

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047074**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.05.30**

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)  
**G01N 33/53** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**202192176**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.02.14**

---

(54) **НАРУШЕНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ИНТЕРФЕРОНОМ I ТИПА**

---

(31) **62/806,002**

(32) **2019.02.15**

(33) **US**

(43) **2022.01.13**

(86) **PCT/EP2020/053962**

(87) **WO 2020/165437 2020.08.20**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)**

(72) Изобретатель:  
**Кэйси Керри, Синибалди Доминик,  
Смит Майкл, Санхуан Мигель (US)**

(74) Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) RICHARD FURIE ET AL.:  
"Anifrolumab, an Anti-Interferon-[alpha] Receptor  
Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe  
Systemic Lupus Erythematosus : ANIFROLUMAB  
IN MODERATE-TO-SEVERE SLE", ARTHRITIS  
& RHEUMATOLOGY (HOBOKEN), vol. 69,  
no. 2, 28 January 2017 (2017-01-28), pages  
376-386, XP55652780, US ISSN: 2326-5191, DOI:  
10.1002/art.39962 page 376 - page 377

MICHAEL A. SMITH ET AL.: "Using  
the circulating proteome to assess type I  
interferon activity in systemic lupus erythematosus",  
SCIENTIFIC REPORTS, vol. 10, no. 1, 1 January  
2020 (2020-01-01), XP055694975, DOI: 10.1038/  
S41598-020-60563-9, the whole document

(57) Изобретение предусматривает способы идентификации, диагностики, лечения и мониторинга или прогнозирования прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа, у субъектов. Изобретение дополнительно относится к способам идентификации кандидатных терапевтических средств для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа.

**B1**

**047074**

**047074  
B1**

Настоящее изобретение относится к идентификации и применению биомаркеров для выявления и/или мониторинга субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, такими как аутоиммунные заболевания (например системная красная волчанка). Настоящее изобретение дополнительно относится к соответствующим способам лечения и к способам идентификации кандидатных терапевтических средств.

Сигнальный путь интерферона I типа обуславливает патологию при ряде аутоиммунных заболеваний, в частности при системной красной волчанке (SLE), и его можно отслеживать посредством транскриптов, индуцируемых IFN I типа, присутствующих в цельной крови, - указанные транскрипты обеспечивают профиль экспрессии генов IFN I типа. В качестве примера, в Yao et al. (Hum Genomics Proteomics 2009, pii: 374312) описана идентификация профиля экспрессии 21 гена IFN $\alpha/\beta$  и его применение в качестве биомаркера связанных с IFN I типа заболеваний или нарушений.

Указанный подход для определения профиля экспрессии генов, однако, обладает ограниченной применимостью вследствие непостоянной корреляции между профилями индуцированных транскриптов и соответствующими профилями индуцированных белков.

Следовательно, существует необходимость в альтернативном, дополняющем или улучшенном способе выявления и/или мониторинга активности IFN I типа у субъекта.

Настоящее изобретение решает одну или несколько из вышеуказанных проблем и, например, обеспечивает точный и/или надежный способ выявления у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа.

В первом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например связывает) активность интерферона I типа, включающий выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2, где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- a) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- b) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Во втором аспекте настоящее изобретение предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например связывает) активность интерферона I типа, включающий:

- i) выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2, где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- a) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- b) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта; и ii) введение терапевтического средства.

В третьем аспекте настоящее изобретение предусматривает антитело к интерферону I типа или антитело к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например связывают) активность интерферона I типа, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, где субъект был идентифицирован посредством выявления повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и

где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравниваются с:

- a) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- b) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В четвертом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, при этом способ включает введение антитела к интерферону I типа или антитела к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например связывают) активность интерферона I типа, где субъект был идентифицирован посредством выявления

повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой ЕРНВ2,

где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и

демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и

где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение может дополнительно предусматривать выявление повышенного уровня по меньшей мере одного другого белка в образце от субъекта, где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа; и где повышенный уровень по меньшей мере одного другого белка сравнивается с

а) уровнем по меньшей мере одного другого белка в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В пятом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ мониторинга или прогнозирования прогрессирующего у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта; и

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

где повышение уровня экспрессии первого белка и повышение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать прогрессирующее заболевание; или

где снижение уровня экспрессии первого белка и снижение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать регрессию заболевания;

где первый белок представляет собой ЕРНВ2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

В шестом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ мониторинга прогрессирующего заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, получающего лечение терапевтическим средством, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

iii) введение субъекту терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа, где терапевтическое средство вводится до стадии i) или между стадиями i) и ii); и

iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта с уровнями экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта;

где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка указывает на уровень эффективности терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа; где первый белок представляет собой ЕРНВ2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

В седьмом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ идентификации кандидатного терапевтического средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;

ii) введение кандидатного терапевтического средства субъекту;

iii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта; и

iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта с уровнями экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта; где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка включает снижение положительной регуляции уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно, что указывает на то, что средство является кандидатным терапевтическим средством; где первый белок представляет собой ЕРНВ2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

В настоящем изобретении ссылка на второй белок и/или по меньшей мере один другой белок означает белок (каждый), независимо выбранный из группы, состоящей из ALCAM; ангиопозтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; моноцитарного хемотаксического белка-4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 ВPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета, или содержащей их.

В одном варианте осуществления второй белок и/или по меньшей мере один другой белок образует часть биологического сигнального пути, независимого от биологического сигнального пути первого белка.

Предпочтительно каждый из второго белка и/или по меньшей мере одного другого белка независимо выбран из BLC, LAG-3 и IP-10.

При измерении относительных уровней экспрессии в одном варианте осуществления уровень по меньшей мере одного из:

первого белка и

второго белка или по меньшей мере одного другого белка повышен на по меньшей мере 10%.

В качестве альтернативы, при измерении относительных уровней экспрессии в одном варианте осуществления среднее значение:

уровня первого белка и

уровня второго белка и/или уровня по меньшей мере одного другого белка повышено на по меньшей мере 10%.

Применяемое терапевтическое средство может представлять собой антитело к интерферону I типа или антитело к рецептору интерферона I типа. В одном варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой антитело к рецептору интерферона I типа. Предпочтительно антитело к рецептору интерферона I типа представляет собой анифролумаб. В другом варианте осуществления терапевтическое средство представляет собой антитело к интерферону I типа. Предпочтительно антитело к интерферону I типа представляет собой сифалумимаб.

Субъект, на которого направлено настоящее изобретение, как правило, нуждается в лечении заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, выбранных из системной красной волчанки, дискоидной волчанки, волчаночного нефрита, дерматомиозита, полимиозита, псориаза, SSc, васкулита, саркоидоза, синдрома Шегрена и идиопатического воспалительного миозита. Предпочтительно субъект нуждается в лечении системной красной волчанки.

Также предусмотрен способ записи данных (например, результатов), полученных посредством способов по настоящему изобретению, на носителе данных.

В данном документе применяются следующие аббревиатуры:

DM - дерматомиозит;

HD - здоровый донор;

IBM - миозит с тельцами включения;

IFN - интерферон;

IFNGS - профиль экспрессии генов, связанный с интерфероном;

IFNPS - профиль экспрессии белков, связанный с интерфероном;  
 LLOQ - нижний предел количественного определения;  
 PM - полимиозит;  
 QC - контроль качества;  
 RBM - rules based medicine;  
 RFU - относительные единицы флуоресценции;  
 SLE - системная красная волчанка;  
 SLEDAI - глобальный индекс активности заболевания SLE;  
 SOMAmer - модифицированные аптамеры с низкой скоростью диссоциации;  
 SSc - системный склероз;  
 WBC - белая кровяная клетка.

Авторы настоящего изобретения использовали измерение циркулирующих белков, которые способны инфильтрировать кровотоки (например, из пораженных SLE тканей), в качестве инструмента для выявления/мониторинга глобальной активности IFN I типа.

Исторически наличие аутоантител к ДНК в сыворотке крови пациента было препятствием для эффективного применения SOMAmer для оценки уровня циркулирующих белков при SLE. Однако авторы настоящего изобретения адаптировали протоколы для снижения уровня этих аутоантител и сообщили о высокой воспроизводимости и точности с уровнем прохождения QC, составляющим 100%, и улучшили корреляцию с ранее подтвержденными результатами анализа с применением платформы с множеством аналитов. С применением SOMAmer совместно с профилем экспрессии 21 гена  $IFN\alpha/\beta$  (IFNGS), идентифицированным Yao et al. (2009), авторы настоящего изобретения получили профиль экспрессии белков, связанный с IFN I типа, который может приближаться к показателю IFNGS. Данный профиль экспрессии белков, связанный с IFN I типа, представляет собой полностью новый подход для оценки активности IFN I типа.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам идентификации, диагностики, лечения и мониторинга или прогнозирования прогрессирования заболевания или нарушения у субъектов. Субъекты включают любое животное, страдающее заболеванием, нарушением или состоянием, опосредованными IFN I типа. Субъекты включают любое животное, страдающее аутоиммунным заболеванием, нарушением или состоянием. Субъекты включают людей, мышей, крыс, лошадей, свиней, кошек, собак и любое животное, применяемое для исследования.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам идентификации кандидатных терапевтических средств.

Идентификация и измерение уровней белков, образующих IFNPS I типа

Профиль экспрессии белков, связанный с IFN I типа (IFNPS) по настоящему изобретению, включает белки, характеризующиеся экспрессией генов, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирующие коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа. IFNGS I типа может включать профиль экспрессии 21 гена  $IFN\alpha/\beta$  (IFNGS), идентифицированный Yao et al. (2009). Циркулирующие белки, применяемые при определении корреляции Пирсона, могут быть идентифицированы посредством измерения с помощью SomaLogic, как описано в примере 1.

Как правило, коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,1 или более 0,15. В одном варианте осуществления коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,2 или более 0,25. В другом варианте осуществления коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,3 или более 0,35. В другом варианте осуществления коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,4 или более 0,45. В другом варианте осуществления коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,5 или более 0,6. В предпочтительном варианте осуществления коэффициент корреляции Пирсона составляет более 0,7.

Согласно настоящему изобретению IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и одного или нескольких из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); SCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; моноцитарного хемотаксического белка-4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; факталькина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенаксина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и одного или нескольких из хемокина, индуцируемого интерфероном, маркера активации дендритных клеток/Т-клеток; или маркера выживания/дифференцировки В-клеток, или содержит их. В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и дополнительного маркера воспаления/повреждения и восстановления ткани, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и маркера выживания/дифференцировки В-клеток, выбранного из группы, состоящей из фактора активации В-клеток (BAFF), BLC, DLL1 и SLAF7, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и BLC или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и маркера активации дендритных клеток/Т-клеток, выбранного из группы, состоящей из рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL), В7-Н1, бета-2-микроглобулина (В2М), SCGF-альфа, TIMD3, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), Ra1 IL-13, интерлейкина-18 (IL-18), IL-18 ВРа, TCCR, Ra IL-3, LAG-3, LDH-Н 1, рецептора глюкокортикоидов, PARK7, PD-L2, R III TGF-b, TNF-a, CD30 и SCGF-бета, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и LAG-3 или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и хемокина, индуцируемого интерфероном, выбранного из группы, состоящей из моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4), MIP-3b, MCP-1, макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета), MCP-3, фракталина/CX3CL-1, белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10), моноцитарного хемотаксического белка 2 (MCP-2), хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (HAC), и монокина, индуцируемого гамма-интерфероном (MIG), или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и IP-10 или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа, как правило, состоит из EPHB2 и дополнительного маркера воспаления/повреждения и восстановления ткани, выбранного из группы, состоящей из ALCAM, ангиопоэтина-2 (ANG-2), AREG, C1q, sCD163, CLM6, CD5L, ST4S6, CO8A1, макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF), R M-CSF, катепсина S, растворимого CXCL16, DERM, EMR2, bFGF, VEGF sR3, PHI, IGFBP-4, антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra), JAG1, KYNU, LG3BP, ILT-4, MAPK14, MMP-14, металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7), NAGK, Notch-3, PDGF-CC, PLPP, оксидоредуктазы NADPH-P450, SAA, a1-антитрипсина, сиалоадгезина, Siglec-7, остеопонтина, BGN3, тенасцина, рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2) и TS, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа состоит из EPHB2 и одного или нескольких из BLC, LAG-3 и IP-10, или содержит их.

В одном варианте осуществления IFNPS I типа состоит из EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10, или содержит их.

Ссылка в данном описании на белок (например, первый белок, второй белок и по меньшей мере один другой белок) охватывает структурно гомологичные белки, такие как встречающиеся в природе изоформы, или разновидности, или аллельные варианты и функциональные эквиваленты.

Положительная или отрицательная регуляция профиля экспрессии белков, связанного с IFN I типа

Настоящее изобретение предусматривает способы выявления или идентификации активности IFN I типа (например уровня белков). В данных способах согласно настоящему изобретению могут использоваться SOMAmer (модифицированные аптамеры с низкой скоростью диссоциации) для измерения уровней циркулирующих белков, представляющих интерес, в образце (т.е. белков, содержащихся в IFNPS I типа). SOMAmer представляют собой короткие одноцепочечные дезоксиолигонуклеотиды, выбранные *in vitro* из библиотек в связи с их способностью связываться с определенными молекулярными мишенями, модифицированными функциональными группами, которые имитируют боковые цепи аминокислот. Эти модификации могут взаимодействовать со многими эпитопами из большого диапазона молекул-мишеней, в значительной степени вследствие новых вторичных и третичных структур, образованных внутри самого реагента SOMAmer. Кроме того, SOMAmer характеризуются низкой скоростью диссоциации (низкой степенью диссоциации) с их мишенью. SOMAmer характеризуются более высокой аффинностью и специфичностью к более разнообразным белкам и менее подвержены деградации нуклеазами.

Субъект может характеризоваться профилем IFNPS I типа. Профиль IFNPS I типа может представлять собой сильный профиль, умеренный профиль или слабый профиль. Профиль IFNPS I типа может быть легко обозначен как сильный, умеренный или слабый посредством определения кратной степени дисрегуляции индуцируемого профиля IFNPS I типа у субъекта (например кратного повышения экспрессии IFNPS I типа, подвергнутой положительной регуляции, у субъекта) относительно контрольного образца(образцов) или контрольного субъекта(субъектов) и сравнения кратной степени дисрегуляции у субъекта с другими субъектами, характеризующимися профилем IFNPS I типа.

Положительная или отрицательная регуляция (например, повышенный уровень) группы белков, включенных в профиль IFNPS I типа, может быть определена посредством способов, хорошо известных

из уровня техники. Положительная регуляция или отрицательная регуляция IFNPS I типа в профиле экспрессии у субъекта могут быть любой степени по сравнению с таковыми для образца из контроля (который может быть из образца, не являющегося пораженной заболеванием тканью субъекта (например кожа страдающего псориазом субъекта без очагов поражения) или человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа), или могут относиться к белкам субъекта, экспрессия которых не изменяется при заболевании (контрольные белки).

Степень положительной регуляции или отрицательной регуляции может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или по меньшей мере 200%, или по меньшей мере 300%, или по меньшей мере 400%, или по меньшей мере 500% или больше таковой для контроля или контрольного образца.

Профиль IFNPS I типа может быть определен как средняя степень кратного повышения уровня экспрессии для набора белков, включенного в профиль экспрессии белков. Средняя степень кратного повышения уровня экспрессии набора белков может составлять от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 15, от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 10 или от по меньшей мере приблизительно 2 до по меньшей мере приблизительно 5. Средняя степень кратного повышения уровня экспрессии набора генов может составлять по меньшей мере приблизительно 2, по меньшей мере приблизительно 2,5, по меньшей мере приблизительно 3, по меньшей мере, приблизительно 3,5, по меньшей мере приблизительно 4, по меньшей мере приблизительно 4,5, по меньшей мере приблизительно 5, по меньшей мере приблизительно 5,5, по меньшей мере приблизительно 6, по меньшей мере приблизительно 6,5, по меньшей мере приблизительно 7, по меньшей мере приблизительно 8, по меньшей мере приблизительно 9 или по меньшей мере приблизительно 10.

Степень повышения уровня экспрессии позволяет идентифицировать предельное значение кратности изменения для идентификации субъектов, положительных по профилю экспрессии и отрицательных по профилю экспрессии, страдающих аутоиммунными заболеваниями. В одном варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 2,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 3,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 4. В другом варианте осуществления предельное значение составляет по меньшей мере приблизительно 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение выбрано из по меньшей мере 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4 и 4,5. В другом варианте осуществления предельное значение составляет от приблизительно 2 до приблизительно 8. В одном варианте осуществления предельное значение представляет собой среднее значение повышенных уровней экспрессии EPHB2 и по меньшей мере одного из BLC, LAG-3 и IP-10. В другом варианте осуществления предельное значение представляет собой медианное значение повышенных уровней экспрессии EPHB2 и по меньшей мере одного из BLC, LAG-3 и IP-10.

Более того, субъект может сверхэкспрессировать или иметь ткань, которая сверхэкспрессирует подтип IFN I типа на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 150%, или на по меньшей мере 200%, или на по меньшей мере 300%, или на по меньшей мере 400%, или на по меньшей мере 500% по сравнению с контролем. Подтип IFN I типа может представлять собой любой из IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 6, IFN $\alpha$ 7, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10, IFN $\alpha$ 14, IFN $\alpha$ 17, IFN $\alpha$ 21, IFN $\beta$  или IFN $\omega$ . Подтипы IFN I типа могут включать все из IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 8 и IFN $\alpha$ 14.

В одном варианте осуществления уровень по меньшей мере одного из (i) первого белка и (ii) второго белка или по меньшей мере одного другого белка характеризуется площадью под кривой (AUC) при SLE по сравнению со здоровым донором (HD), составляющей более 0,5, относительно:

a) уровня первого белка или уровня второго белка или по меньшей мере одного другого белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

b) уровня одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В вариантах осуществления AUC составляет более 0,6. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,7. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,8. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,9. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,95. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,975. В вариантах осуществления AUC составляет более 0,99. В вариантах осуществления AUC составляет 1.

В одном варианте осуществления уровень по меньшей мере одного из (i) первого белка и (ii) второ-

го белка или по меньшей мере одного другого белка находится отличается на величину по меньшей мере одного стандартного отклонения от среднего значения для здорового донора относительно:

а) уровня первого белка или уровня второго белка или по меньшей мере одного другого белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровня одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В вариантах осуществления уровень находится в диапазоне по меньшей мере двух стандартных отклонений от среднего значения для здорового донора. В вариантах осуществления уровень находится в диапазоне по меньшей мере двух стандартных отклонений от среднего значения для здорового донора.

В одном варианте осуществления положительная или отрицательная регуляция (например повышенный уровень) рассчитываются как среднее значение кратного изменения уровней экспрессии в профиле экспрессии группы из по меньшей мере двух белков, где первый белок представляет собой EPHB2, и где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа (см., например, пример 5). Положительная или отрицательная регуляция (например, повышенный уровень) группы белков измеряются относительно:

а) уровня первого белка и уровня второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровня одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В вариантах осуществления среднее значение уровня первого белка и уровня второго белка и/или уровня по меньшей мере одного другого белка повышено на по меньшей мере Y% относительно:

а) среднего уровня первого белка и уровня второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровня одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

В вариантах осуществления Y составляет 10. В вариантах осуществления Y составляет 15. В вариантах осуществления Y составляет 20. В вариантах осуществления Y составляет 25. В вариантах осуществления Y составляет 30. В вариантах осуществления Y составляет 40. В вариантах осуществления Y составляет 50. В вариантах осуществления Y составляет 60. В вариантах осуществления Y составляет 70. В вариантах осуществления Y составляет 80. В вариантах осуществления Y составляет 90. В вариантах осуществления Y составляет 100. В вариантах осуществления Y составляет 125. В вариантах осуществления Y составляет 150. В вариантах осуществления Y составляет 200. В вариантах осуществления Y составляет 300. В вариантах осуществления Y составляет 400. В вариантах осуществления Y составляет 500. Предпочтительно Y составляет 10. Более предпочтительно Y составляет 50.

Способы выявления уровней белков включают иммунологические анализы, такие как твердофазные иммуноферментные анализы, вестерн-блоттинг, белковые микрочипы и окрашивание серебром.

Положительную или отрицательную регуляцию уровней белков можно определить посредством выявления активности белков, включая без ограничения выявляемую активность фосфорилирования, активность дефосфорилирования или активность расщепления.

Образец может быть получен от субъекта, от поставщика образцов от пациентов или может представлять собой контрольный образец, используемый для калибровки или в качестве контроля. Если образец получен от субъекта, он может представлять собой любую биологическую жидкость или ткань, такую как цельная кровь, сыворотка крови, слюна, моча, синовиальная жидкость, костный мозг, спинномозговая жидкость, носовые секреты, мокрота, амниотическая жидкость, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, мононуклеарные клетки периферической крови, суммарные белые кровяные клетки, клетки лимфатических узлов, клетки селезенки, клетки миндалин или кожа. Образец может быть получен посредством любого способа, известного из уровня техники. Предпочтительно образцы представляют собой цельную кровь или сыворотку крови.

В одном варианте осуществления уровень первого белка и уровень второго белка или по меньшей мере одного другого белка в способе по настоящему изобретению могут быть выявлены в одном и том же образце или в разных образцах. В одном варианте осуществления уровень первого белка и уровень второго белка или по меньшей мере одного другого белка выявляются в одном и том же образце. В другом варианте осуществления выявленные уровень первого белка и уровень второго белка или по меньшей мере одного другого белка выявляются в разных образцах.

Способы идентификации, диагностики и лечения субъекта

Настоящее изобретение предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, при этом указанный способ включает выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок характеризуется экспрессией генов, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экс-

прессии генов, связанным с интерфероном I типа, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, при этом указанный способ включает выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 ВРa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение также предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, включающий:

i) выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2, где второй белок характеризуется экспрессией генов, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или
- б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта; и ii) введение терапевтического средства.

Настоящее изобретение предусматривает способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, с помощью терапевтического средства, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, включающий:

i) выявление повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2, где второй белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 ВРa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или  
 б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта; и ii) введение терапевтического средства.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает антитело к интерферону I типа или антитело к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например, связывают) активность интерферона I типа, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, где субъект был идентифицирован посредством выявления повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок характеризуется экспрессией генов, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравниваются с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или  
 б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение предусматривает антитело к интерферону I типа или антитело к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например, связывают) активность интерферона I типа, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, где субъект был идентифицирован посредством выявления повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталикина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; а1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета, и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравниваются с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или  
 б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, при этом способ включает введение антитела к интерферону I типа или антитела к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например, связывают) активность интерферона I типа, где субъект был идентифицирован посредством выявления повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта,

где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа, и

где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

- а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или  
 б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, при этом способ включает введение антитела к интерферону I типа или антитела к рецептору интерферона I типа, которые модулируют (например, связывают) активность интерферона I типа, где субъект был идентифицирован посредством выявления повышенного уровня первого белка в образце от субъекта и повышенного уровня второго белка в образце от субъекта, где первый белок представляет собой EPHB2,

где второй белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M);

SCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета; и где повышенный уровень первого белка и повышенный уровень второго белка сравнивают с:

а) уровнем первого белка и уровнем второго белка соответственно в образце из ткани или от человека, не страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными интерфероном I типа, или

б) уровнем одного или нескольких контрольных белков в образце от субъекта.

Способы мониторинга или прогнозирования прогрессирования заболевания или нарушения.

Можно осуществлять мониторинг прогрессирования у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа, посредством способов, охватываемых настоящим изобретением. В частности, настоящее изобретение предусматривает способ мониторинга или прогнозирования прогрессирования у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта; и

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

где повышение уровня экспрессии первого белка и повышение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать прогрессирование заболевания; или

где снижение уровня экспрессии первого белка и снижение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать регрессию заболевания;

где первый белок представляет собой EPHB2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

Настоящее изобретение предусматривает способ мониторинга или прогнозирования прогрессирования у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта; и

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

где повышение уровня экспрессии первого белка и повышение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать прогрессирование заболевания; или

где снижение уровня экспрессии первого белка и снижение уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом от субъекта дают возможность прогнозировать регрессию заболевания;

где первый белок представляет собой EPHB2; и

где по меньшей мере один другой белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-

P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGN3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ мониторинга прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, получающего лечение терапевтическим средством, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

iii) введение субъекту терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа, где терапевтическое средство вводится до стадии i) или между стадиями i) и ii); и iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта и уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта; где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка указывает на уровень эффективности терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа; где первый белок представляет собой EPHB2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

Настоящее изобретение предусматривает способ мониторинга прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, у субъекта, получающего лечение терапевтическим средством, которое модулирует (например, связывает) активность интерферона I типа, включающий:

i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и

уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;

ii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта;

iii) введение субъекту терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа, где терапевтическое средство вводится до стадии i) или между стадиями i) и ii); и

iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта и уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта; где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка указывает на уровень эффективности терапевтического средства, которое модулирует активность интерферона I типа; где первый белок представляет собой EPHB2;

и где по меньшей мере один другой белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; Clq; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGN3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета.

В способах мониторинга или прогнозирования прогрессирования у субъекта заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, образцы от субъекта могут быть получены в разные моменты времени, например исходный образец и дополнительный образец. Необязательно образцы от субъекта могут быть получены до и после введения терапевтического средства, например средства, которое связывается с IFN I типа и/или модулирует его активность, или средства, которое связывается с IFN I типа и не модулирует его активность, или комбинации средств, которая может включать или не включать средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность. Профили IFNPS I типа получают в образцах до и после введения средства. Профили IFNPS I типа в образцах сравниваются.

Сравнивать можно ряд белков IFNPS I типа, присутствующих в образцах, или количество белков IFNPS I типа, присутствующее в образцах, или любую их комбинацию.

Изменчивость, которая является показателем прогрессирования заболевания, может быть указана,

если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа повышаются в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом.

Изменчивость, которая является показателем регрессии заболевания, может быть указана, если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа снижаются в дополнительном образце по сравнению с исходным образцом.

Изменчивость, которая указывает на эффективность терапевтического средства, может быть указана, если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа снижаются в образце, полученном после введения терапевтического средства, по сравнению с образцом, полученным до введения терапевтического средства.

Количество подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа может повышаться или снижаться в по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10 раз. Уровень любого данного белка IFNPS I типа, подвергнутого положительной регуляции, может снижаться на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество белков IFNPS I типа, подвергнутых положительной регуляции, уровни которых снижаются, может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 4. Любая комбинация сниженного количества и сниженного уровня подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа может указывать на эффективность. Изменчивость, которая указывает на эффективность терапевтического средства, может быть указана, если количество или уровень (или любая их комбинация) подвергнутого отрицательной регуляции белка IFNPS I типа снижаются в образце, полученном после введения терапевтического средства, по сравнению с образцом, полученным до введения терапевтического средства.

Образец, полученный от субъекта, может быть получен до первого введения средства, т.е. субъект ранее не подвергался введению средства. В качестве альтернативы, образец, полученный от субъекта, может быть взят после введения средства в ходе лечения. Например, средство могло быть введено до начала осуществления протокола мониторинга. После введения средства от субъекта может быть получен дополнительный образец, и профили IFNPS I типа в образцах сравниваются. Образцы могут быть одного и того же или разных типов, например каждый полученный образец может представлять собой образец крови, или каждый полученный образец может представлять собой образец сыворотки крови. Профили IFNPS I типа, выявленные в каждом образце, могут быть одинаковыми, могут в значительной степени перекрываться или могут быть сходными.

Образцы могут быть получены в любое время до и после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12 или по меньшей мере 14 дней после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7 или по меньшей мере 8 недель после введения терапевтического средства. Образец, полученный после введения терапевтического средства, может быть получен через по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5 или по меньшей мере 6 месяцев после введения терапевтического средства.

Дополнительные образцы могут быть получены от субъекта после введения терапевтического средства. По меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25 образцов могут быть получены от субъекта для мониторинга прогрессирования или регрессии заболевания или нарушения с течением времени. Прогрессирование заболевания или нарушения может подвергаться мониторингу в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 1 неделю, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели, по меньшей мере 4 недели, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяца, по меньшей мере 3 месяца, по меньшей мере 4 месяца, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 год, по меньшей мере 2 года, по меньшей мере 3 года, по меньшей мере 4 года, по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет или в течение жизни субъекта. Дополнительные образцы могут быть получены от субъекта через регулярные интервалы времени, такие как один раз в месяц, два раза в месяц, один раз в квартал, два раза в год или с интервалами времени, составляющими один год. Образцы могут быть получены от субъекта после введения средства через регулярные интервалы времени. Например, образцы могут быть получены от субъекта через одну неделю после каждого введения средства, или через две недели после каждого введения средства, или через три недели после каждого введения средства, или через один месяц после каждого введения средства, или через два месяца после каждого введения средства. В качестве альтернативы, несколько образцов могут быть получены от субъекта после каждого введения средства.

Прогрессирование заболевания или нарушения у субъекта может сходным образом подвергаться мониторингу в отсутствие введения средства. Образцы можно периодически получать от субъекта, страдающего заболеванием или нарушением. Прогрессирование заболевания или нарушения может быть идентифицировано, если количество белков IFNPS I типа, подвергнутых положительной регуляции, повышается в полученном позднее образце (например дополнительном образце) относительно полученного ранее образца (например исходного образца). Количество подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа может повышаться на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10. Прогрессирование заболевания или нарушения может быть идентифицировано, если уровень любого из данных подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа повышается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Прогрессирование заболевания или нарушения может быть идентифицировано, если уровень любого из данных подвергнутых отрицательной регуляции белков IFNPS I типа снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа с повышенными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Количество подвергнутых отрицательной регуляции белков IFNPS I типа со сниженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Любая комбинация повышенного количества и повышенного уровня подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа может указывать на прогрессирование заболевания или нарушения. В качестве альтернативы или в комбинации, любая комбинация сниженного количества и сниженного уровня подвергнутых отрицательной регуляции белков IFNPS I типа может указывать на прогрессирование заболевания или нарушения. Регрессия заболевания или нарушения может также быть идентифицирована у субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, не подвергавшегося лечению средством. В этом случае регрессия может быть идентифицирована, если количество белков IFNPS I типа снижается в полученном позднее образце (например дополнительном образце) относительно полученного ранее образца (например исходного образца). Количество белков IFNPS I типа может снижаться на по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9 или по меньшей мере 10. Регрессия заболевания или нарушения может быть идентифицирована, если уровень любого из данных подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа снижается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Регрессия заболевания или нарушения может быть идентифицирована, если уровень любого из данных подвергнутых отрицательной регуляции белков IFNPS I типа повышается на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%. Количество подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа со сниженными уровнями может составлять по меньшей мере 1, по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20, по меньшей мере 25, по меньшей мере 30 или по меньшей мере 35. Прогрессирование заболевания или нарушения или регрессия заболевания или нарушения могут подвергаться мониторингу посредством получения образцов за любой период времени и с любым интервалом времени. Прогрессирование заболевания или нарушения или регрессия заболевания или нарушения могут подвергаться мониторингу посредством получения образцов на протяжении по меньшей мере 1 недели, по меньшей мере 2 недель, по меньшей мере 3 недель, по меньшей мере 4 недель, по меньшей мере 5 недель, по меньшей мере 6 недель, по меньшей мере 7 недель, по меньшей мере 2 месяцев, по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 3 лет, по меньшей мере 4 лет,

по меньшей мере 5 лет, по меньшей мере 10 лет или в течение жизни субъекта. Прогрессирование заболевания или нарушения или регрессия заболевания или нарушения могут подвергаться мониторингу посредством получения образцов по меньшей мере один раз в месяц, два раза в месяц, один раз в квартал, два раза в год или каждый год. Нет необходимости получать образцы через точные интервалы времени.

Заболевание, нарушение или состояния, опосредованные интерфероном I типа.

Заболевание, нарушение или состояния, опосредованные интерфероном I типа, представляют собой любое состояние, которое демонстрирует IFNPS I типа. Такие заболевания, нарушения или состояния включают таковые с аутоиммунным компонентом, такие как системная красная волчанка (SLE), дискоидная волчанка, инсулин-зависимый сахарный диабет, воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит и целиакию), рассеянный склероз, псориаз, аутоиммунный тиреоидит, склеродермию, ревматоидный артрит, гломерулонефрит, идиопатический воспалительный миозит, синдром Шегрена, васкулит, миозит с тельцами включения (IBM), дерматомиозит (DM), полимиозит (PM), саркоидоз, склеродермию и волчаночный нефрит. Другие заболевания, расстройства или состояния включают заболевание "трансплантат против хозяина" и отторжение трансплантата.

В способах по настоящему изобретению субъект может нуждаться в лечении заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, выбранных из системной красной волчанки, дискоидной волчанки, волчаночного нефрита, дерматомиозита, полимиозита, псориаза, SSc, васкулита, саркоидоза, синдрома Шегрена и идиопатического воспалительного миозита. Предпочтительно субъект нуждается в лечении системной красной волчанки.

Субъект может также демонстрировать любые из ряда симптомов, описанных, например, в международной публикации № WO 2008/070135, или может характеризоваться клиническим показателем SLEDAI или показателем BILAG, описанными в том же документе. Эти симптомы могут включать усталость, повреждение органов, скуловую сыпь и алопецию. Субъекта можно оценивать с применением известной клинической системы балльной оценки, например SLEDAI, которая является показателем активности заболевания SLE при измерении и оценке в течение последних 10 дней (Bombardier C, Gladman D D, Urowitz M B, Caron D, Chang C H and the Committee on Prognosis Studies in SLE: Derivation of the SLEDAI for Lupus Patients. *Arthritis Rheum* 35:630-640, 1992.). Активность заболевания по системе балльной оценки SLEDAI может находиться в диапазоне от 0 до 105. Были определены следующие категории активности SLEDAI: отсутствие активности (SLEDAI равняется 0); слабая активность (SLEDAI равняется 1-5); умеренная активность (SLEDAI равняется 6-10), высокая активность (SLEDAI равняется 11-19); очень высокая активность (SLEDAI равняется 20 или выше). (Griffiths et al., *Assessment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and the use of Lupus Disease Activity Indices*). Другим индексом балльной оценки заболевания является индекс BILAG, который представляет собой индекс активности SLE, который основан на специфических клинических проявлениях в восьми системах органов: общей, кожно-слизистой, неврологической, скелетно-мышечной, сердечнососудистой, дыхательной, почечной и гематологических результатах. Балльная оценка основана на буквенной системе, но также каждой букве могут присваиваться взвешенные числовые оценки, что делает возможным расчет показателя BILAG в диапазоне 0-72. (Griffiths et al., *Assessment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus and the use of Lupus Disease Activity Indices*). Другие индексы балльной оценки включают показатель PGA, составной индекс респондентов (CRI) и тест ANAM4™.

Способы, описанные в данном документе, например способ идентификации субъекта, подходящего для лечения заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа, могут применяться для идентификации уровня активности заболевания у субъекта, измеренного посредством любой методологии классификации, известной из уровня техники, например, легкого, умеренного, высокого или очень высокого.

Терапевтические средства

Терапевтическое средство может вводиться субъекту или субъект может быть идентифицирован в качестве кандидата для введения средства или терапевтического средства. Терапевтическое средство способно модулировать активность интерферона I типа. Подходящие терапевтические средства включают молекулы, которые связываются с IFN I типа и модулируют его активность. Подходящие терапевтические средства включают молекулы, которые связываются с рецепторами интерферонов I типа и модулируют их активность. Терапевтическое средство может представлять собой малую молекулу или биологическое средство. В вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой малую молекулу. Малая молекула может быть синтезирована или идентифицирована и выделена из природного источника. В других вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой биологическое средство. Предпочтительно биологическое средство представляет собой антитело. Антитело может представлять собой антитело к интерферону I типа или антитело к рецептору интерферона I типа.

Антитело может представлять собой антитело, специфическое в отношении любого подтипа(подтипов) IFN I типа. Например, антитело может быть специфическим в отношении любого из IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 6, IFN $\alpha$ 7, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10, IFN $\alpha$ 14, IFN $\alpha$ 17, IFN $\alpha$ 21, IFN $\beta$  или IFN $\omega$ . В качестве альтернативы, антитело может быть специфическим в отношении любых двух, любых трех, любых четырех, любых пяти, любых шести, любых семи, любых восьми, любых девяти, любых десяти, любых

одиннадцати, любых двенадцати подтипов IFN I типа. Если антитело является специфическим в отношении более чем одного подтипа IFN I типа, то антитело может быть специфическим в отношении IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 6, IFN $\alpha$ 7, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10 и IFN $\alpha$ 21; или может быть специфическим в отношении IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 8 и IFN $\alpha$ 10; или может быть специфическим в отношении IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 8 и IFN $\alpha$ 21; или может быть специфическим в отношении IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 10 и IFN $\alpha$ 21. Антитела, специфические в отношении IFN I типа, включают сифалумимаб, любой биологический препарат или антитело, отличное от сифалумимаба, антитела, описанные в заявке на патент США 11/009410, поданной 10 декабря 2004 года, и 11/157494, поданной 20 июня 2005 года, 9F3 и другие антитела, описанные в патенте США № 7087726 (пример 1 и пример 2, антитела, раскрытые в таблице 3 и таблице 4, и/или антитела, раскрытые в таблице под названием "Депонирование материала" в строках 25-54, столбце 56), NK-2 и YOK5/19 (WO 84/03105), LO-22 (патент США 4902618), 144 BS (патент США 4885166) и EBI-1, EBI-2 и EBI-3 (EP 119476). Терапевтическое средство, которое модулирует активность IFN $\alpha$ , может нейтрализовать активность IFN $\alpha$ . Специалисту в данной области техники хорошо известны получение и состав таких биологических средств и способы их введения.

Антитело может представлять собой антитело к рецептору интерферона I типа, включая антитела, раскрытые в патентах США №№ 7619070 и 7662381 и международной публикации № WO 2009/100309.

Антитело может представлять собой синтетическое антитело, моноклональное антитело, поликлональные антитела, рекомбинантно полученное антитело, интратело, полиспецифическое антитело (включая биспецифические антитела), человеческое антитело, гуманизированное антитело, химерное антитело, одноцепочечный Fv (scFv) (включая биспецифический scFv), молекулу BiTE, одноцепочечное антитело, Fab-фрагменты, F(ab')-фрагмент, сшитый дисульфидными связями Fv (sdFv) или эпитопсвязывающий фрагмент любого из вышеуказанных. Антитело может представлять собой любую молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть молекулы иммуноглобулина. Кроме того, антитело может быть любого изотипа. Например, оно может быть любым из изотипов IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. Антитело может представлять собой полноразмерное антитело, содержащее переменные и константные участки, или его антигенсвязывающий фрагмент, такой как одноцепочечное антитело или Fab- или Fab'-фрагмент. Антитело также может быть конъюгированным или связанным с терапевтическим средством, таким как цитотоксин или радиоактивный изотоп.

В способах лечения с помощью терапевтического средства (например, антитела к интерферону I типа или антитела к рецептору интерферона I типа, которые модулируют активность интерферона I типа) или способах, включающих введение терапевтического средства, второе средство, отличное от средства, которое связывается с IFN I типа для модуляции его активности, или средство, которое связывается с рецептором интерферона I типа и модулирует его активность, может быть введено субъекту. Вторые средства включают без ограничения нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как ибупрофен, напроксен, сулиндак, диклофенак, пироксикам, кетопрофен, дифлунизал, набуметон, этодолак и оксапрозин, индометацин; противомаларийные лекарственные средства, такие как гидроксихлорохин; кортикостероидные гормоны, такие как преднизон, гидрокортизон, метилпреднизолон и дексаметазон; метотрексат; иммуносупрессивные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; и биологические средства, которые, например, нацеливаются на T-клетки, такие как алефацепт и эфализумаб, или нацеливаются на TNF $\alpha$ , такие как энбрел, ремикад и хумира.

Лечение с помощью терапевтического средства может привести к нейтрализации профиля IFNPS I типа. Лечение с помощью терапевтического средства может привести к снижению одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа. Лечение с помощью терапевтического средства может привести к снижению числа обострений, связанных с заболеванием или нарушением, опосредованными IFN I типа. Лечение с помощью средства может привести к улучшению прогноза для субъекта, страдающего заболеванием или нарушением, опосредованными IFN I типа. Лечение с помощью средства может привести к более высокому качеству жизни субъекта. Лечение с помощью терапевтического средства может снизить необходимость совместного введения вторых средств или может уменьшить дозу введения второго средства субъекту. Лечение с помощью терапевтического средства может снизить количество госпитализаций субъекта, которые связаны с заболеванием или нарушением, опосредованными IFN I типа.

Терапевтическое средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, может нейтрализовать профиль IFNPS I типа. Нейтрализация профиля IFNPS I типа может представлять собой снижение уровня по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере четырех белков. Нейтрализация профиля IFNPS I типа представляет собой снижение на по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% уровня любого из по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по

меньшей мере двух подвергнутых положительной регуляции белков в профиле IFNPS I типа. В качестве альтернативы, нейтрализация профиля IFNPS I типа относится к снижению экспрессии подвергнутых положительной регуляции белков IFNPS I типа, которое находится в пределах не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2% или не более чем 1% от уровней экспрессии белков IFNPS I типа в контрольном образце. Если терапевтическое средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, представляет собой биологическое средство, такое как антитело, то средство может нейтрализовать профиль экспрессии белков, связанный с IFN I типа, при дозах, составляющих от 0,3 до 30 мг/кг, от 0,3 до 10 мг/кг, от 0,3 до 3 мг/кг, от 0,3 до 1 мг/кг, от 1 до 30 мг/кг, от 3 до 30 мг/кг, от 5 до 30 мг/кг, от 10 до 30 мг/кг, от 1 до 10 мг/кг, от 3 до 10 мг/кг или от 1 до 5 мг/кг.

Терапевтическое средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, может дополнительно или в качестве альтернативы нейтрализовать экспрессию одного или нескольких подтипов IFN I типа. Подтипы IFN I типа могут включать любые более чем один, более чем два, более чем три, более чем четыре, более чем пять, более чем шесть, более чем семь, более чем восемь, более чем девять или более чем десять подтипов IFN I типа. Эти подтипы могут включать IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 6, IFN $\alpha$ 7, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10, IFN $\alpha$ 14, IFN $\alpha$ 17, IFN $\alpha$ 21, IFN $\beta$  или IFN $\omega$ . Эти подтипы могут включать все из IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 8 и IFN $\alpha$ 14. В качестве альтернативы, эти подтипы могут включать IFN $\alpha$ 1, IFN $\alpha$ 2, IFN $\alpha$ 4, IFN $\alpha$ 5, IFN $\alpha$ 8, IFN $\alpha$ 10, IFN $\alpha$ 21. Нейтрализация подтипов IFN I типа может представлять собой снижение на по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% уровня любого из по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти, по меньшей мере семи, по меньшей мере восьми или по меньшей мере десяти подтипов. Нейтрализация подтипов IFN I типа может представлять собой снижение экспрессии белков подтипа IFN I типа, которое находится в пределах не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2% или не более чем 1% от уровней экспрессии белков подтипов IFN I типа в контрольном образце. Если средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, представляет собой биологическое средство, такое как антитело, то средство может нейтрализовать подтипы IFN I типа при дозах, составляющих от 0,3 до 30 мг/кг, от 0,3 до 10 мг/кг, от 0,3 до 3 мг/кг, от 0,3 до 1 мг/кг, от 1 до 30 мг/кг, от 3 до 30 мг/кг, от 5 до 30 мг/кг, от 10 до 30 мг/кг, от 1 до 10 мг/кг, от 3 до 10 мг/кг или от 1 до 5 мг/кг.

Терапевтическое средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, может дополнительно или в качестве альтернативы нейтрализовать экспрессию рецепторов IFN $\alpha$ , либо IFNARI или IFNAR2, или обоих, или TNF $\alpha$ , или IFN $\gamma$ , или рецепторов IFN $\gamma$  (либо IFNGRI, IFNGR2, либо обоих IFNGRI и IFNGR2). Нейтрализация экспрессии рецепторов IFN $\alpha$ , либо IFNARI или IFNAR2, или обоих, или TNF $\alpha$ , или IFN $\gamma$ , или рецепторов IFN $\gamma$  (либо IFNGRI, IFNGR2, либо обоих IFNGRI и IFNGR2) может представлять собой снижение на по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% экспрессии любого из по меньшей мере одного, по меньшей мере двух, по меньшей мере трех, по меньшей мере пяти или по меньшей мере шести из этих генов. Нейтрализация экспрессии рецепторов IFN $\alpha$ , либо IFNARI или IFNAR2, или TNF $\alpha$ , или IFN $\gamma$ , или рецепторов IFN $\gamma$  (либо IFNGRI, IFNGR2, или обоих IFNGRI и IFNGR2) представляет собой снижение экспрессии на не более чем 50%, не более чем 45%, не более чем 40%, не более чем 35%, не более чем 30%, не более чем 25%, не более чем 20%, не более чем 15%, не более чем 10%, не более чем 5%, не более чем 4%, не более чем 3%, не более чем 2% или не более чем 1% от уровней экспрессии этих генов в контрольном образце.

Если терапевтическое средство, которое связывается с IFN I типа и модулирует его активность, представляет собой биологическое средство, такое как антитело, то средство может нейтрализовать экспрессию рецепторов IFN $\alpha$  IFNARI или IFNAR2, или TNF $\alpha$ , или IFN $\gamma$ , или рецепторов IFN $\gamma$  IFNGRI или IFNGR2 при дозах, составляющих от 0,3 до 30 мг/кг, от 0,3 до 10 мг/кг, от 0,3 до 3 мг/кг, от 0,3 до 1 мг/кг, от 1 до 30 мг/кг, от 3 до 30 мг/кг, от 5 до 30 мг/кг, от 10 до 30 мг/кг, от 1 до 10 мг/кг, от 3 до 10 мг/кг или от 1 до 5 мг/кг.

Идентификация кандидатных терапевтических средств.

Кандидатное терапевтическое средство для лечения заболевания или нарушения, опосредованных IFN I типа, может быть идентифицировано посредством способов, охватываемых настоящим изобре-

нием. В частности, настоящее изобретение предусматривает способ идентификации кандидатного терапевтического средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

- i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;
  - ii) введение кандидатного терапевтического средства субъекту;
  - iii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта; и
  - iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта с уровнями экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта;
- где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка включает снижение положительной регуляции уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно, что указывает на то, что средство является кандидатным терапевтическим средством; где первый белок представляет собой EPHB2; и

где по меньшей мере один другой белок характеризуется экспрессией гена, индуцируемой интерфероном I типа, и демонстрирует коэффициент корреляции Пирсона, составляющий более 0,3, по сравнению с профилем экспрессии генов, связанным с интерфероном I типа.

Настоящее изобретение также предусматривает способ идентификации кандидатного терапевтического средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованных интерфероном I типа, включающий:

- i) идентификацию уровня экспрессии первого белка в исходном образце от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта;
- ii) введение кандидатного терапевтического средства субъекту; iii) идентификацию уровня экспрессии первого белка в дополнительном образце (например, взятом позднее по времени по сравнению с исходным образцом) от субъекта и уровня экспрессии по меньшей мере одного другого белка в дополнительном образце от субъекта; и
- iv) сравнение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка в исходном образце от субъекта с уровнями экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно в дополнительном образце от субъекта;

где изменение уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка включает снижение положительной регуляции уровней экспрессии первого белка и по меньшей мере одного другого белка соответственно, что указывает на то, что средство является кандидатным терапевтическим средством; где первый белок представляет собой EPHB2; и

где по меньшей мере один другой белок выбран из ALCAM; ангиопоэтина-2 (ANG-2); AREG; C1q; рецепторной тирозинкиназы AXL (AXL); фактора активации В-клеток (BAFF); B7-H1; бета-2-микроглобулина (B2M); sCD163; CLM6; BLC; CD5L; ST4S6; SCGF-альфа; CO8A1; макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSF); R M-CSF; катепсина S; растворимого CXCL16; DLL1; DERM; EPHB2; моноцитарного хемотаксического белка 4 (MCP-4); TIMD3; EMR2; молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1); Ra1 IL-13; интерлейкина-18 (IL-18); bFGF; IL-18 BPa; MIP-3b; MCP-1; VEGF sR3; TCCR; PHI; IGFBP-4; Ra IL-3; LAG-3; антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra); JAG1; KYNU; макрофагального воспалительного белка 3 бета (MIP-3 бета); LG3BP; ILT-4; MCP-3; фракталкина/CX3CL-1; белка 10, индуцируемого интерфероном гамма (IP-10); MAPK14; моноцитарного хемотаксического белка-2 (MCP-2); хемоаттрактанта альфа Т-клеток, индуцируемого интерфероном (ITAC); монокина, индуцируемого интерфероном гамма (MIG); MMP-14; металлопротеиназы-7 матрикса (MMP-7); NAGK; Notch-3; LDH-H 1; рецептора глюкокортикоидов; PDGF-CC; PLPP; оксидоредуктазы NADPH-P450; SAA; a1-антитрипсина; PARK7; сиалоадгезина; Siglec-7; SLAF7; остеопонтина; PD-L2; BGH3; R III TGF-b; TNF-a; CD30; тенасцина; рецептора фактора некроза опухоли 2 (TNFR2); TS; и SCGF-бета.

Кандидатные терапевтические средства могут представлять собой любой тип молекулы, включая малую молекулу или биологическое средство. Кандидатное терапевтическое средство, идентифицированное посредством способов, охватываемых настоящим изобретением, может непосредственно быть идентифицировано как пригодное в качестве терапевтического средства при заболевании, нарушении или состоянии. В качестве альтернативы, кандидатное терапевтическое средство, идентифицированное посредством способов, охватываемых настоящим изобретением, может нуждаться в дальнейшем тестировании и/или модификации до отбора для лечения субъектов. В качестве альтернативы, кандидатное терапевтическое средство, идентифицированное посредством способов, охватываемых настоящим изобретением, после дальнейшего тестирования может быть забраковано в качестве молекулы для лечения субъектов.

В способах, посредством которых идентифицируются кандидатные терапевтические средства, образцы (например, клетки), характеризующиеся профилем IFNPS I типа, приводят в контакт со средством. Клетки могут представлять собой любой тип клеток, например коммерчески доступные иммортализо-

ванные линии клеток, которые характеризуются профилем IFNPS I типа, коммерчески доступные им-мортиализованные линии клеток, которые были обработаны с помощью IFN I типа для индукции профиля IFNPS I типа, клетки, выделенные от субъекта, характеризующегося профилем IFNPS I типа, или клетки, выделенные от здорового субъекта и обработанные с помощью IFN I типа для индукции профиля IFNPS I типа.

Наличие или отсутствие изменения в профиле IFNPS I типа в образце выявляются после контакта образца со средством. Наличие изменения может представлять собой любое изменение в профиле IFNPS I типа, включая по меньшей мере 10% снижение в подвергнутом положительной регуляции уровне экспрессии по меньшей мере 2 белков профиля IFNPS I типа, по меньшей мере 20% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 30% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 40% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 50% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 60% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 70% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 75% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 80% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 85% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 90% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 95% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 96% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 97% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 98% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков, по меньшей мере 99% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков или 100% снижение экспрессии по меньшей мере 2 подвергнутых положительной регуляции белков.

Настоящее изобретение теперь будет описано более подробно со ссылкой на следующие фигуры.

Примеры.

Пример 1. Измерения с помощью Somalogic с применением сокращенного протокола

Мультиплексный анализ SOMAscan включает 1,3 тысячи отдельных аффинных молекул, называемых реагентами SOMAmer® (модифицированный аптамер с низкой скоростью диссоциации), каждая из которых обладает очень высокой аффинностью к своим белкам-мишеням (Rohloff JC et al., *Nucleic Acid Ligands With Protein-like Side Chains: Modified Aptamers and Their Use as Diagnostic and Therapeutic Agents*. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014;3:e201; Gold L et al., *Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery*. *PLoS One*. 2010;5:e15004). Перед анализом SOMAscan биологические образцы разбавляли с помощью разбавителя для образцов, содержащего буферы, соли, детергенты и конкурирующие средства. В случае образцов SLE конкурирующие средства представляли собой полианионные конкурирующие средств SomaLogic и одно- и двухцепочечной ДНК спермы сельди. Разбавленные биологические образцы инкубировали в течение 30 мин до добавления в каждую лунку 96-луночного планшета, содержащего смесь из 1,3 тысячи реагентов SOMAmer. После добавления смесь образца и реагентов SOMAmer инкубировали с образованием аффинных комплексов.

В ходе двух последовательных стадий иммобилизации на шариках и промывания удаляли несвязанные или неспецифически связанные белки и несвязанные реагенты SOMAmer, оставляя только связанные с белками-мишенями реагенты SOMAmer. Эти оставшиеся реагенты SOMAmer выделяли и каждый реагент одновременно подвергали количественному определению на специализированном чипе для гибридизации Agilent. Количество каждого измеренного SOMAmer было количественно пропорциональным концентрации белка в исходном образце. Данные измерений с помощью Somalogic, собранные с помощью данного сокращенного протокола, прошли QC и больше не повышались с преобладанием антител к двухцепочечной ДНК (фиг. 1).

Подготовка данных.

Разрабатывали процедуры стандартизации данных для обеспечения согласованности данных. В наиболее простой форме процедуры нормализации контролировали в отношении учета вариации между чипами и проводили в две стадии. Первая, с применением набора последовательностей для контроля гибридизации, введенных в анализируемый элюат до гибридизации и измеренных независимо для каждого микрочипа с образцами, которая корректирует любые системные эффекты для данных, полученных в ходе фаз считывания результатов анализа. Во второй схеме нормализации использовали все сигналы SOMAmer на данном микрочипе, чтобы обеспечить сравнение образцов в планшете или в сходных группах. Это корректировало вариацию, которая могла быть введена в ходе анализа SOMAscan, и естественную вариацию в концентрации исходного образца, которая могла иметь место. С применением способов нормализации рассчитывали коэффициенты масштабирования для каждого образца, которые в дальнейшем применяли к сигналу в отношении подходящих признаков в пределах микрочипа. При установлении

масштаба планшета и осуществлении калибровки использовали эндогенный сигнал от повторов контрольных образцов, полученный от каждого планшета, и использовали для расчета коэффициентов масштабирования для каждого планшета и для каждой последовательности в планшете для контроля вариации в планшете, которая могла иметь место в ходе проведения нескольких анализов.

Пример 2. Измерения с помощью Somalogic коррелировали с измерениями с помощью Rules Based Medicine.

Для идентификации коррелятов с активностью белка IFN I типа из крови идентифицировали совокупность измерений уровней белков от Rules Based Medicine (RBM) и платформ SOMAscan, которые коррелировали с биологией IFN I типа в микрочипах для образцов, полученных из крови, и измерениями уровней белков. Для идентификации белков, коррелирующих с экспрессией генов, зависимой от IFN I типа, идентифицировали 103 белка, которые коррелировали с профилем экспрессии 21 гена IFN I типа с коэффициентом корреляции Спирмена, составляющим более 0,3. Для идентификации белков, ассоциированных с преобладанием белков, зависимых от IFN, использовали алгоритм слепого разделения входных сигналов, анализ главных компонентов с последующим вращением типа Promax для идентификации показателя, сильно коррелирующего с профилем экспрессии 21 гена IFN I типа и несколькими измерениями уровней IFN-индуцируемых белков-хемокинов. 155 белков коррелировали со значением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, составляющим больше 0,3. При исследовании объединения двух перечней обнаружили, что в общей сложности 170 измерений уровней белков были ассоциированы с биологией IFN I типа.

Таблица 2

Белки, для которых известно наличие индуцируемых интерфероном транскриптов согласно публикациям в базе данных Interferome

Обозначение.	Платформа	гена	Биологический сигнальный путь
Название аналита			
SOMA - ALCAM	SOMA	ALCAM	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
RBM - ангиопоэтин-2 (ANG-2)	RBM	ANGPT2	Повреждение сосудов/воспаление/восстановление ткани
SOMA - ангиопоэтин-2	SOMA	ANGPT2	Повреждение сосудов/воспаление/восстановление ткани
SOMA - AREG	SOMA	AREG	Повреждение сосудов/воспаление/восстановление ткани
RBM - рецепторная тирозинкиназа (AXL)	RBM	AXL	Активация дендритных клеток/Т-клеток
SOMA - b2-микроглобулин	SOMA	B2M	Основные корреляты с IFN21GS

RBM - бета-2-микроглобулин (B2M)	RBM	B2M	Активация дендритных клеток/Т-клеток
SOMA - C1q	SOMA	C1QA	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
RBM - моноцитарный хемотаксический белок-4 (MCP-4)	RBM	CCL13	Индукцируемый хемокин интерфероном
SOMA - MIP-3b	SOMA	CCL19	Индукцируемый хемокин интерфероном
SOMA - MCP-1	SOMA	CCL2	Индукцируемый хемокин интерфероном
RBM - моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1)	RBM	CCL2	Индукцируемый хемокин интерфероном
RBM - макрофагальный воспалительный белок 3 бета (MIP-3 бета)	RBM	CCL23	Индукцируемый хемокин интерфероном
SOMA - MCP-3	SOMA	CCL7	Индукцируемый хемокин интерфероном
RBM - моноцитарный хемотаксический белок 2 (MCP-2)	RBM	CCL8	Основные корреляты с IFN21GS
SOMA - sCD163	SOMA	CD163	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - B7-H1	SOMA	CD274	Основные корреляты с IFN21GS
SOMA - CLM6	SOMA	CD300C	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - CD5L	SOMA	CD5L	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
RBM - антиген-подобный CD5 (CD5L)	RBM	CD5L	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - ST4S6	SOMA	CHST15	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - SCGF-альфа	SOMA	CLEC11A	Активация дендритных клеток/Т-клеток
SOMA - SCGF-бета	SOMA	CLEC11A	Активация дендритных клеток/Т-клеток
SOMA - CO8A1	SOMA	COL8A1	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
RBM - макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (M-CSF)	RBM	CSF1	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - CSF-1	SOMA	CSF1	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - R M-CSF	SOMA	CSF1R	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - катепсин S	SOMA	CTSS	Воспаление/повреждение и восстановление ткани
SOMA - фракталкин/CX3CL-1	SOMA	CX3CL1	Индукцируемый хемокин интерфероном
RBM - белок 10, индуцируемый интерфероном гамма (IP-10)	RBM	CXCL10	Индукцируемый хемокин интерфероном
SOMA - IP-10	SOMA	CXCL10	Индукцируемый хемокин интерфероном
SOMA - I-TAC	SOMA	CXCL11	Индукцируемый хемокин интерфероном
RBM - индуцируемый интерфероном	RBM	CXCL11	Индукцируемый хемокин интерфероном

хемоаттрактант альфа Т-клеток (ITAC)				Выживание/дифференцировка клеток	В-
SOMA - BLC	SOMA	CXCL13		Выживание/дифференцировка клеток	В-
RBM - хемоаттрактант В- Лимфоцитов (BLC)	RBM	CXCL13		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - растворимый CXCL16	SOMA	CXCL16		Индукцируемый интерфероном хемокин	
RBM - монокин, индуцируемый интерфероном (MIG)	RBM	CXCL9		Выживание/дифференцировка клеток	В-
SOMA - DLL1	SOMA	DLL1		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - DERM	SOMA	DPT		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - EMR2	SOMA	EMR2		Основной коррелят с IFN21GS	
SOMA - EPHB2	SOMA	EPHB2		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - bFGF	SOMA	FGF2		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - VEGF sR3	SOMA	FLT4		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - PHI	SOMA	GPI		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - TIMD3	SOMA	HAVCR2		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
RBM - молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1)	RBM	ICAM1		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - IGFBP-4	SOMA	IGFBP4		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - Ra1 IL-13	SOMA	IL13RA1		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
RBM - интерлейкин-18 (IL-18)	RBM	IL18		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - IL-18 ВРа	SOMA	IL18BP		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
RBM - антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1ra)	RBM	IL1RN		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - TCCR	SOMA	IL27RA		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - Ra IL-3	SOMA	IL3RA		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - JAG1	SOMA	JAG1		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - KYNU	SOMA	KYNU		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - LAG-3	SOMA	LAG3		Активация дендритных клеток/Т-клеток	
SOMA - LDH-H 1	SOMA	LDHB		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - LG3BP	SOMA	LGALS3BP		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - ILT-4	SOMA	LILRB2		Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - MAPK14	SOMA	MAPK14		восстановление ткани	

SOMA - MMP-14	SOMA	MMP14	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - MMP-7	SOMA	MMP7	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
RBM - металлопротеиназа-7 матрикса (MMP-7)	RBM	MMP7	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - NAGK	SOMA	NAGK	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - Notch-3	SOMA	NOTCH3	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - рецептор глюкокортикоидов	SOMA	NR3C1	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
SOMA - PARK7	SOMA	PARK7	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
SOMA - PD-L2	SOMA	PDCD1LG2	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
SOMA - PDGF-CC	SOMA	PDGFC	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - PLPP	SOMA	PDXP	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - оксидоредуктаза NADPH-P450	SOMA	POR	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - SAA	SOMA	SAA1	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - $\alpha$ 1-антитрипсин	SOMA	SERPINA1	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - сиалоадгезин	SOMA	SIGLEC1	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - Siglec-7	SOMA	SIGLEC7	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - SLAF7	SOMA	SLAMF7	Выживание/дифференцировка клеток	В-
RBM - остеопонтин	RBM	SPP1	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - BGH3	SOMA	TGFBI	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - R III TGF- $\beta$	SOMA	TGFBR3	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
SOMA - тенасцин	SOMA	TNC	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - TNF- $\alpha$	SOMA	TNF	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
RBM - рецептор фактора некроза опухоли 2 (TNFR2)	RBM	TNFRSF1B	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - sR-II TNF	SOMA	TNFRSF1B	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и
SOMA - CD30	SOMA	TNFRSF8	Активация дендритных клеток	клеток/Т-
RBM - фактор активации В-клеток (BAFF)	RBM	TNFSF13B	Выживание/дифференцировка клеток	В-
SOMA - BAFF	SOMA	TNFSF13B	Выживание/дифференцировка клеток	В-
SOMA - TS	SOMA	TYMS	Воспаление/повреждение восстановление ткани	и

Пример 4. Независимое подтверждение компонентов IFNPS с применением микрочипов и Rules Based Medicine (RBM).

В качестве примера применимости данных 170 белков авторы настоящего изобретения отбирали для идентификации небольшую выборку, которую можно использовать для генерации общего показателя активности IFN I типа в крови. Сначала авторы настоящего изобретения отфильтровывали 170 белков в перечень 87 измерений уровней белков из 75 уникальных белков, 20 из которых поступили от Rules based Medicine и 67 из платформ SOMAscan, для которых известно наличие индуцируемых интерфероном транскриптов согласно публикациям в базе данных Interferome. Затем авторы настоящего изобретения использовали регрессию LASSO для отбора небольшой выборки измерений SOMAscan для применения в качестве общего показателя. Измерения уровней белков, полученные в 2013 и 2014 гг. из когорты NIH-SLE, применяли в качестве набора данных для обучения для установления линейной модели. Измерения уровней белков, полученные в 2015 г., применяли для валидации модели. Параметр сокращения,  $A$ , и количество основных коррелятов с IFN21GS по Пирсону,  $k$ , для включения в модель LASSO выбирали на основе значений, которые минимизировали среднеквадратичную ошибку (MSE) с профилем

экспрессии 21 гена IFN I типа после 10 итераций 5-кратной кросс-валидации. Линейная комбинация основных 4 белков, коррелирующих с IFN21GS, позволила оптимально предсказать IFN21GS в наборе данных для обучения. Авторы настоящего изобретения заново установили модель, состоящую из 4 белков, с применением регрессии по обычному методу наименьших квадратов (OLS) с получением конечных оценок коэффициентов. Все измерения уровней белков трансформировали с помощью  $\log_2$ , затем масштабировали к среднему значению и стандартному отклонению соответствующего распределения у HD в наборах данных для обучения и тестирования перед установкой линейных моделей.

Пример 5. IFNPS коррелирует с глобальной активностью заболевания SLE (SLEDAI).

Диаграммы рассеяния, демонстрирующие корреляцию между IFNGS и SLEDAI, а также 4 белками профиля экспрессии IFN I типа и SLEDAI пациентов с SLE, представлены на фиг. 6. AUC для IFNGS и IFNPS использовали для разделения пациентов с SLE на испытывающих и не испытывающих конкретные симптомы SLE (фиг. 6B). Диаграммы рассеяния, демонстрирующие зависимость между IFNGS и 4 белками профиля экспрессии IFN I типа у пациентов с SLE, не страдающих и страдающих лимфопенией, представлены на фиг. 6C.

Пример 6. IFNPS коррелирует со SLEDAI у пациентов с SLE, как страдающих, так и не страдающих лимфопенией.

Корреляции между IFNGS, SLEDAI и 4 белками профиля экспрессии IFN I типа и SLEDAI у пациентов с SLE, не страдающих и страдающих лимфопенией, получали как показано на фиг. 6C.

Весь статистический анализ проводили в R 3.1.1. Парные корреляции рассчитывали с применением непараметрической корреляции Спирмена, если не указано иное. Парные сравнения рассчитывали с применением непараметрического метода U-критерия Манна-Уитни. Для установления модели LASSO применяли пакет R glmnet.

В заключение, в когорте из 82 пациентов с SLE и 48 здоровых доноров было обнаружено, что профиль экспрессии белков был выше по сравнению со здоровыми донорами для большинства тестируемых пациентов с высоким IFNGS (49/55, 89%) а также в случае подгруппы тестируемых пациентов с низким IFNGS (7/27, 26%) (фиг. 5). Профиль экспрессии белков коррелировал с глобальной активностью заболевания (медианный показатель SLEDAI составлял 4 на когорту) как у пациентов, страдающих лимфопенией, так и у пациентов, не страдающих лимфопенией (фиг. 6). Также наблюдали значимые ассоциации с вовлечением кожи, низким уровнем белков комплемента, аутоантителами к ДНК и тромбоцитопенией. Таким образом, согласно результатам, полученным авторами настоящего изобретения, измерения уровней белков, полученных из крови, могут дополнять валидированные профили экспрессии генов для мониторинга активности IFN I типа.

Пример 7. IFNPS обеспечивает идентификацию новой подгруппы пациентов с признаками активности IFN I типа.

У пациентов с SLE IFNGS демонстрирует бимодальное распределение и может использоваться для разделения пациентов на две подгруппы: характеризующиеся высоким IFNGS (высокий IFNGS) и характеризующиеся низкими уровнями (низкий IFNGS). Сравнили преобладание IFNPS у HD с пациентами с SLE, характеризующимися как высоким IFNGS, так и низким IFNGS. Было обнаружено, что IFNPS был сильно повышен у всех пациентов с SLE. Из пациентов с SLE 68% демонстрировали IFNPS, составляющий более 2 стандартных отклонений от среднего значения у HD (AUC равняется 0,93,  $p$  меньше 0,001). IFNPS также был в значительной степени повышен у пациентов с SLE с низким IFNGS (AUC равняется 0,86,  $p$  меньше 0,001), и была идентифицирована подгруппа 26% пациентов с SLE с низким IFNGS, которая сходным образом демонстрировала IFNPS, составляющий более 2 стандартных отклонений от среднего значения у HD (фиг. 3). Следовательно, IFNPS можно использовать для идентификации уникальной подгруппы пациентов с потенциально высокой активностью IFN I типа и низкими уровнями IFN-индуцируемых генов в крови.

Пример 8. IFNPS и IFNGS коррелируют с глобальной активностью заболевания при SLE.

Ассоциацию между IFNPS и суммарной активностью заболевания в наборе данных для обучения характеризовали с целью определить, коррелирует ли IFNPS с общей активностью заболевания. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена для IFNPS и IFNGS с индексом активности заболевания SLE (SLEDAI), осуществляли оценку активности заболевания SLE в нескольких системах органов. Было обнаружено, что IFNPS разделял коэффициент корреляции Спирмена, составляющий 0,45 ( $p$  меньше 0,001), со SLEDAI, в то время как IFNGS демонстрировал коэффициент корреляции Спирмена, составляющий 0,19 ( $p$  равняется 0,029), со SLEDAI, что свидетельствует о том, что IFNPS может служить в качестве пригодного биомаркера общего заболевания при SLE (фиг. 6A).

Изучали преобладание IFNPS и IFNGS у пациентов, положительных и отрицательных в отношении каждого компонента SLEDAI. Как IFNGS, так и IFNPS были в значительной степени повышены у пациентов, у которых присутствовали сыпь, низкий уровень белков комплемента и аутоантитела к двухцепочечной ДНК. IFNPS также был в значительной степени повышен у пациентов с SLE, страдающих тромбоцитопенией, и IFNGS демонстрировал сходную тенденцию. IFNPS также демонстрировал числовое повышение у пациентов с SLE, страдающих лейкопенией (фиг. 6B). IFNPS в значительной степени коррелирует со SLEDAI как у пациентов с SLE, страдающих лейкопенией, так и у пациентов с SLE, не стра-

дающих лейкопенией ( $p$  меньше 0,05), что предоставляет дополнительное доказательство того, что профиль экспрессии отражает биологию ткани, которая является нечувствительной к изменениям состава крови (фиг. 6С).

Для определения того, возможно ли воспроизведение результатов в независимой когорте пациентов со степенью тяжести заболевания от умеренной до тяжелой, оценивали ассоциацию между IFNPS и составным показателем SLEDAI как у пациентов, страдающих лимфопенией, так и у пациентов, не страдающих лимфопенией, в когорте MUSE. В данной когорте () была обнаружена значительная ассоциация между IFNPS и гипокомплементемией, повышенным уровнем антител к двухцепочечной ДНК и лейкопенией. У двух пациентов с тромбоцитопенией IFNPS демонстрировал положительную корреляцию с индексом распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI) (коэффициент корреляции Спирмена равняется 0,21,  $p$  меньше 0,001), что является альтернативным способом измерения активности кожного заболевания, что подтверждает ассоциацию между IFNPS и поражением кожи при SLE.

Таким образом, IFNPS отражает воспаление в нескольких системах органов у пациентов с SLE, что делает IFNPS пригодным биомаркером суммарной активности заболевания.

Пример 9. IFNPS ассоциирован с сигнальным путем IFN I типа.

IFN I типа и II типа играют различные роли в усилении иммунного ответа, но индуцируют по большей части перекрывающиеся транскрипционные изменения в клетках. Более того, IFN II типа непосредственно индуцируются IFN I типа. В силу этих причин обнаружение различий между обоими типами ответов в ходе мониторинга заболевания у человека является затруднительным. Чтобы подтвердить, что идентифицированный авторами настоящего изобретения IFNPS отражает биологию, ассоциированную с IFN I типа, но не с IFN II типа, измеряли корреляцию между IFNPS и транскрипцией нескольких компонентов профилей экспрессии индуцируемых IFN- $\gamma$  генов, IRF1, CXCL9, и SLAMF8,39,41, и таким образом было обнаружено отсутствие корреляции между IFNPS и этими генами в образцах от пациентов либо с SLE, либо с миозитом. Напротив, IFNPS коррелировал со всеми четырьмя компонентами профиля экспрессии генов, индуцируемых IFN I типа, IFI44L, IFI27, RSAD2 и IFI44, что продемонстрировало, что IFNPS непосредственно индуцируется IFN I типа, но не IFN II типа.

Чтобы дополнительно оценить, является ли IFNPS специфически индуцируемым IFN I типа, авторы настоящего изобретения исследовали, подвергается ли IFNPS супрессии посредством нейтрализации IFNAR, рецептора, необходимого для осуществления передачи сигнала IFN I типа. Проводили мониторинг IFNPS у пациентов с SLE до и после лечения с помощью анифролумаба, моноклонального антитела, которое нейтрализует IFNAR. Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что IFNPS значительно снижался в дни 169 и 365 по сравнению с днем 1 ( $p$  меньше 0,001) в группе, подвергавшейся лечению с помощью 300 мг анифролумаба. Напротив, IFNPS не демонстрировал значительных изменений по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо ( $p$  меньше 0,05; фиг. 7а). Изменения в IFNPS с дня 1 до дней 169 и 365 также были значительными при сравнении между группой, подвергавшейся лечению с помощью 300 мг анифролумаба, и группой плацебо (фиг. 7б). Следовательно, после нейтрализации IFNAR с помощью анифролумаба IFNPS был специфически супрессирован, что демонстрирует, что IFNPS отражает биологию, индуцируемую IFN I типа.

Фигура 1. Циркулирующие белки обеспечивают получение данных, в значительной степени отличных от данных, обнаруженных при определении экспрессии генов в цельной крови. Графики плотности распределения корреляции Спирмена объединенных измерений RBM и HGU133 Plus 2.0 в 50 образцах от HD и 143 образцах от пациентов с SLE. Анализ, ограниченный аналитами от RBM, где 75% измерений были выше LLOQ в конкретной группе образцов. Данные измерений с помощью Somalogic, собранные с помощью нового сокращенного протокола, проходят QC и больше не повышаются с преобладанием антител к двухцепочечной ДНК. Коробчатые диаграммы, демонстрирующие глобальное распределение сигналов измерений уровней 1129 белков, полученные с применением стандартного протокола Somalogic (A) и сокращенного протокола (B) с образцами сыворотки крови, выделенными из 143 образцов, полученных от пациентов с SLE, и 50 образцов от HD. Минимальное значение, значение первого квартиля, медианное значение, значение третьего квартиля и максимальное значение в RFU на образец указаны на каждой коробчатой диаграмме. Преобладание антител к двухцепочечной ДНК для каждого образца показано на диаграммах зеленым цветом. С. Специфические в отношении образца медианные факторы масштабирования, применяемые для нормализации по медиане планшетов с образцами, полученными от пациентов с SLE, и образцами от HD. Образцы с фактором масштабирования образцов, составляющим менее 0,4, означающим, что медианное значение в RFU в 2,5 раз больше медианного значения в RFU для планшета, не прошли контроль качества.

Сокращенный протокол улучшает корреляцию с измерениями с помощью Rules Based Medicine. Графики плотности распределения, демонстрирующие корреляцию Спирмена при общих измерениях с помощью RBM и Somalogic в 50 образцах от HD, образцах с антителами к двухцепочечной ДНК, отрицательных в отношении SLE, и образцах с антителами к двухцепочечной ДНК, положительных в отношении SLE, полученные с применением как стандартного, так и сокращенного протоколов. Только аналиты от RBM, где 75% измерений были выше LLOQ в конкретной группе образцов, использовали для корреляции

ляционного анализа.

Большинство аналитов демонстрируют высокую воспроизводимость. А. Воспроизводимость значений в RFU образцов, анализируемых в одном и том же планшете в один и тот же день (А) и в разных планшетах в разные дни (В) по сокращенному протоколу. Коробчатые диаграммы демонстрируют 10-й и 90-й процентиля, интерквартильный размах и медианное распределение CV в экспериментах с тремя повторами с образцами от HD, образцами с антителами к двухцепочечной ДНК, отрицательными в отношении SLE, и образцами с антителами к двухцепочечной ДНК, положительными в отношении SLE.

Фигура 2. Идентификация профиля экспрессии белков, связанного с интерфероном (IFNPS). А. Диаграмма Венна, демонстрирующая отбор измерений уровня белков, используемых для отбора признаков при регрессии LASSO. Измерения уровня 34 белков с помощью Somalogic демонстрировали коэффициент корреляции Пирсона, составляющий больше 0,3 по сравнению с IFNGS, и, как известно из экспериментов на человеке *in vitro* или *in vivo*, характеризовались экспрессией генов, индуцируемой IFN I типа. В. Среднее значение коэффициента корреляции Пирсона показателей белков IFN I типа, спрогнозированное после 10 итераций 5-кратной кросс-валидации с IFNGS с изменением количества признаков, введенных в модель регрессии LASSO. Оптимальное значение А также выбирали посредством 10 итераций 5-кратной кросс-валидации. Выбор признаков был ограничен белками с положительными независимыми ассоциациями с IFNGS. Белки масштабировали до среднего значения для HD и стандартного отклонения до установления модели регрессии LASSO. С. Коэффициенты регрессии 4 профилей экспрессии белков, заново установленные для профиля экспрессии 21 гена IFN $\alpha/\beta$  с обычной регрессией по методу наименьших квадратов. D. Диаграмма рассеивания, демонстрирующая соответствие между 4 белками профиля экспрессии IFN I типа и IFNGS. Значение R, рассчитанное с применением коэффициента корреляции Пирсона.

Независимое подтверждение компонентов IFNPS с помощью микрочипа и Rules Based Medicine (RBM). Валидация компонентов измерений с помощью Somalogic уровня 4 белков профиля экспрессии IFN I типа с применением независимых платформ. Для каждого компонента профиля экспрессии указаны попарные корреляции Спирмена между измерениями с помощью Somalogic и измерениями уровня белков с помощью RBM или попарные корреляции между экспрессией генов, измеренной с помощью микрочипов. Все корреляции были значительными ( $p$  меньше 0,001), за исключением корреляции между измерениями уровней белка BLC с помощью Somalogic и измерениями экспрессии гена BLC, проведенными с помощью микрочипа HGU133 Plus 2.0.

Фигура 3. IFNPS, повышенный по сравнению со здоровыми донорами для большинства тестируемых пациентов с высоким IFNGS (89%), а также для подгруппы тестируемых пациентов с низким IFNGS (26%). А. Графики плотности распределения, демонстрирующие преобладание профиля экспрессии 21 гена IFN $\alpha/\beta$  в образцах от пациентов с SLE и от HD. В. Профиль экспрессии 4 белков IFN I типа у HD и пациентов с SLE. С. Преобладание профиля экспрессии генов IFN $\alpha/\beta$  у HD и пациентов с SLE с низким и высоким преобладанием профиля экспрессии генов IFN $\alpha/\beta$ . D. Преобладание профиля экспрессии белков, связанного с IFN I типа, у HD и пациентов с SLE с низким и высоким преобладанием профиля экспрессии генов, связанного с IFN $\alpha/\beta$ . Статистические сравнения в каждой группе пациентов с SLE и HD указывали посредством площади под кривой (AUC) и  $p$ -значения, полученного с применением U-критерия Манна-Уитни.

Фигура 6. IFNPS коррелирует с глобальной активностью заболевания SLE (SLEDAI). Диаграммы рассеивания, демонстрирующие корреляцию между IFNGS и SLEDAI (А), а также 4 белками профиля экспрессии IFN I типа и SLEDAI у пациентов с SLE. В. AUC для IFNGS и IFNPS использовали для разделения пациентов с SLE на испытывающих и не испытывающих конкретные симптомы SLE. Пороговая величина при лейкопении составляет менее 3000 WBC/мкл.  $P$ -значения указаны с применением U-критерия Манна-Уитни (\*\* $p$  меньше 0,001, \* $p$  меньше 0,01, \* $p$  меньше 0,05,  $p$  меньше 0,10).

Фигура 6 (продолжение): IFNPS коррелирует со SLEDAI у пациентов с SLE, как страдающих, так и не страдающих лимфопенией. С. Диаграмма рассеивания, демонстрирующая зависимость между IFNGS и 4 белками профиля экспрессии IFN I типа у пациентов с SLE, не страдающих и В. страдающих лимфопенией. Пороговая величина при лейкопении составляет менее 1000 лимфоцитов/мкл. Кривая регрессии для обоих профилей экспрессии, установленная с применением обычной регрессии по методу наименьших квадратов. Коэффициент корреляции и  $p$ -значение определяли с применением коэффициента корреляции Спирмена.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции для лечения заболевания или нарушения, опосредованного интерфероном I типа, выбранного из системной красной волчанки (SLE), миозита, склеродермии, волчаночного нефрита, ревматоидного артрита или кожной красной волчанки (CLE) у субъекта, где фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество анифролумаба, и где субъект имеет повышенный профиль экспрессии белков, связанный с IFN (IFNPS), характеризующийся повышенной экспрессией белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 по сравнению с экспрессией белков

EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 у здорового донора.

2. Применение по п.1, где повышенный IFNPS характеризуют по среднему значению экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 по сравнению со средним значением экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 у здорового донора.

3. Применение по п.1 или 2, где фармацевтическая композиция содержит 300 мг анифролумаба.

4. Применение по любому из пп.1-3, где фармацевтическая композиция включает введение 300 мг анифролумаба один раз в четыре недели.

5. Применение по любому из пп.1-4, где лечение подавляет повышенный IFNPS у субъекта.

6. Применение по любому из пп.1-5, где лечение приводит к улучшению в отношении индекса активности заболевания SLE (SLEDAI) у субъекта.

7. Применение по любому из пп.1-6, где лечение приводит к улучшению в отношении показателя активности, представляющего собой индекс распространенности и степени тяжести кожной красной волчанки (CLASI), у субъекта.

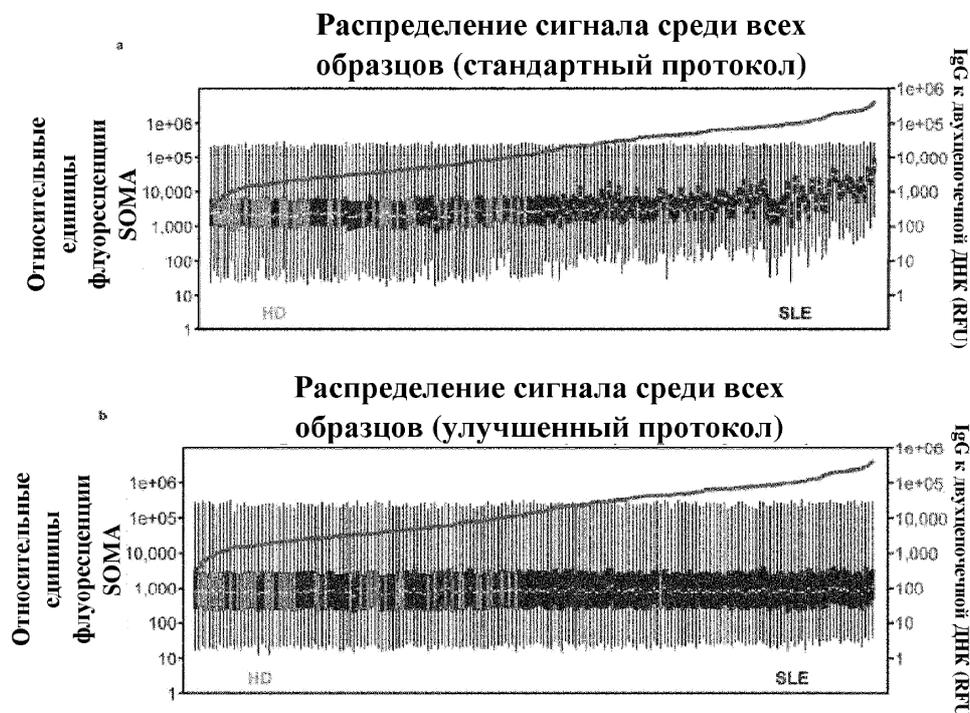
8. Применение по любому из пп.1-7, где субъект представляет собой пациента с тестируемым низким профилем экспрессии гена интерферона (IFNGS).

9. Способ *in vitro* выявления повышенной активности IFN в первом образце, выделенном от субъекта, имеющего SLE, миозит, склеродермию, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит или CLE, при этом способ включает количественное определение экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 в первом образце и сравнение экспрессии белков в указанном первом образце с экспрессией белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 во втором образце, выделенном от здорового донора.

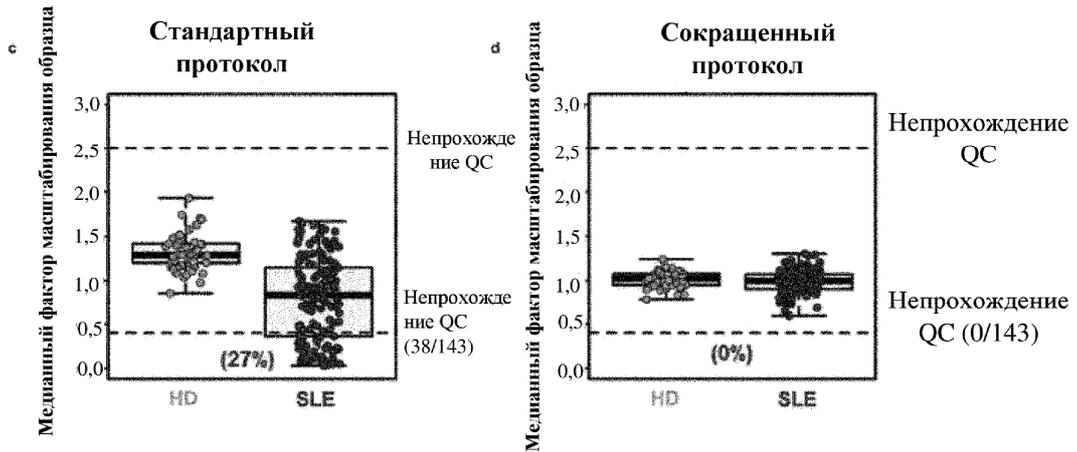
10. Способ идентификации субъекта, имеющего SLE, миозит, склеродермию, волчаночный нефрит, ревматоидный артрит или CLE, как подходящего для лечения с помощью анифролумаба, при этом указанный способ включает количественное определение экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 в первом образце, выделенном от указанного субъекта, и сравнение экспрессии белков в указанном первом образце с экспрессией белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 во втором образце от здорового донора.

11. Способ по п.9 или 10, где первый и второй образцы являются образцами крови.

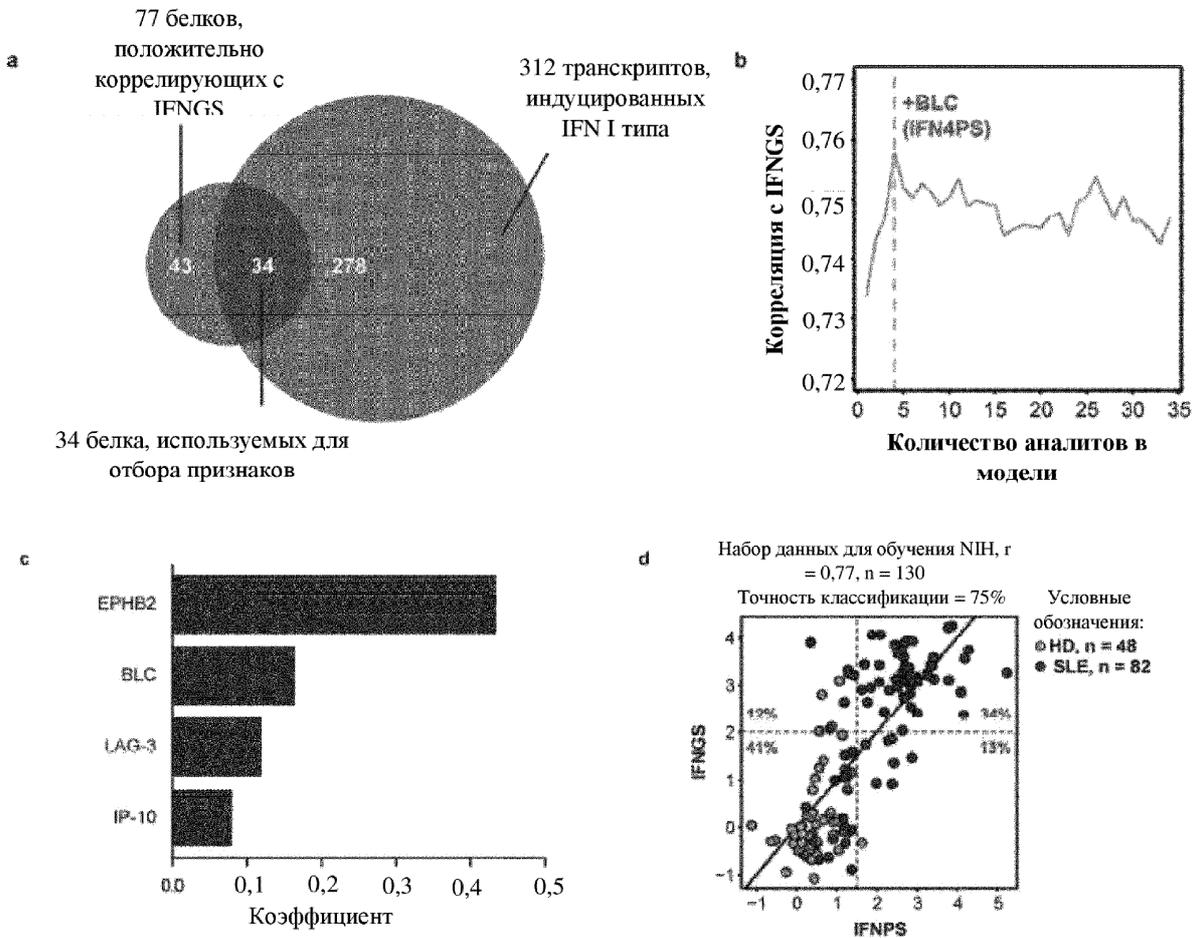
12. Способ по любому из пп.9-11, включающий количественное определение среднего значения экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 в первом образце и сравнение указанного среднего значения экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 в указанном первом образце со средним значением экспрессии белков EPHB2, BLC, LAG-3 и IP-10 у здорового донора.



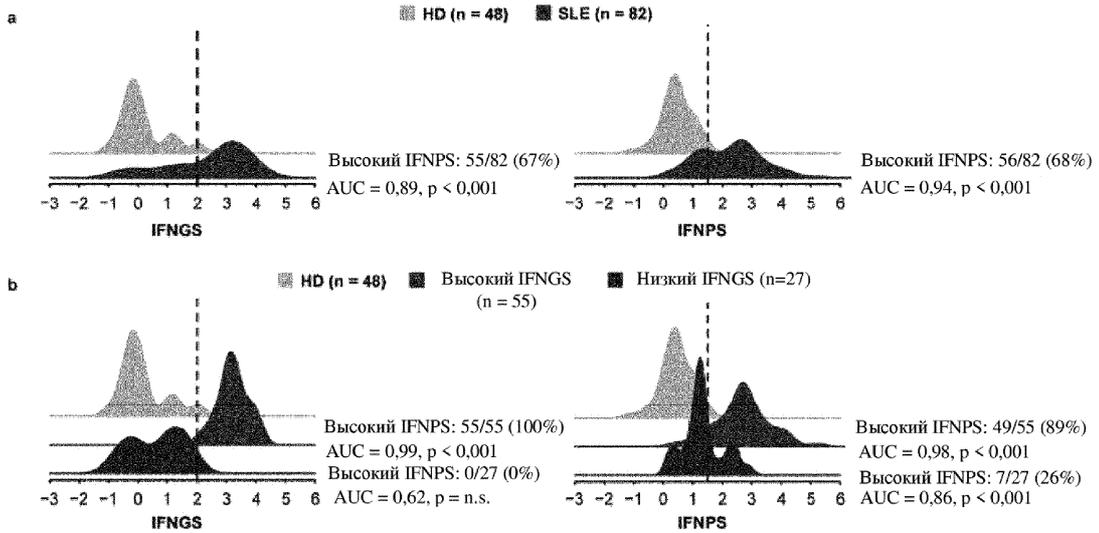
Фиг. 1



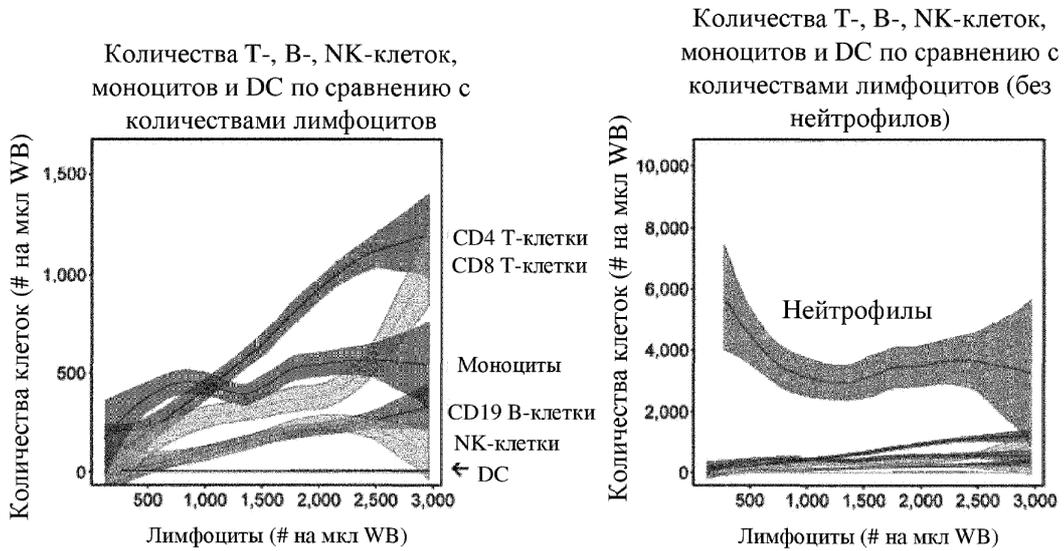
Фиг. 1, продолжение



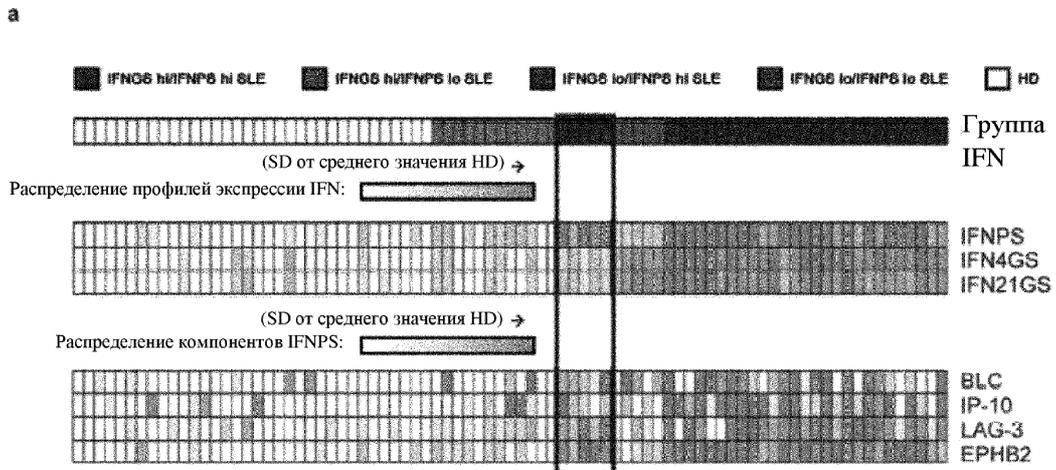
Фиг. 2



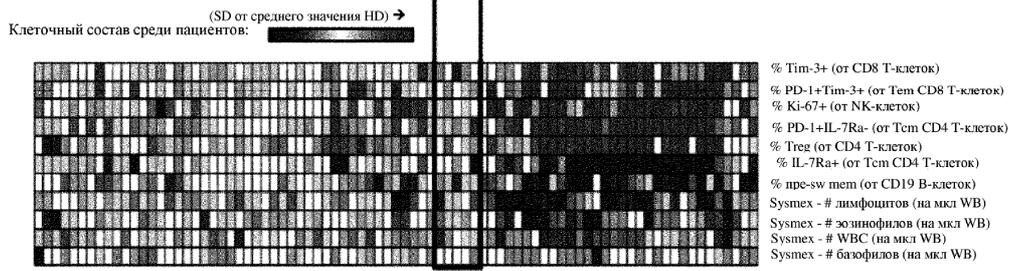
Фиг. 3



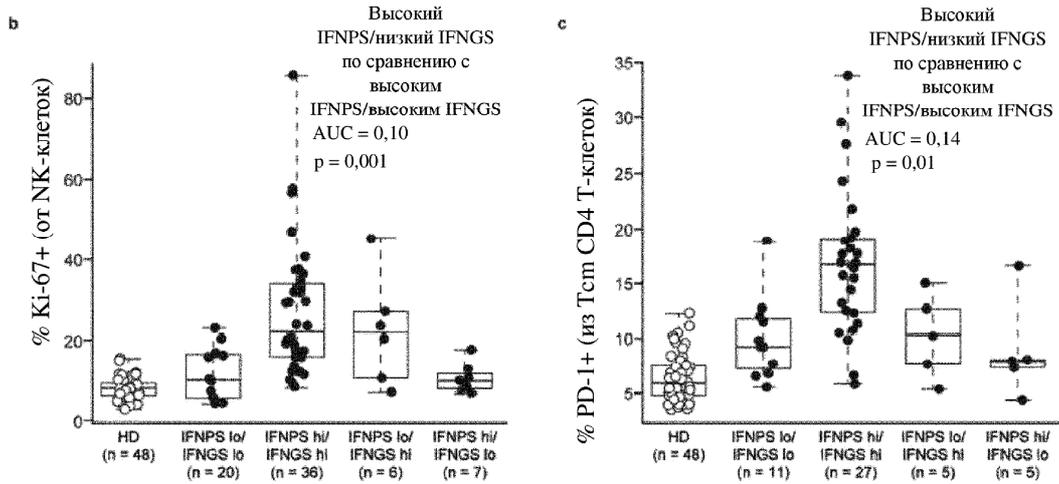
Фиг. 4



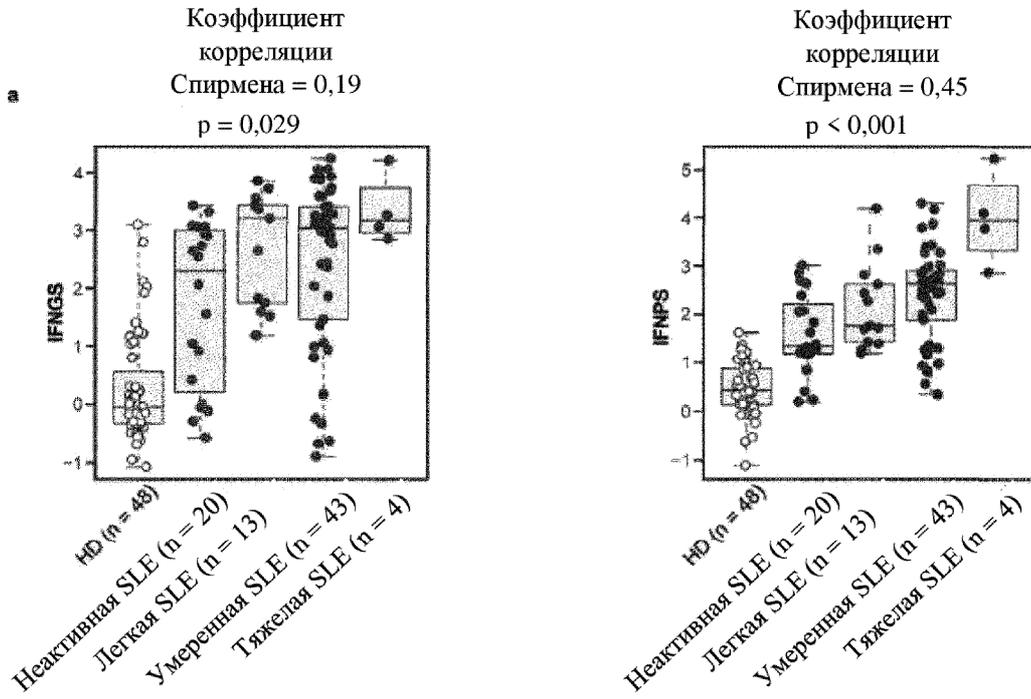
Фиг. 5a



Фиг. 5а, продолжение

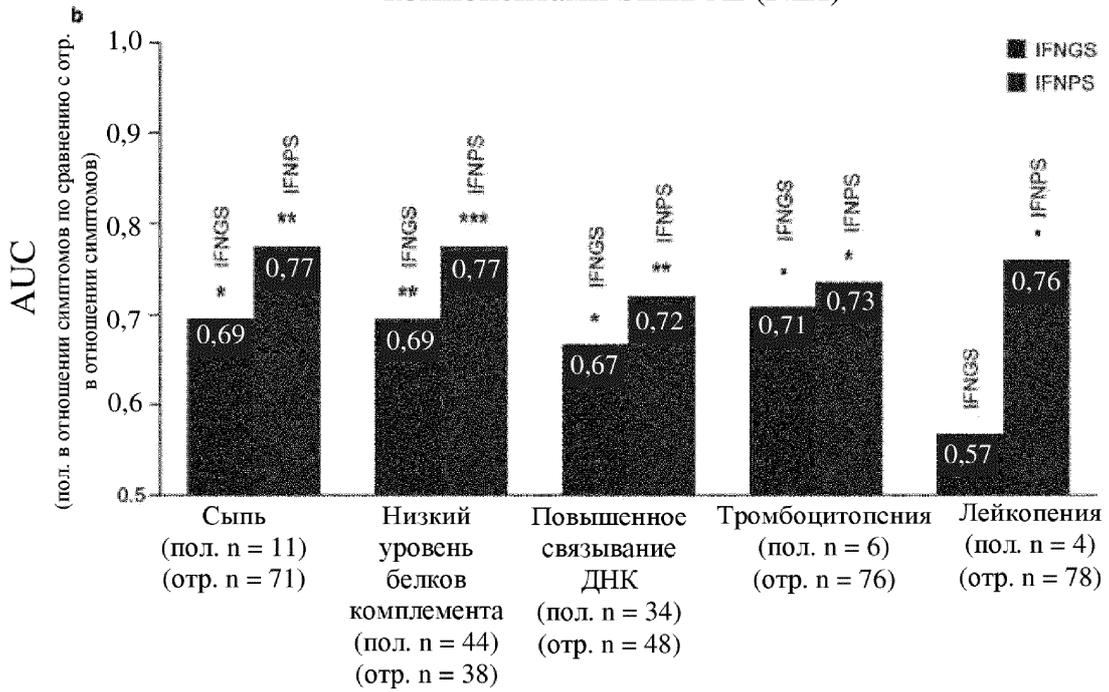


Фиг. 5, продолжение

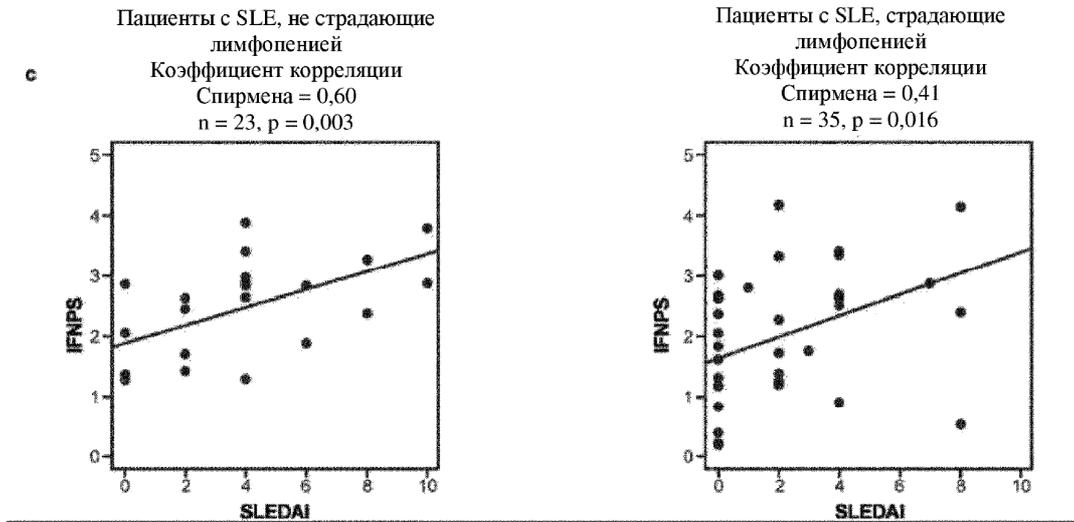


Фиг. 6а

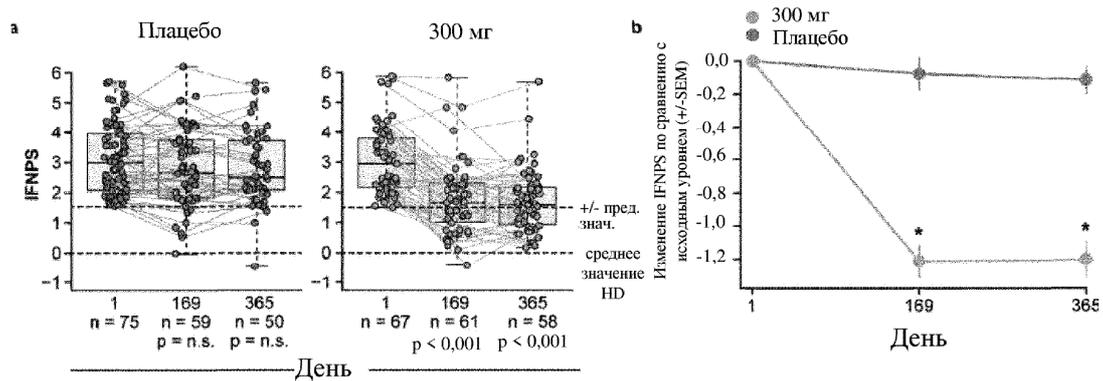
Ассоциация профилей экспрессии IFN с компонентами SLEDAI (NIH)



Фиг. 6b



Фиг. 6с



Фиг. 7

