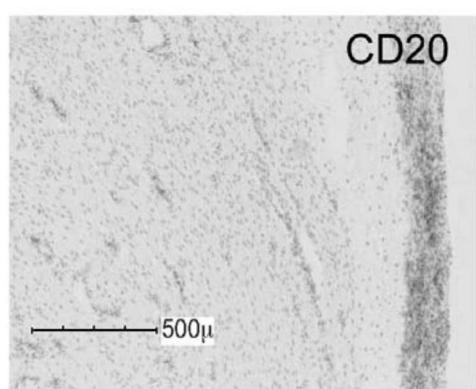


图6E

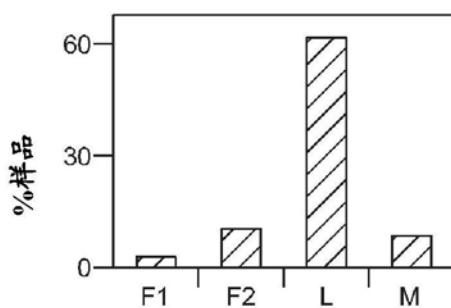


图7

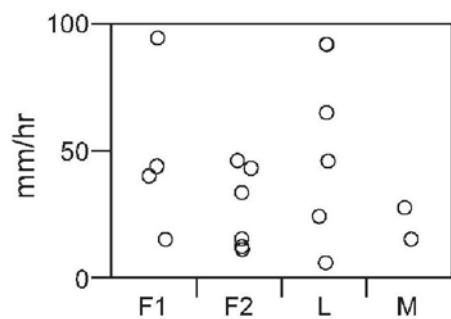


图8A

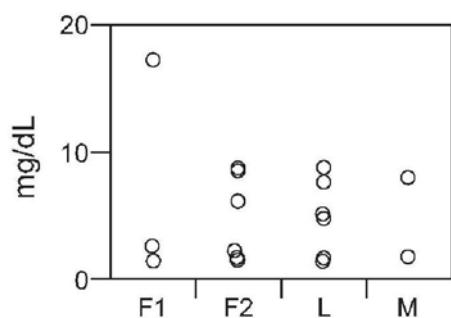


图8B

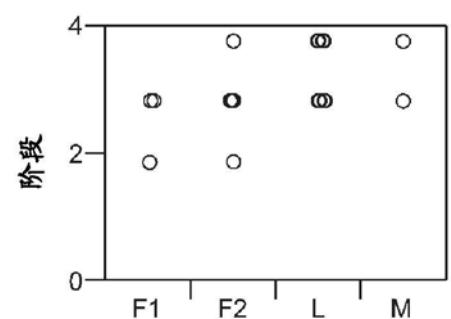


图8C

图 9

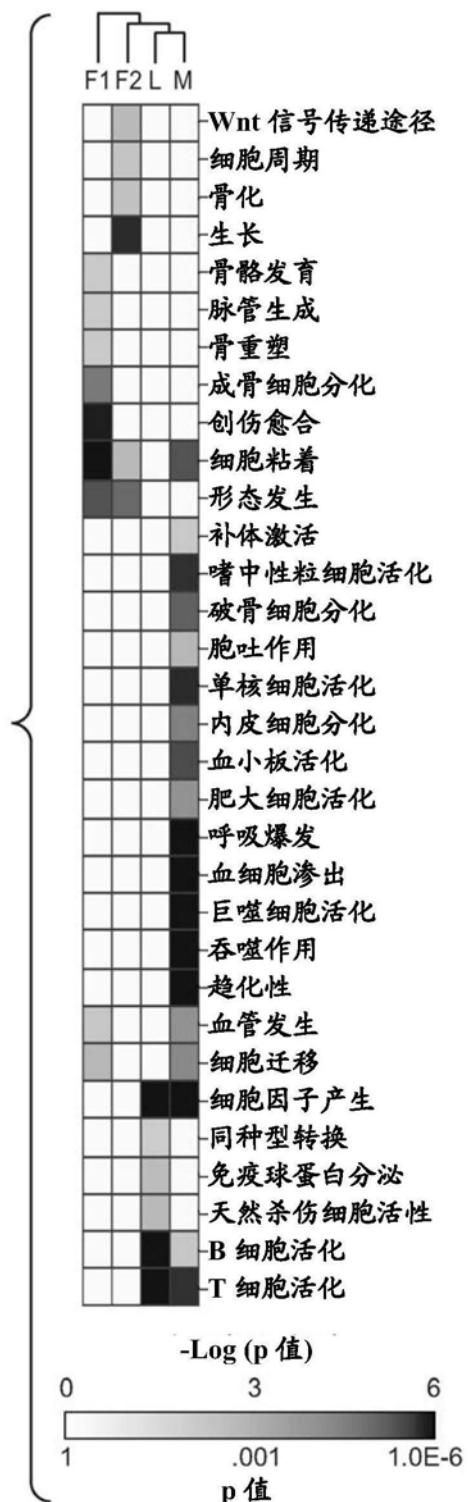


图9

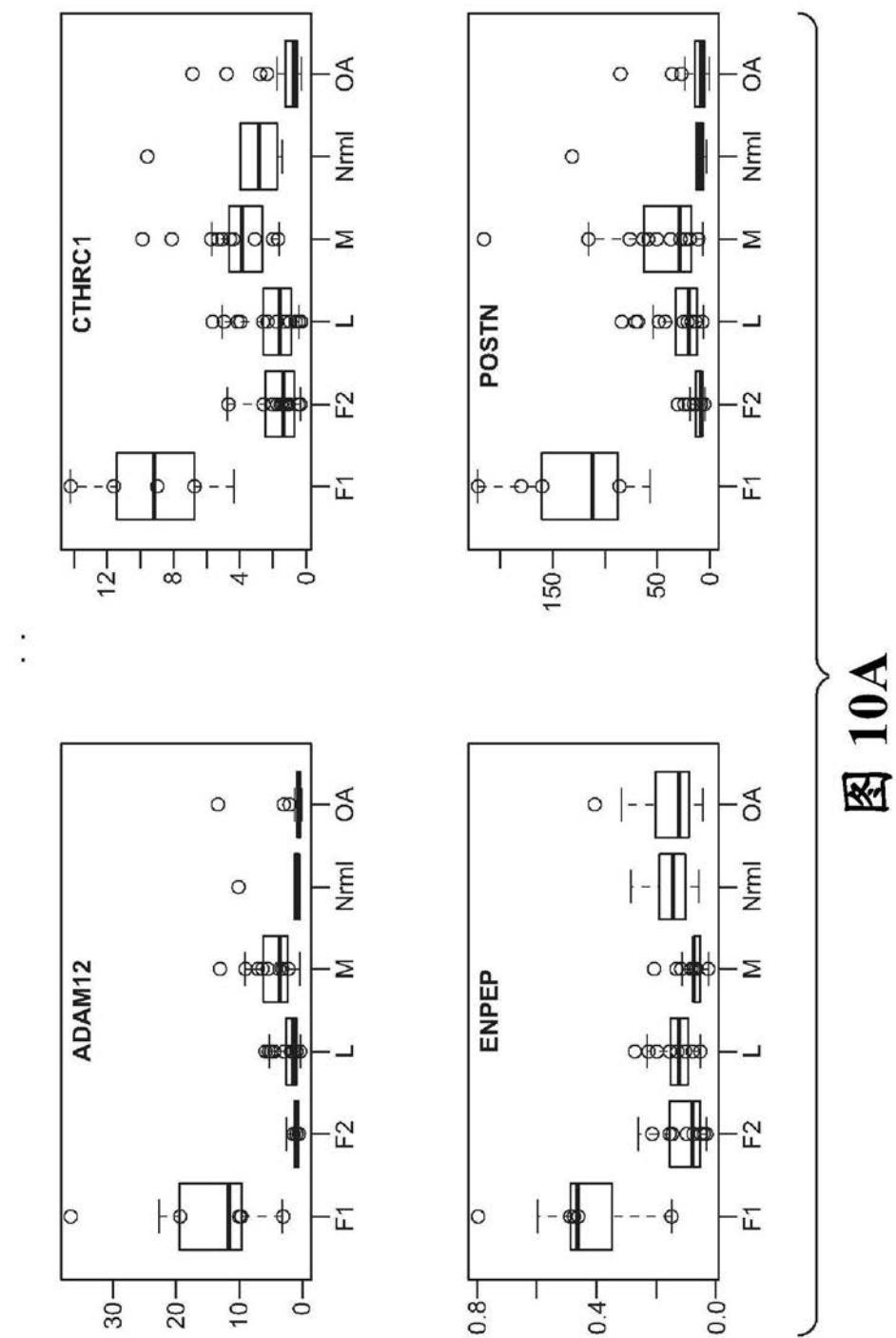


图10A

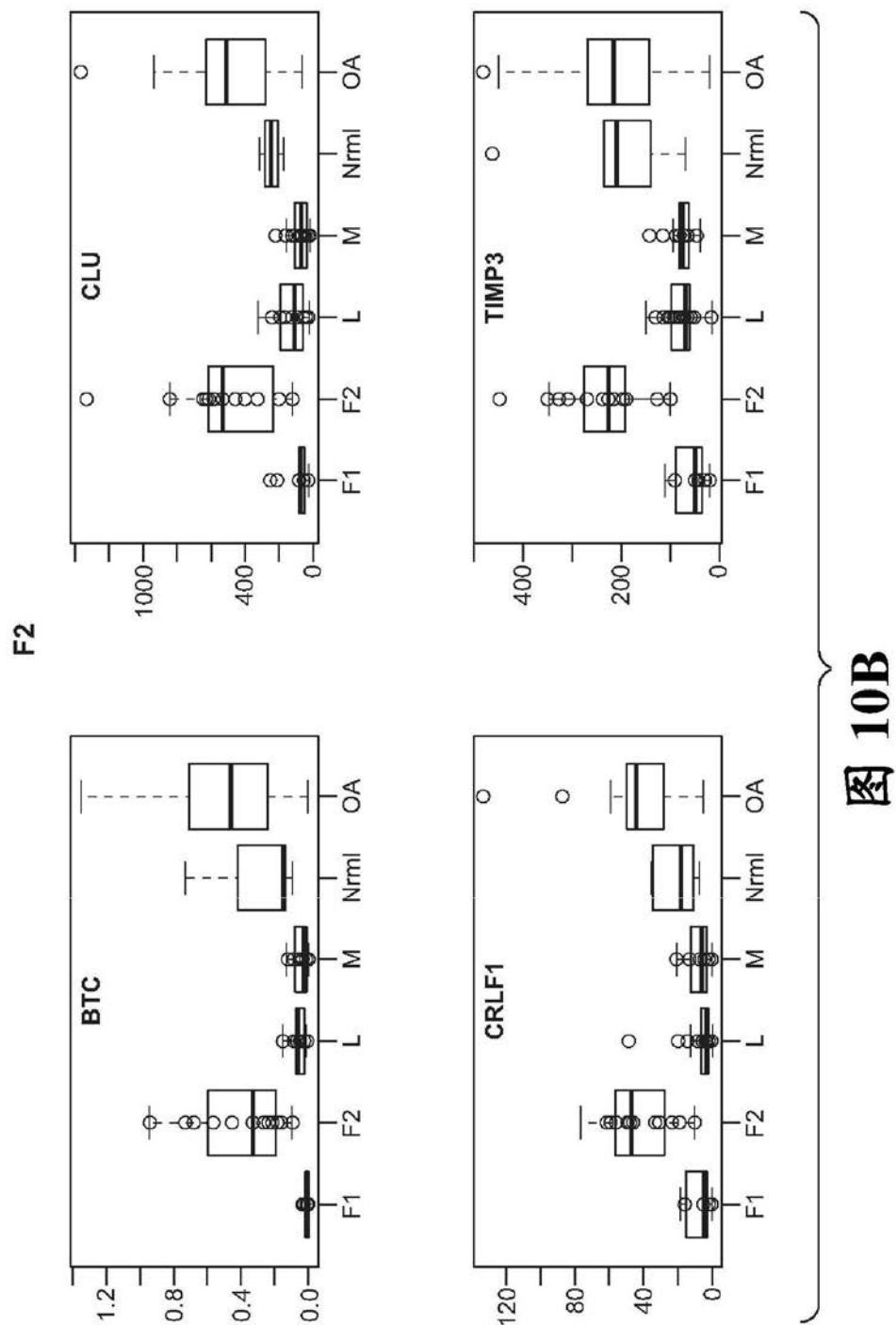


图10B

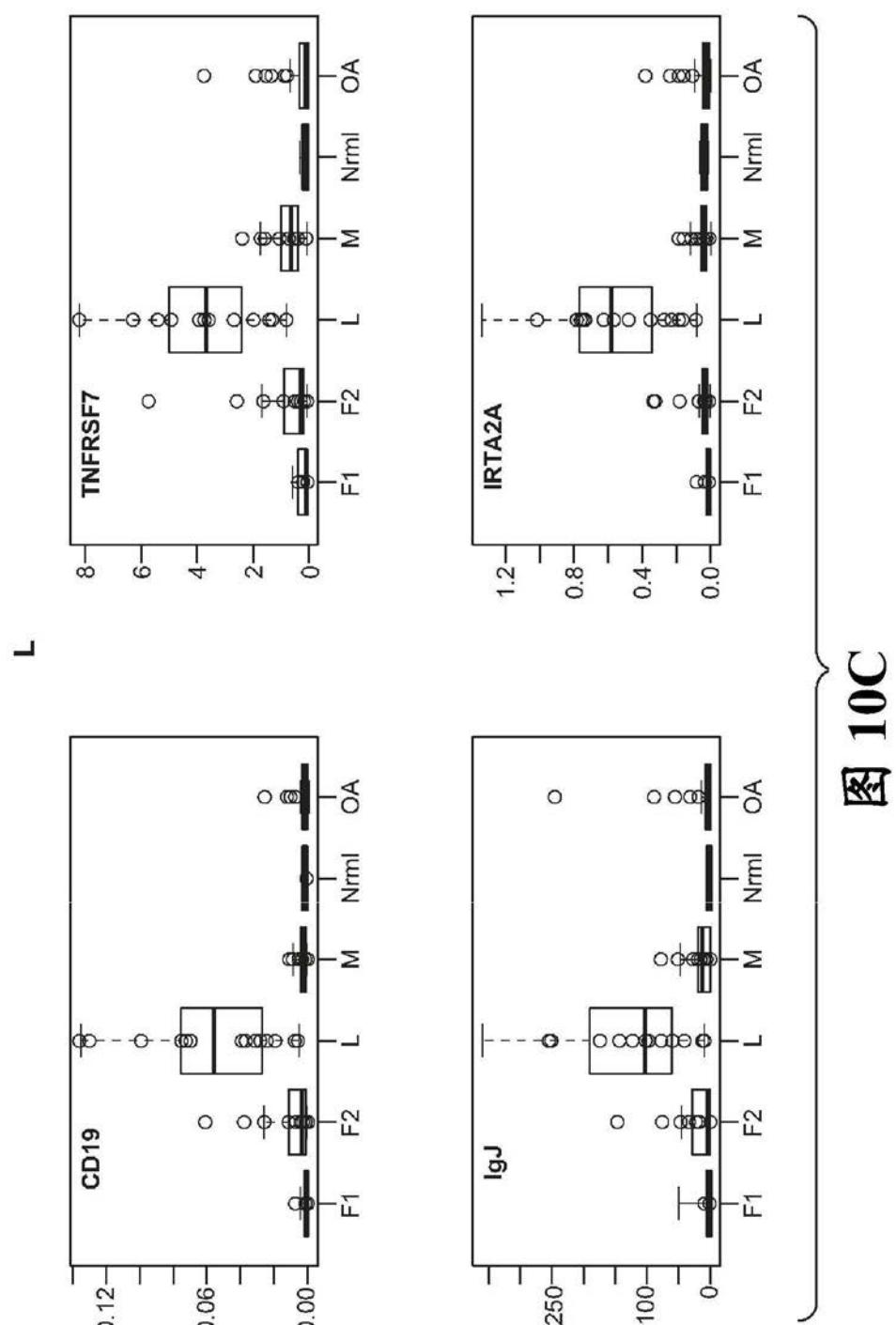


图10C

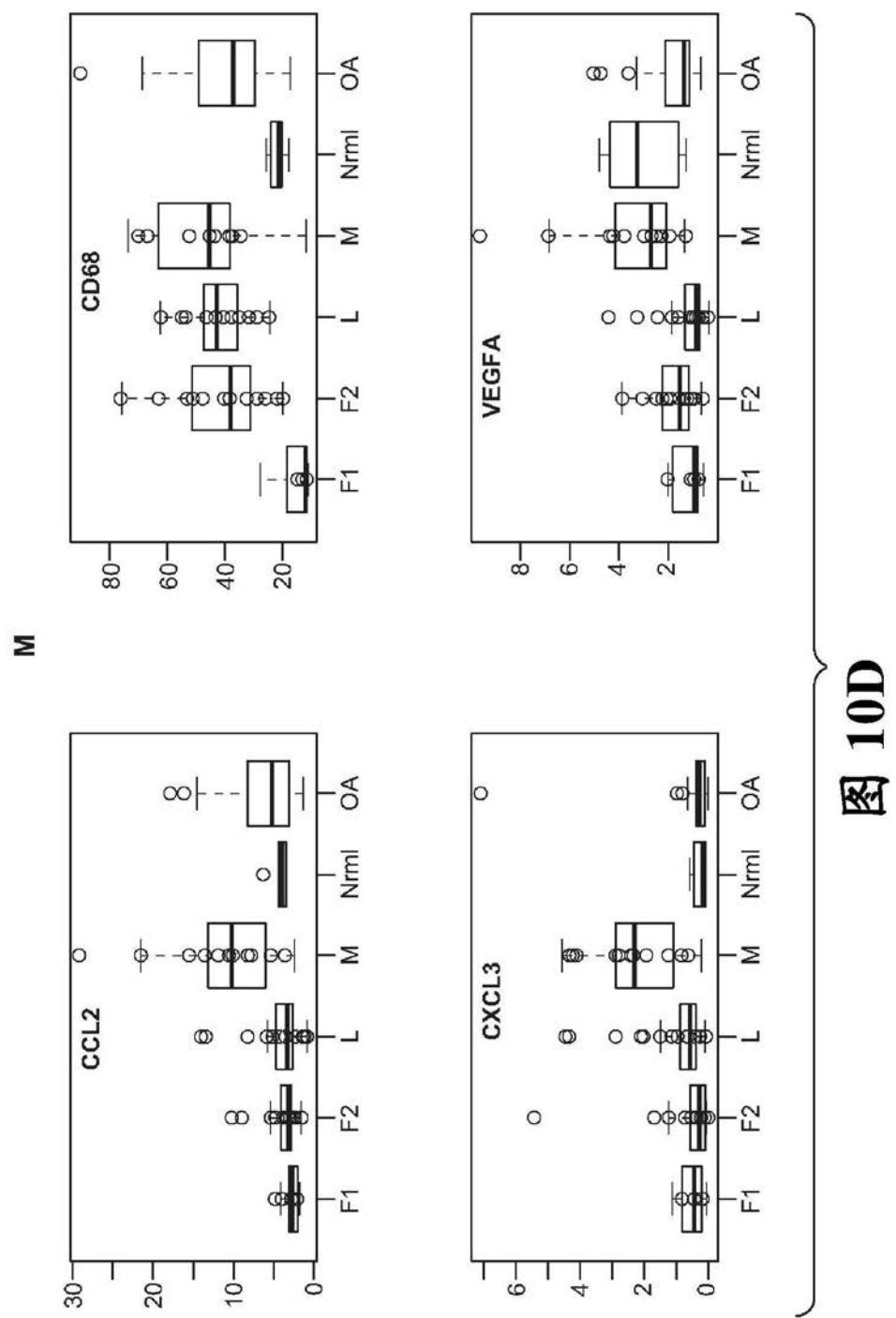


图10D

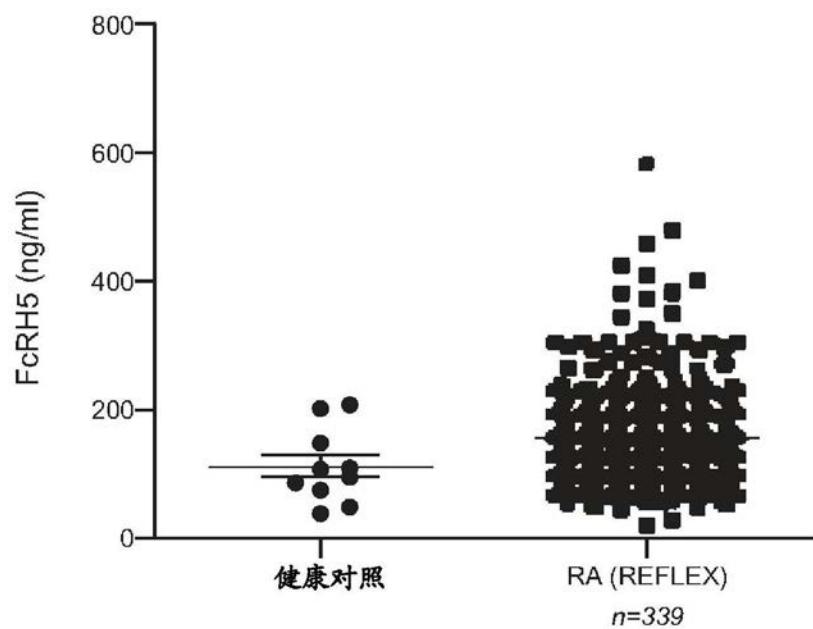


图11A

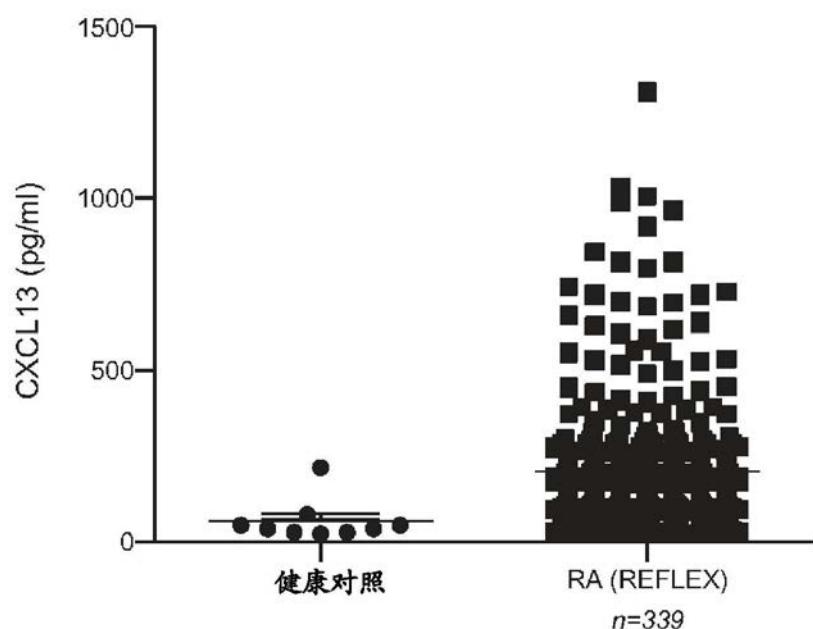


图11B

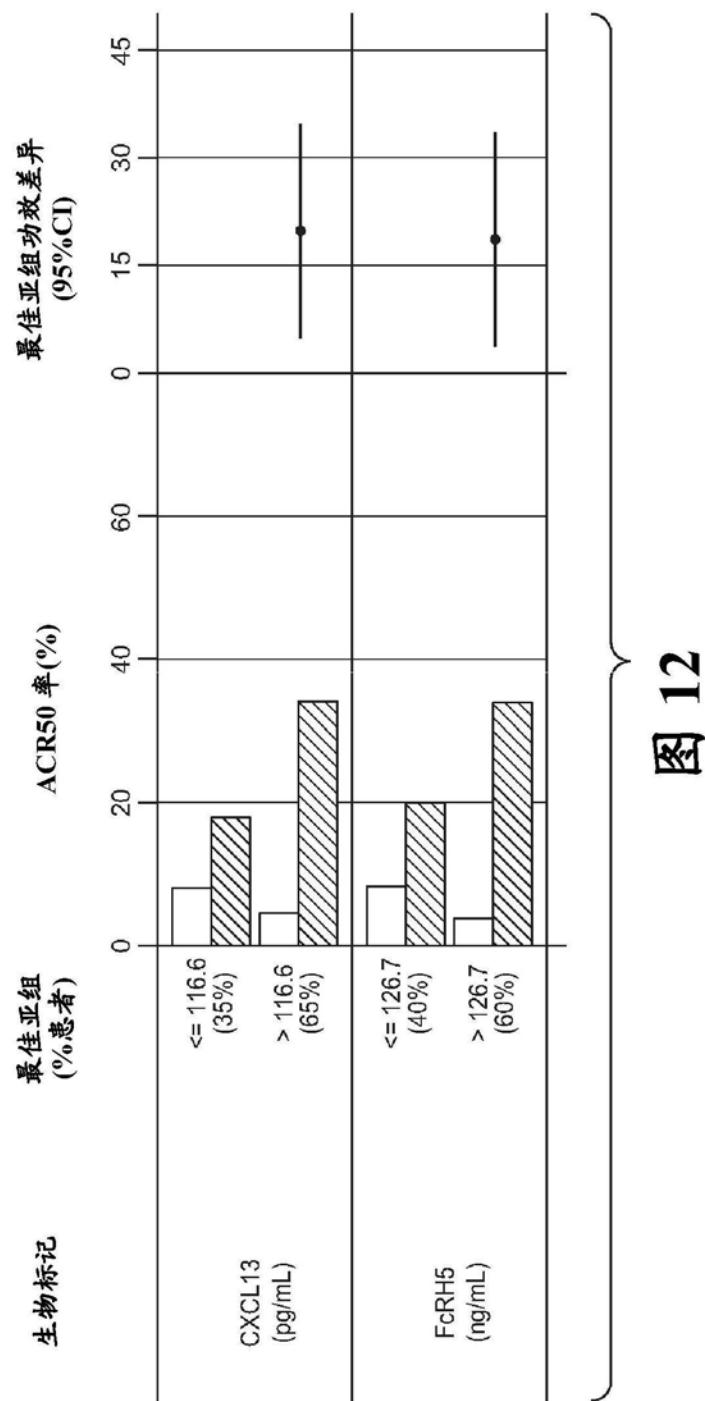


图 12

图12

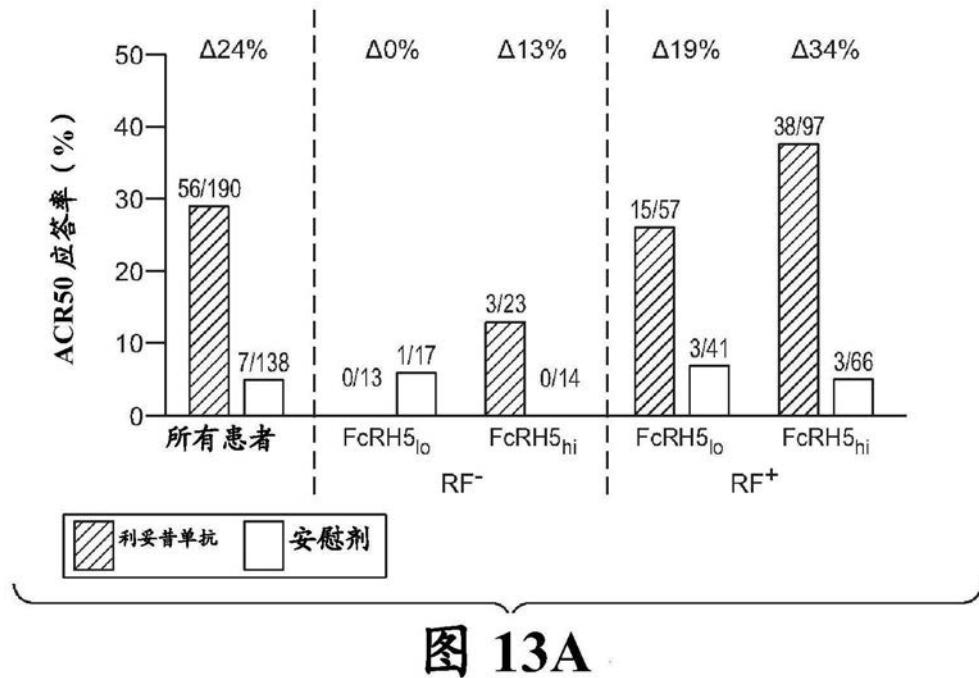


图13A

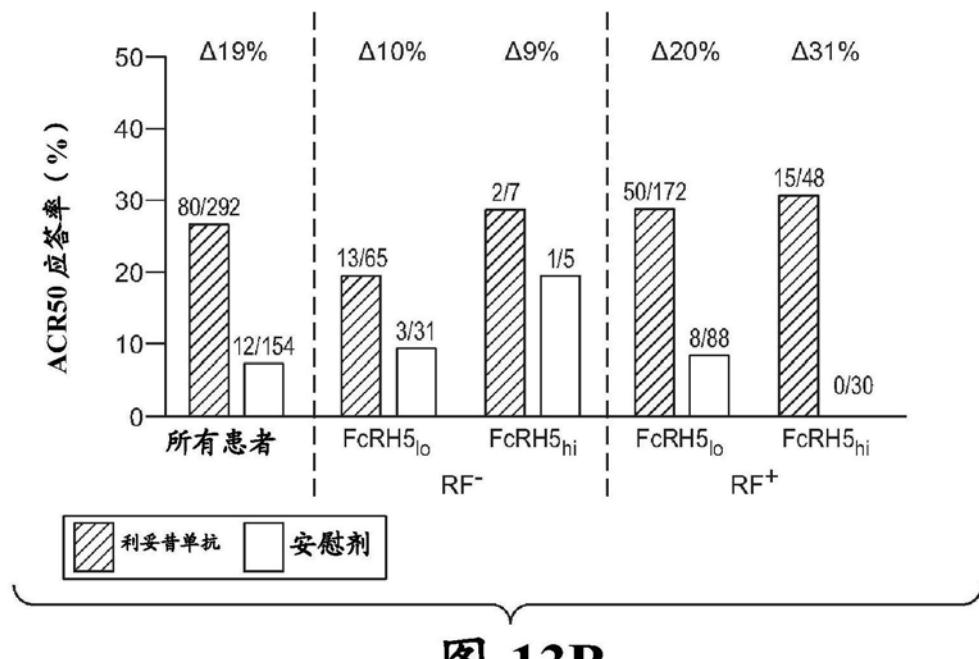


图13B

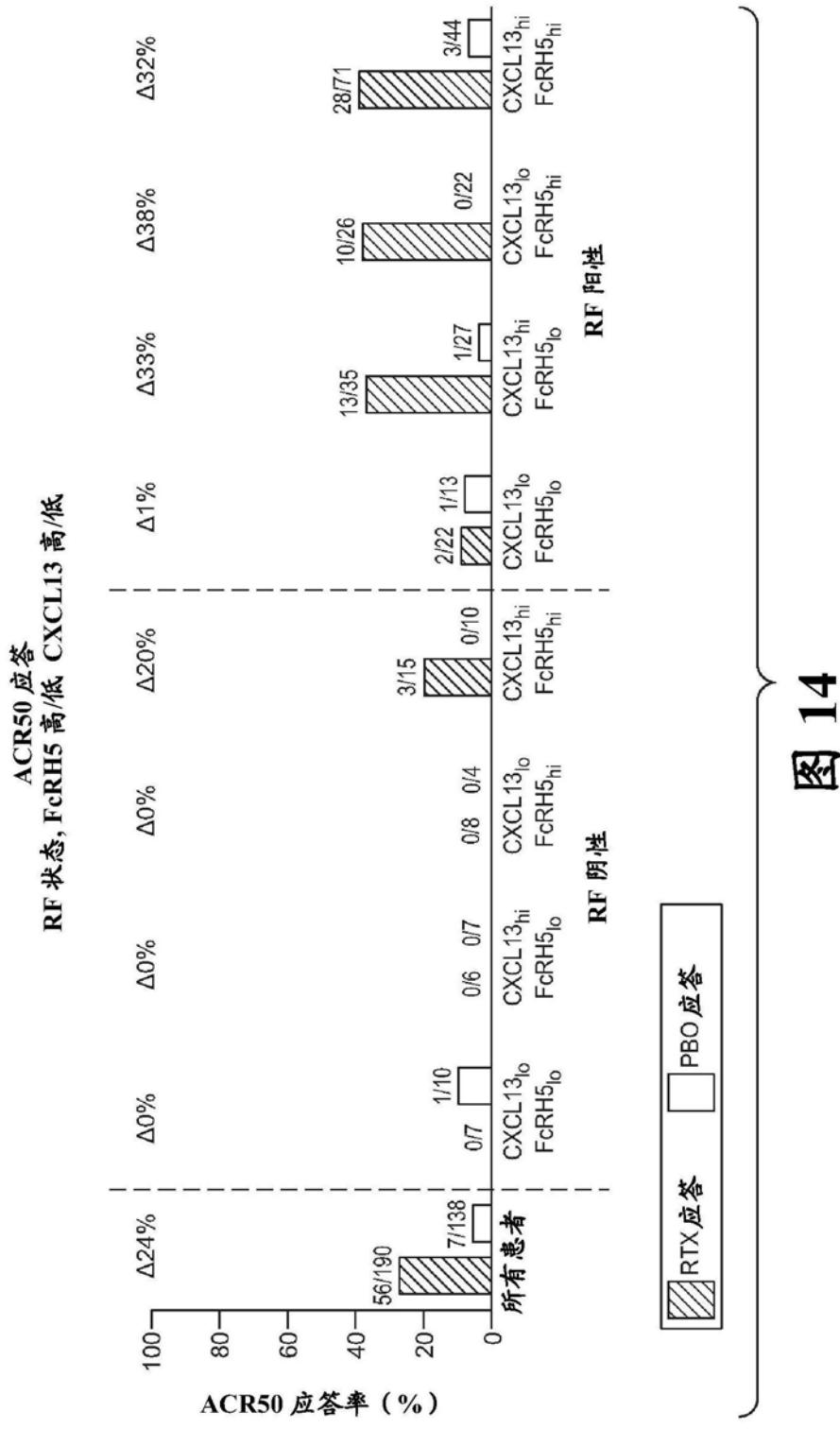


图 14

图 14